

Universidad de Huelva

Departamento de Enfermería



El asma premenstrual y su relación con las hormonas sexuales femeninas, marcadores de atopia y las variaciones menstruales de los leucotrienos

**Memoria para optar al grado de doctor
presentada por:**

Michael Alwakil Olbah

Fecha de lectura: 15 de junio de 2016

Bajo la dirección de los doctores:

Antonio Pereira Vega

José Luis Sánchez Ramos

Huelva, 2016





Universidad de Huelva

PROGRAMA OFICIAL DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE
LA SALUD

Departamento de Enfermería

Tesis doctoral con el título:

**EL ASMA PREMENSTRUAL Y SU RELACIÓN CON
LAS HORMONAS SEXUALES FEMENINAS,
MARCADORES DE ATOPIA Y LAS VARIACIONES
MENSTRUALES DE LOS LEUCOTRIENOS**

Presentada por:

Michael Alwakil Olbah

Dirigida por:

Dr. Antonio Pereira Vega

Dr. José Luis Sánchez Ramos

Huelva, Marzo de 2016.

Universidad de Huelva

Departamento de Enfermería



“EL ASMA PREMENSTRUAL Y SU RELACIÓN CON LAS HORMONAS SEXUALES FEMENINAS, MARCADORES DE ATOPIA Y LAS VARIACIONES MENSTRUALES DE LOS LEUCOTRIENOS”

PROGRAMA OFICIAL DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

Tesis doctoral presentada por Michael Alwakil Olbah para optar al grado de Doctor por la Universidad de Huelva.

Directores:

Dr. Antonio Pereira Vega.

Dr. José Luis Sánchez Ramos.

Huelva, Marzo de 2016.

CONTENIDO TESIS DOCTORAL

CONTENIDO TESIS DOCTORAL	5
AGRADECIMIENTOS	9
1. Dedicatoria.....	10
2. Agradecimiento:.....	10
TÍTULO:.....	12
ABREVIATURAS.....	13
RESUMEN	15
ABSTRACT.....	18
INTRODUCCIÓN:.....	21
1. CICLO MENSTRUAL:.....	22
1.1 DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN CLÍNICA:	22
1.2. CONTROL ENDOCRINO DEL CICLO MENSTRUAL:	22
1.3. EL CICLO OVÁRICO:	23
1.4. EL CICLO UTERINO:.....	26
1.5. CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL CICLO:.....	29
2. EL ASMA BRONQUIAL:	31
2.1. DEFINICIÓN DEL ASMA:.....	31
2.2. HISTORIA NATURAL:.....	32
2.3. PATOGENIA DEL ASMA:	32
2.4. FACTORES DE RIESGO:	34
2.5. CLASIFICACIÓN DEL ASMA BRONQUIAL:.....	35
2.6. SÍNTOMAS DEL ASMA BRONQUIAL:.....	37
2.7. EL ASMA BRONQUIAL EN LA MUJER:	38
3. ASMA PREMENSTRUAL:	40
3.1. CONCEPTO Y ETIOPATOGENIA:	40
3.2. RELACIÓN ENTRE EL APM Y LA GRAVEDAD DEL ASMA:.....	42
4. POSIBLES FACTORES ETIOPATOGÉNICOS RELACIONADOS CON EL ASMA BRONQUIAL:.....	43
4. 1. HORMONAS SEXUALES FEMENINAS:	43
	5

4.2. LA ATOPIA:	44
4.3. LEUCOTRIENOS:	46
JUSTIFICACIÓN del ESTUDIO:	48
OBJETIVOS:.....	50
MATERIAL Y MÉTODO:.....	52
1. EMPLAZAMIENTO:.....	53
2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	53
3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	54
4. POBLACIÓN Y MUESTRA:.....	54
5. ENTREVISTA Y RECOGIDA DE INFORMACIÓN:	54
6. MEDICIONES REALIZADAS:	57
6.1. CUESTIONARIO DE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS Y PEAK FLOW:.....	57
6.2. DETERMINACIONES ANALÍTICAS EN SANGRE:	59
6.3. BASE DE DATOS:.....	63
6.4. DEFINICIONES DE APM:.....	64
6.5. ESTUDIO ESTADÍSTICO:	65
RESULTADOS	67
1. DATOS GENERALES DE LA MUESTRA:	68
2. ESTUDIO DE HORMONAS:	70
2.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA:	70
2.2. ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE HORMONAS SEXUALES EN RELACIÓN CON ASMA PREMENSTRUAL Y SU GRAVEDAD:	71
3. ESTUDIO DE ATOPIA:.....	76
3.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA:	76
3.2. ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE IGE TOTAL E IGE ESPECÍFICA (PHADIATOP®) EN RELACIÓN CON APM Y SU GRAVEDAD:.....	77
4. ESTUDIO DE LEUCOTRIENOS:.....	81
4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA:	81
4.2. ANÁLISIS DE LOS NIVELES LOS LEUCOTRIENOS LTC4 EN RELACIÓN CON APM Y SU GRAVEDAD:.....	82

