

RELACIÓN ENTRE ASMA PREMENSTRUAL Y EMPEORAMIENTO DE SÍNTOMAS OTORRINOLARINGOLÓGICOS EN MUJERES CON ASMA

M. Pavón¹, A. Pereira Vega², J. L. Sánchez³, J. A. Maldonado², J. M. Bravo² y M. Alwakil²

¹Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva. ²Servicio de Neumología. Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva. ³Departamento de Enfermería. Universidad de Huelva.

Estudio subvencionado por proyecto de investigación Neumosur (nº 7/2003)

Resumen

Objetivo: analizar si existe empeoramiento de síntomas otorrinolaringológicos (rinorrea, obstrucción nasal y disfonía) en el periodo premenstrual de mujeres con asma y su posible relación con el asma premenstrual.

Pacientes y método: se realizó un estudio prospectivo en 38 mujeres en edad fértil, con ciclos menstruales regulares y que cumplieran criterios diagnósticos de asma. Se realizó diariamente durante un ciclo menstrual completo un cuestionario de síntomas respiratorios y otro de síntomas otorrinolaringológicos. Se analizaron en los periodos preovulatorio y premenstrual los valores sanguíneos de inmunoglobulina E, hormonas sexuales y leucotrieno C4. Por último, se relacionó la frecuencia del empeoramiento de síntomas otorrinolaringológicos con el nivel de gravedad del asma.

Resultados: se observó un empeoramiento premenstrual de los síntomas otorrinolaringológicos en el 31,6% de las pacientes y cumplían criterios de asma premenstrual el 44,7%. Entre las mujeres que tenían empeoramiento premenstrual de síntomas otorrinolaringológicos, el 66,6% tenían también asma premenstrual. La asociación entre ambos fenómenos se mostró muy próxima a la significación estadística (p=0,06). No se encontró relación entre el empeoramiento de los síntomas otorrinolaringológicos y las determinaciones sanguíneas realizadas. Se observó que al aumentar la gravedad del asma empeoraban los síntomas otorrinolaringológicos premenstruales (p=0,04).

Conclusiones: nuestros datos sugieren una relación entre el empeoramiento premenstrual de síntomas otorrinolaringológicos y la presencia de asma premenstrual. Cuanto mayor es la gravedad del asma, mayor es el número de mujeres con empeoramiento premenstrual de síntomas otorrinolaringológicos.

Palabras clave: asma premenstrual; rinorrea; obstrucción nasal; disfonía; ciclo menstrual; síntomas premenstruales.

Relationship between premenstrual asthma and premenstrual worsening of otorhinolaryngological symptoms in women with asthma.

Abstract

Objective: to analyze if there is worsening of several otorhinolaryngological symptoms (rhinorrhea, nasal obstruction and dysphonia) in the premenstrual period in women with asthma and its possible relationship with premenstrual asthma.

Patients and methods: We carried out a prospective study in 38 women in fertile age, with regular menstrual cycles and who met diagnostic criteria for asthma. Daily, we performed during a full menstrual cycle a questionnaire of respiratory symptoms and another of otorhinolaryngological symptoms. In the preovulatory and premenstrual periods were analyzed the blood levels of immunoglobulin E, sex hormones and leukotriene C4. Finally, we analyzed the worsening of otorhinolaryngological symptoms frequency according the level of asthma severity.

Results: There is premenstrual worsening of otorhinolaryngological symptoms in 31.6% of patients. They met premenstrual asthma criteria on 44.7%. Among women with premenstrual worsening of symptoms otorhinolaryngological, 66.6% had premenstrual asthma also. The association between both phenomena was very close to statistical significance (p = 0.06). No relationship was found between the worsening of symptoms otorhinolaryngological and blood determinations. It was observed that with increasing severity of asthma increase the frequency of premenstrual otorhinolaryngological symptoms (p = 0.04).

Conclusions: Our data suggest a relationship between premenstrual worsening of otorhinolaryngological symptoms and the presence of premenstrual asthma. The increased severity of asthma is related with the increase of premenstrual otorhinolaryngological symptoms frequency.

Keywords: premenstrual asthma; rhinorrhea; nasal obstruction; dysphonia; menstrual cycle; premenstrual symptoms.

INTRODUCCIÓN

Se considera asma premenstrual al empeoramiento de los síntomas asmáticos y/o valores de función pulmonar que experimentan algunas asmáticas en edad fértil en la fase premenstrual del ciclo, especialmente en los días previos a la menstruación o primeros días de la misma. Entre el 30 y 40%^{1, 2, 3} de las mujeres que tienen asma lo padecen.

El empeoramiento de síntomas otorrinolaringológicos (ORL) durante el ciclo menstrual es un tema mucho menos estudiado que el asma premenstrual. Las

publicaciones sobre este tema intentan relacionar los cambios en la sintomatología otorrinolaringológica durante el ciclo menstrual con los cambios en las hormonas sexuales femeninas (estrógenos y progesterona)^{4,5}.

En nuestra práctica clínica diaria con mujeres asmáticas hemos observado que refieren con bastante frecuencia empeoramiento de síntomas otorrinolaringológicos como rinorrea, obstrucción nasal y/o disfonía en el periodo premenstrual del ciclo. Partiendo de esta observación y basándonos en la teoría de la vía

Recibido: 8 de septiembre de 2011. Aceptado: 3 de noviembre de 2011.

María Pavón Gómez
airamnovap@hotmail.com

aérea única⁶ hemos intentado determinar si existe relación entre el empeoramiento de los síntomas otorrinolaringológicos y de los síntomas bronquiales premenstruales en las mujeres que padecen asma bronquial. Por otra parte, hemos analizado factores etiopatogénicos relacionados con el asma premenstrual (inmunoglobulina E total y específica, hormonas sexuales y leucotrieno C₄ -LTC₄-) que podrían estar también en relación con el empeoramiento premenstrual de los síntomas ORL. Por último, hemos valorado la relación entre la gravedad del asma según GINA (Global Initiative on Asthma) 2005 y el hecho de presentar empeoramiento de síntomas otorrinolaringológicos en el periodo premenstrual.

MATERIAL Y MÉTODO

Realizamos un estudio prospectivo que se llevó a cabo durante el año 2009 en las consultas externas de Neumología del hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva. Se incluyeron en el estudio 38 mujeres asmáticas en edad fértil.

El criterio de inclusión fue mujeres asmáticas en edad fértil revisadas en nuestras consultas externas de Neumología con ciclos menstruales regulares. Se consideró asma al diagnóstico realizado por un médico en base a la clínica y/o reversibilidad >15% en Peak Flow o espirometría. Los criterios de exclusión fueron el embarazo, la lactancia y la toma de anticonceptivos hormonales. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del hospital.

Cada mujer cumplimentó un cuestionario de síntomas respiratorios y síntomas otorrinolaringológicos, recogidos de forma diaria durante un ciclo menstrual completo. La metodología utilizada para la recogida e interpretación de los datos tanto en síntomas respiratorios, como en síntomas otorrinolaringológicos, está basada en los estudios de Eliasson² y Ensom¹. El cuestionario de síntomas respiratorios recogió la presencia de tos, disnea, sibilancias y opresión torácica. La presencia diaria de los síntomas estudiados se catalogó de cero a tres¹. El valor 0 sería la ausencia del síntoma, el valor 1 sería síntomas leves (interfieren levemente su actividad normal), el valor 2 sería síntomas moderados (interfieren su actividad normal pero no le impiden acudir al trabajo o a la escuela), y el grado 3 sería síntomas severos (interfieren su actividad normal y faltó al trabajo, a la escuela o canceló citas).

La interpretación se realizó de la siguiente forma: a) valoración diaria (0 a 3) de cada uno de los cuatro síntomas respiratorios analizados (tos, disnea, sibilancias y opresión torácica); b) índice suma diario; c) media aritmética de los índices suma en dos periodos (de 6 días cada uno): del quinto al décimo día (se considera el día 1 el inicio de la menstruación), fase folicular o preovulatoria, y los 5 últimos días del ciclo, incluyendo el primero de la menstruación, fase premenstrual; d) diferencia entre estos dos últimos valores, considerando valor significativo una diferencia superior al 20%.