DISCUSIÓN:	84
LIMITACIONES:	94
CONCLUSIONES:	97
FUTUROS ESTUDIOS:	98
BIBLIOGRAFÍA:	100

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS

D. Antonio Pereira Vega, Facultativo Especialista Adjunto de Neumología, Jefe de Estudios y Presidente de la Comisión de Docencia Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva y D. José Luis Sánchez Ramos, Catedrático de Enfermería de la Universidad de Huelva, certifican:

Que la tesis que lleva por título “EL ASMA PREMENSTRUAL Y SU RELACIÓN CON LAS HORMONAS SEXUALES FEMENINAS, MARCADORES DE ATOPIA Y LAS VARIACIONES MENSTRUALES DE LOS LEUCOTRIENOS”, presentada por Michael Alwakil Olbah para optar al grado de Doctor por la Universidad de Huelva, ha sido realizada bajo nuestra dirección considerando que reúne los requisitos para su presentación.

Y para que quede constancia a los efectos oportunos, firmamos la presente en

Huelva, Enero de 2016.

Fdo. D. Antonio Pereira Vega.



Fdo. D. José Luis Sánchez Ramos.



AGRADECIMIENTOS

1. Dedicatoria.

Quería dedicar este proyecto de tesis a mi padre que a pesar de que nos abandonó hace mucho tiempo, sigue presente en nuestros corazones.

A mi madre, que con su demostración de madre ejemplar me ha enseñado a ser fuerte, a luchar por lo que quiero y a no rendirme nunca por muy dura que sea la situación.

A mi mujer, a quien agradezco el apoyo brindado. Me ha dado su amor, su cariño y me ha ayudado a encontrarme en el lado dulce de la vida.

A mi niña, posiblemente, en este momento no entenderás mis palabras, pero cuando seas capaz, quiero que sepas lo que significas para mí. Solo una sonrisa tuya me cambia el día, me llena de fuerza y ánimo y me hace la vida más maravillosa.

2. Agradecimiento:

En primer lugar, quiero agradecer a los directores de mi tesis, el Doctor Antonio Pereira Vega y el Doctor José Luis Sánchez Ramos, por todo el tiempo que me han dado, por sus sugerencias e ideas de las que tanto provecho he sacado. Sus conocimientos, sus orientaciones, su manera de trabajar, su persistencia, su paciencia y su motivación han sido fundamentales para completar este trabajo.

También quiero agradecer a los adjuntos de neumología del Hospital Juan Ramón Jiménez, personas de gran sabiduría quienes con su paciencia se han esforzado en ayudarme a llegar al punto en el que me encuentro.

No puedo olvidar a mis compañeros y amigos con los cuales he compartido los buenos y malos momentos. Gracias por aguantarme. En especial, al Doctor Francisco Luis Gil Muñoz que durante la realización de este proyecto, me ha guiado en el duro proceso. Gracias a su ayuda esto ha parecido un tanto menos complicado.

Al grupo de Investigadores de los otros hospitales que han participado en el estudio: Rosa Vázquez (Hospital Infanta Elena, Huelva), Francisco Álvarez y Juan Francisco Medina (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla), Pedro Romero (Hospital de Baza, Granada) y José María Ignacio (Hospital Comarcal de la Serranía de Ronda), Evangelina Maldonado, Jose Antonio Bernal Rodríguez (Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva), María José Chocrón Giráldez y Magdalena Pinto Tenorio (Hospital Comarcal de la Serranía de

Ronda, Málaga), Patricia Calvo Tudela (Hospital de Baza, Granada) y Pablo Pérez Navarro (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla).