En el caso de que el empeoramiento premenstrual fuera mayor o igual al 20%, se consideraba criterio de asma premenstrual. Para evitar denominadores 0, que impedirían el cálculo de la variabilidad, se añadió a todos los casos la constante 0.01 al denominador.

Por otra parte, el cuestionario de síntomas otorrinolaringológicos recogía los siguientes síntomas: rino-rrrea, obstrucción nasal y disfonía^{5,7,8}. La interpretación de los síntomas descritos se realizó de forma similar a lo realizado para los síntomas respiratorios. En el caso de que fuera mayor o igual al 20% el empeoramiento premenstrual, se consideraba que tenía criterio de empeoramiento premenstrual de los síntomas otorrinolaringológicos.

Se realizó a todas las mujeres una determinación sanguínea en dos periodos: preovulatorio (entre el 6º y 10º días tras el inicio de la menstruación) y premenstrual (en los cinco días anteriores a la menstruación o en primer día de la misma). Se analizaron factores etiopatogénicos relacionados con el asma premenstrual y que pudieran estar también en relación con el empeoramiento premenstrual de síntomas ORL: hormonas (estrógenos, progesterona y su relación), leucotrienos C₄ e indicadores de atopia (inmunoglobulina E total y específicas).

La metodología seguida con cada uno de los parámetros estudiados fue la siguiente: a) Leucotrienos C₄: Enzimoimmunoensayo competitivo entre el conjugado enzimático y el leucotrieno C₄ de la muestra frente a un número limitado de puntos de unión con los anticuerpos que recubren la placa microtiter (Laboratorio Balagué, Barcelona, España); b) Inmunoglobulina E total y específicas: Enzimoimmunoensayo en un Inmunocap 250 de Phadia; c) 17 Beta-estradiol y Progesterona: Enzimoimmunoensayo de quimioinmoluminiscencia.

Para el análisis del empeoramiento de síntomas otorrinolaringológicos según la severidad del asma, se utilizó la clasificación de la GINA (Global Initiative on Asthma 2005)⁹.

Una vez clasificadas las pacientes en cuatro niveles de gravedad, se reunieron los subgrupos asma intermitente y asma leve persistente en un grupo llamado asma leve y los subgrupos asma moderado y asma grave, en otro llamado asma moderado-grave, con el fin de aumentar el número de mujeres en cada grupo y cumplir las condiciones de aplicación necesarias para la realización de la prueba de significación.

Se realizó un análisis descriptivo transversal. Para valorar la magnitud del estudio se utilizó un estadístico de frecuencia, la Razón de Prevalencia. La relación entre las variables categóricas tener asma premenstrual y tener síntomas otorrinolaringológicos premenstruales, y severidad del asma premenstrual según los criterios de la GINA y tener síntomas otorrinolaringológicos premenstruales, se analizó mediante el test de la Ji-cuadrado (χ^2). Para el análisis de la relación entre la variable empeoramiento de síntomas otorrinolaringológicos premenstruales y los valores sanguíneos anali-

zados en todas las mujeres asmáticas (inmunoglobulina E, hormonas sexuales y leucotrienos C₄) se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney (no paramétrica). Todo esto se realizó con el paquete SPSS versión 17 y la significación estadística fue definida a priori con un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

De las 38 mujeres incluidas en el estudio cumplían criterios de asma premenstrual 17 (44,7%; IC95%:29,61-60,64). Doce (31,6%; IC95%:18,37-47,5) mostraban empeoramiento premenstrual de los síntomas otorrinolaringológicos.

En cuanto a la asociación entre ambos parámetros se observa que el empeoramiento premenstrual de los síntomas otorrinolaringológicos apareció en el 47,1% (IC95%: 26,16-69,04) de las mujeres con criterios diagnósticos de asma premenstrual, mientras que sólo el 19,1% (IC95%: 7,08-40,59) de las mujeres que no tenían asma premenstrual, tenían empeoramiento de los síntomas ORL en el periodo premenstrual.

La magnitud de la asociación según la Razón de Prevalencia es 2,471. El valor de la p no llegó a ser estadísticamente significativo pero fue muy próximo a ello ($p = 0,067$).

No se encontró relación entre el hecho de presentar empeoramiento de los síntomas otorrinolaringológicos en el periodo premenstrual y las determinaciones sanguíneas realizadas en las 38 mujeres asmáticas: inmunoglobulina E (figura 1), hormonas sexuales (figura 2) o leucotrieno C₄ (figura 3). Estos marcadores se midieron en dos momentos del ciclo menstrual, preovulatorio y premenstrual. Se compararon los niveles obtenidos en ambos periodos, y a su vez, se compararon con la presencia o no de empeoramiento de síntomas otorrinolaringológicos, sin encontrar diferencias significativas entre ellos.

Immunoglobulina E

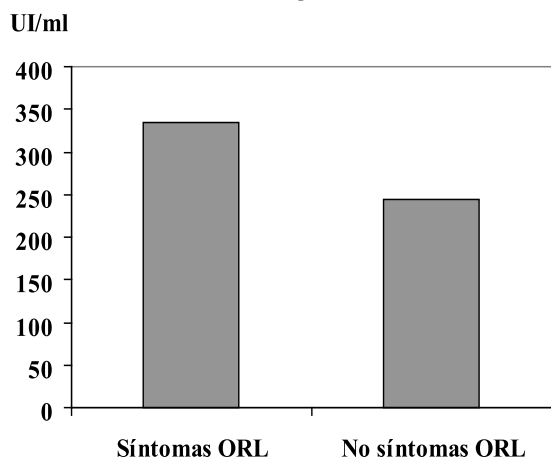


Figura 1. Niveles séricos medios de inmunoglobulina E en mujeres asmáticas según la presencia o no de síntomas otorrinolaringológicos (ORL). No significativo ($p = 0,543$).

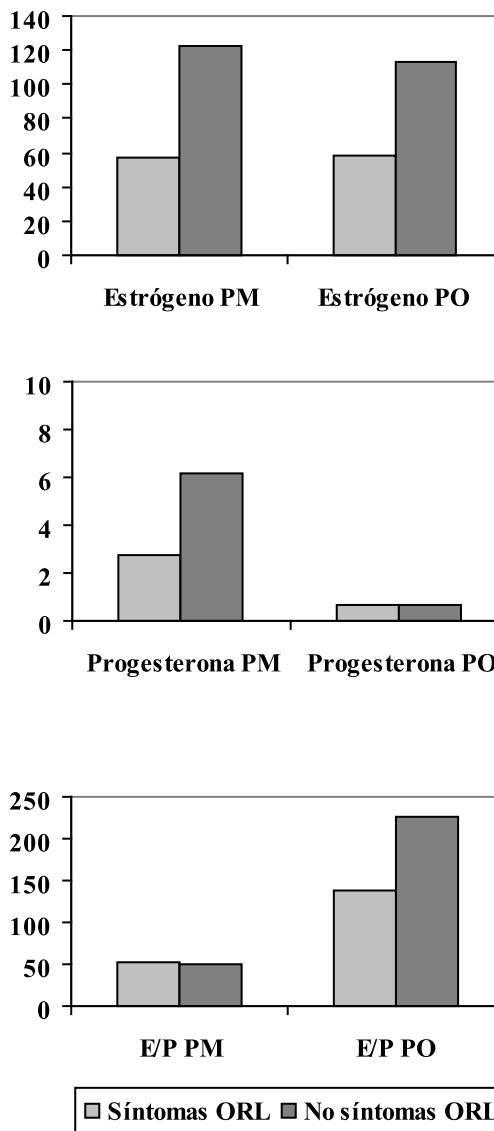


Figura 2. Niveles séricos premenstruales (PM) y preovulatorios (PO) de estrógenos (E), progesterona (P) y relación estrógeno/progesterona (E/P), en mujeres asmáticas, según la presencia o no de síntomas otorrinolaringológicos (ORL). Estrógeno PM ($p = 0,288$), estrógeno PO ($p = 0,326$), progesterona PM ($p = 0,265$), progesterona PO ($p = 0,418$), relación E/P PM ($p = 0,595$) y PO ($p = 0,665$).