Al final, no puedo dejar de agradecer al artífice de todos los estudios de APM publicados por nuestro grupo, al doctor Antonio Pereira Vega. A su manera, ha sido capaz de ganarse mi lealtad y admiración, así como sentirme en deuda con él por todo lo recibido durante el periodo de tiempo que ha durado mi formación y la tesis doctoral.

TÍTULO:

“EL ASMA PREMENSTRUAL Y SU RELACIÓN CON LAS HORMONAS SEXUALES FEMENINAS, MARCADORES DE ATOPIA Y LAS VARIACIONES MENSTRUALES DE LOS LEUCOTRIENOS”

ABREVIATURAS

ACO	Anticonceptivos orales.
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico.
APM	Asma premenstrual.
Cys-LTs	<i>Cysteinyl Leukotrienes</i> (Cisteinil Leucotrienos).
ECLIA	<i>Electro-Chemiluminescence Immunoassay</i> (inmunoensayo de electroquimioluminiscencia).
Dpt	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> .
FEM	Flujo espiratorio máximo.
FEV1	<i>Forced Expiratory Volume in the first second</i> (Volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada).
FSH	<i>Follicle-Stimulating Hormone</i> (Hormona folículo estimulante).
FVC	Capacidad vital forzada.
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i> (Iniciativa Global para el Asma).
GM-CSF	<i>Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor</i> (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos).
GnRH	<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i> (Hormona liberadora de gonadotrofinas).
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i> (Lipoproteínas de alta densidad).
HRB	Hiperrespuesta bronquial.
Ig	Inmunoglobulina.
IL	Interleuquina.
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i> (Lipoproteínas de baja densidad).
LH	<i>Lutein Hormone</i> (Hormona Luteinizante).
PF	<i>Peak Flow</i> (Flujo máximo).
PM	Premenstrual.
PO	Preovulatorio.
SPM	Síndrome premenstrual.
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i> (Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales).
SR	Síntomas Respiratorios.
SRS-A	<i>Slow-Reacting Substance of Anaphylaxis</i> (sustancia de reacción lenta de la anafilaxia).
TGF-β	<i>Transforming Growth Factor Beta</i> (Factor de crecimiento transformante β).
TSH	<i>Thyroid-Stimulating Hormone</i> (Hormona estimulante de la tiroide).

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

El asma premenstrual (APM) se ha asociado con el asma grave y de difícil control. Las causas de esta exacerbación del asma en el periodo premenstrual no están claras.

OBJETIVO:

1. Analizar el papel de las hormonas sexuales femeninas (estrógenos y progesterona) en el APM.
2. Analizar la relación entre marcadores de atopia (IgE total, *Phadiatop*[®] e IgE específicas) y APM.
3. Analizar el papel de los leucotrienos como mediadores inflamatorios en la etiopatogenia del APM.

METODOLOGÍA:

Se ha realizado en mujeres asmáticas en edad fértil un cuestionario de síntomas respiratorios (SR) y registro de PF durante un ciclo menstrual completo para clasificar a las pacientes como asmáticas con o sin APM. Se consideró APM al deterioro ≥ 20 % clínico y/o funcional en el período premenstrual, respecto al preovulatorio. Se clasificó a cada una de ellas en función de los criterios de gravedad del asma (GINA).

A todas ellas se les determinaron los niveles sanguíneos tanto en el periodo premenstrual como preovulatorio de:

- Estrógenos y progesterona
- Marcadores de atopia: IgE total y screening de neuroalérgenos (*Phadiatop*[®]) e IgE específicas en las que mostraron un screening positivo.
- Leucotrienos LT C4.

RESULTADOS:

Las mujeres con asma premenstrual:

- Mostraron en el período premenstrual (respecto al preovulatorio) un leve descenso de los estrógenos (111.49 pg/ml preovulatorio frente a 95.90 pg/ml premenstrual) y un claro aumento ($p=0.001$) de los niveles de progesterona (0.83 frente a 6.83 ng/ml). Las mujeres sin APM mostraron un comportamiento similar, ya que sus niveles de estrógenos no cambiaron entre los dos periodos (131.31 frente a 123.83 pg/ml) y aumentó la progesterona (1.39 frente a 6.31 ng/ml). El cociente estrógenos/progesterona en el período premenstrual fue similar para las mujeres con y sin APM ($p=0.31$).

- Tenían valores de IgE total > 100 kU/l 26 (82.9 %) de las asmáticas premenstruales y 12 (46.7 %) de las que no cumplían criterios de APM ($p=0.013$). Fueron positivas al Phadiatop® 21 (67.7 %) de las pacientes con APM y 14 (50 %) de las que no tenían APM ($p=0.17$). Se realizaron IgE específicas a las mujeres con Phadiatop® positivo, sin encontrar relación con el APM, y hallándose valores superiores a 0.35 kU/l fundamentalmente para Lolium (62.9 %), Olivo (60 %) y Dermatophagoides pteronyssinus (54.3 %).
- Los valores de leucotrienos LT C4 no mostraron diferencias entre los periodos preovulatorio y premenstrual en la mujeres con APM (1.50 ng/ml vs 1.31 ng/ml; $p = 0.32$) ni en las que no cumplían este criterio (1.40 ng/ml vs 1.29 ng/ml; $p = 0.62$). Tampoco hubo diferencias en los niveles de LT entre las mujeres con y sin APM. Los resultados fueron similares para cada grupo de gravedad del asma.

CONCLUSIONES:

1. No encontramos diferencias en los niveles premenstruales de estrógenos y progesterona entre las mujeres asmáticas con o sin asma premenstrual. Se requieren más estudios para analizar posibles factores etiológicos relacionados con el asma premenstrual.

2. El asma premenstrual parece relacionarse más con los valores de IgE total y no con alérgenos específicos. La atopía influye en las manifestaciones clínicas premenstruales del asma en mujeres en edad fértil.

3. Los leucotrienos C4 no parecen estar implicados en la etiopatogenia del asma premenstrual, ni soportan el uso de los antileucotrienos en el tratamiento específico del asma premenstrual, al menos en su grado moderado. Esta situación se reproduce en nuestros datos en todos los distintos niveles de gravedad del asma de la GINA.

ABSTRACT

INTRODUCTION:

Premenstrual asthma (PMA) has been associated with severe and difficult asthma control. The causes of asthma exacerbation in the premenstrual period are unclear.

OBJECTIVES:

1. To analyze the role of female sex hormones (estrogen and progesterone) in the PMA.
2. To analyze the relationship between markers of atopy (total IgE and specific IgE Phadiatop®) and PMA.
3. To analyze the leukotrienes such as inflammatory mediators in the pathogenesis of PMA.

METHODS:

It was conducted in asthmatic women of fertile age a questionnaire of respiratory symptoms and PF record for a full menstrual cycle to classify patients as asthma with or without PMA. PMA is considered to deterioration $> / = 20\%$ clinical and / or functional premenstrual respect to preovulatory. We classified each case according to the criteria of asthma severity (GINA).

All of them underwent blood levels in both the premenstrual period as preovulatory:

- Estrogen and progesterone
- Atopy markers: total IgE and screening neumoalergenos (Phadiatop®) and specific IgE in which showed a positive screening.
- Leukotriene C4.

RESULTS:

Women with premenstrual asthma:

- They Showed premenstrual (relative to preovulatory) a slight decrease in estrogen (111.49 pg/ml preovulatory vs. 95.90 pg/ml premenstrual) and a significant increase ($p = 0.001$) levels of progesterone (0.83 versus 6.83 ng/ml). Women without PMA showed a similar behavior, as their estrogen levels were unchanged between the two periods (131.31 versus 123.83 pg/ml) and increased progesterone (1.39 vs. 6.31 ng/ml). The estrogen/progesterone ratio in the premenstrual period was similar for women with and without PMA ($p = 0.31$).

- Had total IgE levels > 100 kU/l 26 (82.9%) and 12 of premenstrual asthma (46.7%) who did not meet the criteria of PMA ($p = 0.013$). Phadiatop® were positive in 21 (67.7%) of PMA and 14 patients (50%) of those without PMA ($p = 0.17$). We performed specific IgE-positive women Phadiatop® without finding regarding the PMA, and being values above 0.35 kU/l primarily for Lolium (62.9%), Olivo (60%) and Dermatophagoides pteronyssinus (54.3%).
- Leukotriene C4 values showed no differences between the preovulatory and premenstrual periods in women with PMA (1.50 ng/ml vs 1.31 ng/ml; $p = 0.32$) or which did not meet this criterion (1.40 ng/ml vs 1.29 ng/ml; $p = 0.62$). There were no differences in leukotriene levels between women with and without PMA. The results were similar for each group of asthma severity.