Según la clasificación de la GINA (Global Initiative on Asthma) para la gravedad del asma, encontramos que el número de pacientes con empeoramiento de síntomas otorrinolaringológicos premenstruales parece ir aumentando según va empeorando la gravedad del asma (figura 4). Así, se observó que en las mujeres con asma intermitente leve los síntomas otorrinolaringológicos premenstruales se presentan en un 13,3% (IC95%:2,29-37,52), en las mujeres que presentan asma persistente leve aparecen los síntomas otorrinolaringológicos en un 40% (IC95%:7,34-81,76), en las que presentan asma persistente moderado se aprecia un descenso en el porcentaje de mujeres que sufren empeoramiento de síntomas otorrinolaringológicos, 33,3% (IC95%:9,26-66,76) pero la tendencia ascendente continúa en las mujeres que padecen asma persistente grave, donde aparecen los síntomas otorrinolaringológicos hasta en un 55,6% (IC95%:24,04-83,95).

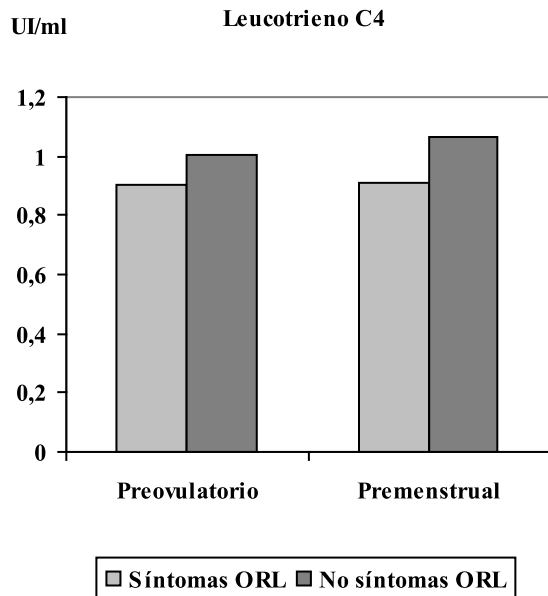


Figura 3. Niveles séricos de leucotrienos C4 (LTC4) en mujeres asmáticas, según presenten empeoramiento premenstrual de sus síntomas otorrinolaringológicos (ORL) o no. LTC4 PO ($p=0,338$) y LTC4 PM ($p=0,310$).

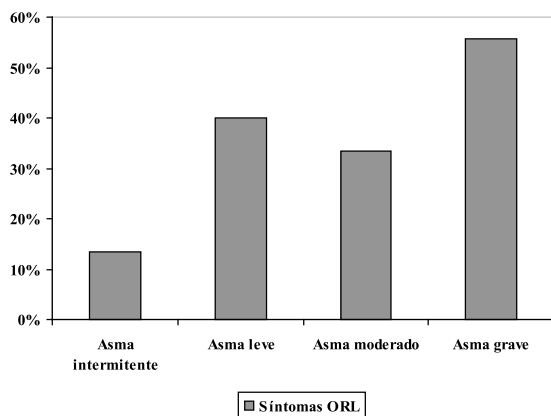


Figura 4. Porcentaje de mujeres que presentan empeoramiento premenstrual de síntomas otorrinolaringológicos (ORL) según la clasificación de severidad del asma de la GINA.

Para facilitar el cumplimiento de las condiciones de realización de la prueba de significación se agruparon los niveles de asma según GINA, en asma leve y asma moderado-grave.

La presencia de empeoramiento de síntomas otorrinolaringológicos se apreció en un 44,4% de las mujeres con asma moderado-grave (IC95%:23,21-67,34), mientras que las mujeres con asma leve presentaron un 20% de empeoramiento de síntomas otorrinolaringológicos (IC95%:6,69-41,49). La Razón de Prevalencia encontrada fue de 2,22. La relación entre empeoramiento de síntomas otorrinolaringológicos y gravedad de asma según GINA, alcanzó la significación estadística ($p=0,041$).