CONCLUSIONS:

1. No differences in premenstrual estrogen and progesterone levels between asthmatic women with or without PMA. Further studies are required to analyze possible etiologic factors related to PMA.
2. The PMA seems to relate more to the values of total IgE and not to specific allergens. Atopy influences the clinical manifestations of premenstrual asthma in women of fertile age.
3. Leukotriene C4 not appears to be involved in the pathogenesis of PMA, or support the use of leukotriene modifiers in the specific treatment of premenstrual asthma, at least in moderate degree. This situation is reproduced in our data at all different levels of asthma severity GINA.

INTRODUCCIÓN:

1. CICLO MENSTRUAL:

1.1 DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN CLÍNICA:

El ser humano es una de las pocas especies que tienen un ciclo reproductor mensual. En un momento determinado de la evolución, el ciclo reproductor humano adquirió la misma duración que el ciclo lunar. Aún hoy no se conoce la razón^{1,2}.

El desarrollo del ciclo menstrual afecta tanto al útero como al ovario. Durante este ciclo, se produce el crecimiento y desprendimiento del revestimiento uterino o endometrio. Al final de la fase menstrual, el endometrio vuelve a crecer. Esto se conoce como fase proliferativa. El crecimiento del endometrio se detiene coincidiendo con la ovulación y las glándulas se hacen más activas, esto se conoce como fase secretora³.

Por tanto, los cambios en el endometrio están controlados por el ciclo ovárico. La duración media de este ciclo es de 28 días. Sus fases son: preovulatoria o folicular, ovulación y postovulatoria o luteínica. La fase luteínica es de duración más constante, unos 14 días. Si el ciclo es prolongado, la fase folicular puede alargarse. Para que el ciclo menstrual se desarrolle con normalidad, es necesario un eje endocrino hipotalámico-hipofisario-ovárico intacto, la presencia de folículos con capacidad de respuesta en los ovarios y un útero funcional^{4,5}.

1.2. CONTROL ENDOCRINO DEL CICLO MENSTRUAL:

En el control de la maduración folicular y de la ovulación interviene el eje hipotalámico-hipofisario-ovárico-uterino. El hipotálamo es el encargado de controlar el ciclo⁶, pero asimismo puede estar influido por centros cerebrales más elevados. Esto permite que estados como la ansiedad o el estrés afecten al ciclo⁶. En concreto, actúa sobre la hipófisis secretando la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), un decapeptido que es producido de manera pulsátil por el hipotálamo⁷. Los pulsos se liberan aproximadamente cada 90 minutos.

La GnRH se distribuye a través de los pequeños vasos sanguíneos del sistema portal hipofisario hasta la hipófisis anterior. Allí actúa sobre los gonadotropos hipofisarios para estimular la síntesis y

liberación de la hormona folicular estimulante (FSH) y de la hormona luteinizante (LH). Aunque existen dos gonadotropinas, parece que hay una única hormona liberadora para ambas⁸.

La FSH es una glucoproteína que estimula la maduración folicular durante la fase preovulatoria. Además, comparte con la LH la función de estimular la secreción de hormonas esteroideas, sobre todo estrógenos, en las células de la granulosa del folículo ovárico maduro⁹.

La LH también es una glucoproteína que, además de su contribución a la esteroidogénesis en el folículo, tiene un papel primordial en la ovulación, ya que ésta depende de la aparición de la LH en la mitad del ciclo. La producción de progesterona por parte del cuerpo lúteo también está influida por la LH^{10,11}.

La hormona estimulante del tiroides (TSH), la gonadotropina coriónica humana (HCG)¹², la FSH y la LH son glucoproteínas. Están compuestas de dos subunidades proteicas, alfa y beta. La secuencia de aminoácidos de la subunidad alfa coincide en las cuatro glucoproteínas, pero la subunidad beta son diferentes para cada hormona.

La actividad cíclica hormonal en el ovario se mantiene mediante mecanismos de retroalimentación que actúan entre el ovario, el hipotálamo y la hipófisis.