DISCUSIÓN

Desde el punto de vista epidemiológico, numerosos estudios han definido el asma premenstrual

como la apreciación subjetiva de un empeoramiento de su asma en el periodo premenstrual recogida en un cuestionario^{10,11,12}. Este hecho se ha considerado por diversos autores³ como asma premenstrual subjetivo. En el mismo trabajo se consideró asma premenstrual semiobjetivo al empeoramiento de los síntomas premenstruales objetivados tras la aplicación de un cuestionario estandarizado y la aplicación de una metodología^{1,2} en la que se apreciaba el empeoramiento premenstrual³.

En este estudio, aplicando esta última definición, se ha encontrado que el empeoramiento de la puntuación de síntomas asmáticos premenstruales fue del 44,7%, cifras ligeramente superiores a las referidas por Eliasson² (33%) y Ensom¹ (38%).

Con respecto al empeoramiento de los síntomas otorrinolaringológicos en el periodo premenstrual los estudios son más escasos. En nuestro estudio, aplicando un criterio semiobjetivo, hemos encontrado que el 31,6% de nuestras asmáticas tenían empeoramiento de sus síntomas ORL en el periodo premenstrual.

Pereira-Vega et al³ consideran la definición objetiva de asma premenstrual como la aparición de empeoramiento premenstrual de los valores de peak-flow^{3,13}, espirometría o valores de óxido nítrico (NO)¹⁴.

En el estudio que presentamos, para el análisis de los síntomas otorrinolaringológicos se ha utilizado una definición semi-objetiva que incluye componentes subjetivos evidentes, lo cual supone una limitación en el trabajo. Ellegard et al refieren que es muy importante la medición de los síntomas nasales a través de métodos objetivos, ya que existe una gran variabilidad en la sensación de empeoramiento de estos síntomas.

Los síntomas otorrinolaringológicos pueden ser cuantificados objetivamente por varios métodos bien establecidos. La rinoscopia anterior, rinomanometría⁴ o el Peak Flow nasal¹⁵ son algunos métodos utilizados para la medición objetiva de los síntomas nasales. El análisis a través de programas informáticos de grabaciones de la voz puede ser útil para la medición de los síntomas laríngeos^{7, 8}. Subjetivamente, la evaluación de estos síntomas se hace a través de escalas con varios niveles de gravedad^{5, 15}. Futuros estudios nos podrán aportar más datos al respecto.

Respecto a los factores etiopatogénicos que pudieran condicionar un empeoramiento premenstrual de los síntomas ORL, recientemente se ha detectado la presencia de receptores hormonales para estrógenos y progesterona en la mucosa nasal⁵. Esto ha condicionado un aumento de estudios sobre el tema.

Stübner et al⁵ encuentran relación entre el aumento de progesterona en la fase premenstrual y el empeoramiento de síntomas nasales vasculares (obstrucción nasal y rinorrea). Konno et al¹⁶ hablan de un posible aumento de la congestión nasal inducido por la aplicación de progesterona. Piccinni et al¹⁷ demuestran en su estudio que la progesterona disminuye los niveles de linfocitos T helper y su produc-

ción de citoquinas, siendo en parte responsable de reacciones inmunoglobulina E mediadas a nivel nasal. Krötsch et al¹⁸ han localizado receptores de progesterona en el núcleo de células en el tejido conectivo y subepitelial de las glándulas seromucosas y receptores estrogénicos en el citoplasma de células de glándulas serosas y en algunos nervios. Por todo esto, ellos concluyen que los cambios en la mucosa nasal pueden ser producidos por variaciones en la concentración de transmisores y receptores hormonales. Nosotros no hemos podido demostrar que los valores hormonales premenstruales, en comparación con los del periodo preovulatorio, impliquen un empeoramiento de los síntomas ORL. Los valores de progesterona premenstrual, a diferencia de los estudios previamente descritos, no eran significativamente más altos en las mujeres con empeoramiento premenstrual de los síntomas ORL.

Nuestro objetivo era demostrar una relación entre empeoramiento de síntomas otorrinolaringológicos y respiratorios en la fase premenstrual en mujeres asmáticas y aunque no hemos obtenido un resultado estadísticamente significativo ($p=0,067$), está muy próximo a la significación. Este dato podría apoyar el concepto de la vía aérea única en la que determinados factores pueden empeorar en el periodo premenstrual, tanto los síntomas de la vía aérea inferior como de la superior. Pensamos que con un tamaño muestral mayor podríamos encontrar resultados más claros.

Por otro lado, se ha encontrado un aumento del número de pacientes con síntomas otorrinolaringológicos premenstruales, según aumenta la gravedad del asma que sufren las pacientes ($p=0,041$). Por todo esto creemos que aunque la bibliografía trata extensamente la relación entre asma y rinitis, en la actualidad no es bien conocida la relación entre empeoramiento de los síntomas otorrinolaringológicos y respiratorios en la fase premenstrual del ciclo menstrual, y tampoco sus bases etiopatogénicas¹⁹, siendo este un tema a seguir teniendo en cuenta en futuras investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ensom MH, Chong E, Carter D. Premenstrual symptoms in women with premenstrual asthma. *Pharmacotherapy*. 1999 Apr; 19(4):374-82.
2. Eliasson O, Scherzer HH, DeGraff AC Jr. Morbidity in asthma in relation to the menstrual cycle. *J Allergy Clin Immunol*. 1986 Jan; 77(1 Pt 1):87-94.
3. Pereira Vega A, Sánchez Ramos JL, Maldonado Pérez JA, Alvarez Gutierrez F, Ignacio García JM et al. Variability in the prevalence of premenstrual asthma. *Eur Respir J* 2010; 35; 980-986.
4. Philpott CM, El-Alami M, Murty GE. The effect of the steroid sex hormones on the nasal airway during the normal menstrual cycle. *Clin Otolaryngol*. 2004; 29: 138-142.
5. Stübner UP, Berger UE, Toth J, Marks B, Horak F. The influence of female sex hormones on nasal reactivity in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1999; 54: 865-871.
6. Serrano C, Valero A, Picado C. Rhinitis and asthma: one airway. One disease. *Arch Bronconeumol* 2005; 41 (10): 569-578.
7. De Figueredo LC, Gonçalves MIR, Pontes A, Pontes P. Vocal behavior Turing menstrual cycle: perceptual-auditory, acoustic and self-perception análisis. *Rev Brasil Otorrinol* 2004;70(3):331-339.
8. Silvermen EM, Zimmer CH. Effect of the menstrual cycle on voice quality. *Arch otolaryngol*. 1978;104(1):7-10.
9. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma. Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2005. <http://www.ginasthma.com>.
10. Agarwal AK, Shah A. Menstrual-linked asthma. *J Asthma*. 1997;34(6):539-45.
11. Rees L. An etiological study of premenstrual asthma. *J Psychosom Res* 1963; 7: 191-7.
12. Hanley SP. Asthma variation with menstruation. *Br J Dis Chest*.1981 Jul;75(3):306-8.
13. Murphy VE, Gibson PG. Premenstrual Asthma: Prevalence, Cycle-to-Cycle Variability and Relationship to Oral contraceptive Use and Menstrual Symptoms. *J Asthma* 2008; 45: 696-704.
14. Farha S, Asosingh K, Laskowski D, Hammel J, Dweik A, Wiedmann HP et al. Effects of the menstrual cycle on lung function variables in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 304-310.
15. Ellegard EK, Ellegard LH. Nasal peak expiratory flow and nasal congestion in women: how many subjects are enough? *Therapy* 2006; 3(1):89-92.
16. Konno A, Terada N, Okamoto Y. Effects of female hormones on the muscarinic and alpha 1-adrenergic receptors of the nasal mucosa. An experimental study in guinea pigs. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1986; 48:45-51.
17. Piccini MP, Giudizi MG, Biagiotti R, Beloni L, Giannarini L, Sampognaro S et al. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol*. 1995; 155:128-133.
18. Krötsch C, Riederer A. Estrogen and progesterone receptors in the nasal mucosa of women. XVII. ERS & ISIAN Meeting 1998. Abstract book, p. 157: L 016.
19. Philpott CM, Robinson AM, Murty GE. Nasal pathophysiology and its relationship to the female ovarian hormones. *J Otolaryngol Head Neck Surg*.2008; 37(4):540-546.