1.3. EL CICLO OVÁRICO:

1.3.1. FASE FOLICULAR (PREOVULATORIA):

Los estrógenos y la progesterona bajan al final de cada ciclo. Esto provoca que al comienzo del ciclo aumenten los niveles de FSH y LH (3-9 IU/l y 2-10 IU/l respectivamente) que estimulan el desarrollo de entre 10 y 20 folículos. Habitualmente, sólo madura un único folículo “dominante”. Este folículo dominante aparece sobre la mitad de la fase folicular, mientras que el resto experimenta atresia^{13,11} durante la menstruación, y justo después de ella, los niveles de estrógenos son relativamente bajos (25-75 pg/ml), pero van aumentando con el desarrollo folicular, esto se produce entre el día 1 y el día 8 del ciclo.

Entre el día 9 y el día 14 del ciclo y a medida que el folículo aumenta de tamaño (**Figura 1**), aparecen acumulaciones líquidas entre las células de la granulosa y van confluyendo para dar lugar a una cavidad central llena de líquido que recibe el nombre de antro. El folículo primario se transforma en un

folículo de Graaf. En éste, el ovocito ocupa una posición excéntrica y está rodeado por dos o tres capas de células de la granulosa denominadas cúmulo oóforo¹⁴.

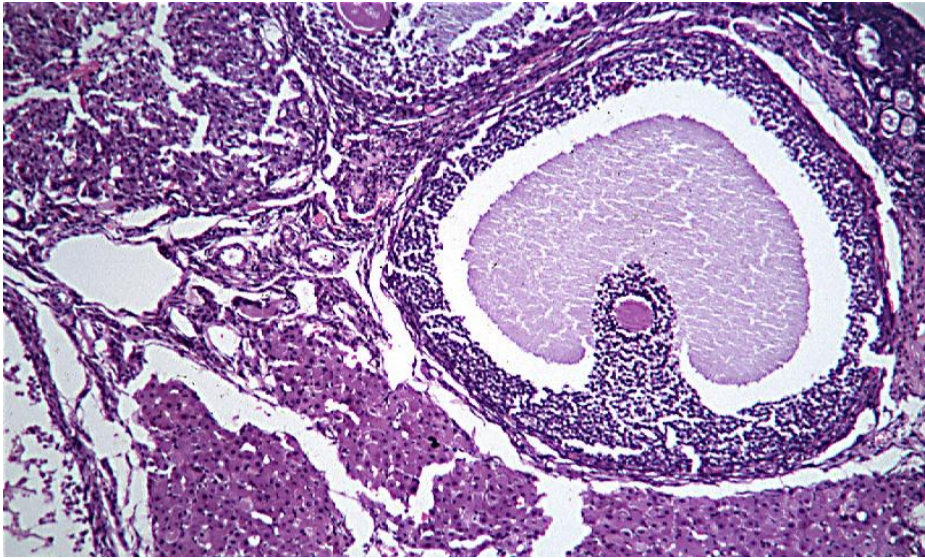


Figura 1: Folículo de Graaf¹⁵.

La maduración folicular coincide con el aumento progresivo en la producción de estrógenos (sobre todo estradiol) por las células de la granulosa del folículo en desarrollo. La producción de estrógeno alcanza su nivel máximo 18 horas antes de la ovulación. Esto provoca que la liberación de ambas gonadotropinas (retroalimentación negativa) no se lleve a cabo. De esta forma se evita la hiperestimulación del ovario y la maduración de múltiples folículos. Las células de la granulosa también producen inhibina^{6,8} que es un complejo proteico que inhibe la secreción de FSH.

1.3.2. OVULACIÓN (día 14):

La ovulación se asocia a un crecimiento rápido del folículo, que da paso a su protrusión desde la superficie de la corteza ovárica y a su rotura sobre el día 14 del ciclo, con extrusión del ovocito y del cúmulo oóforo adherido (**Figura 2**)¹⁶. Algunas mujeres pueden determinar el momento de la ovulación, ya que experimentan un dolor breve en una de las fosas ilíacas “conocido como dolor ovulatorio”. Según se ha demostrado mediante ecografía, se produce justo antes de la rotura del folículo.

Al parecer, el incremento final en la concentración de estradiol tiene como consecuencia el aumento, en mayor y menor medida, de la LH y FSH, respectivamente. Esto ocurre en la mitad del ciclo

(retroalimentación positiva). En el momento previo a la ovulación, tiene lugar una caída brusca de los niveles de estradiol y un aumento en la producción de progesterona. La ovulación se produce a las 18 horas del pico de LH que se produce a mitad del ciclo¹⁷.

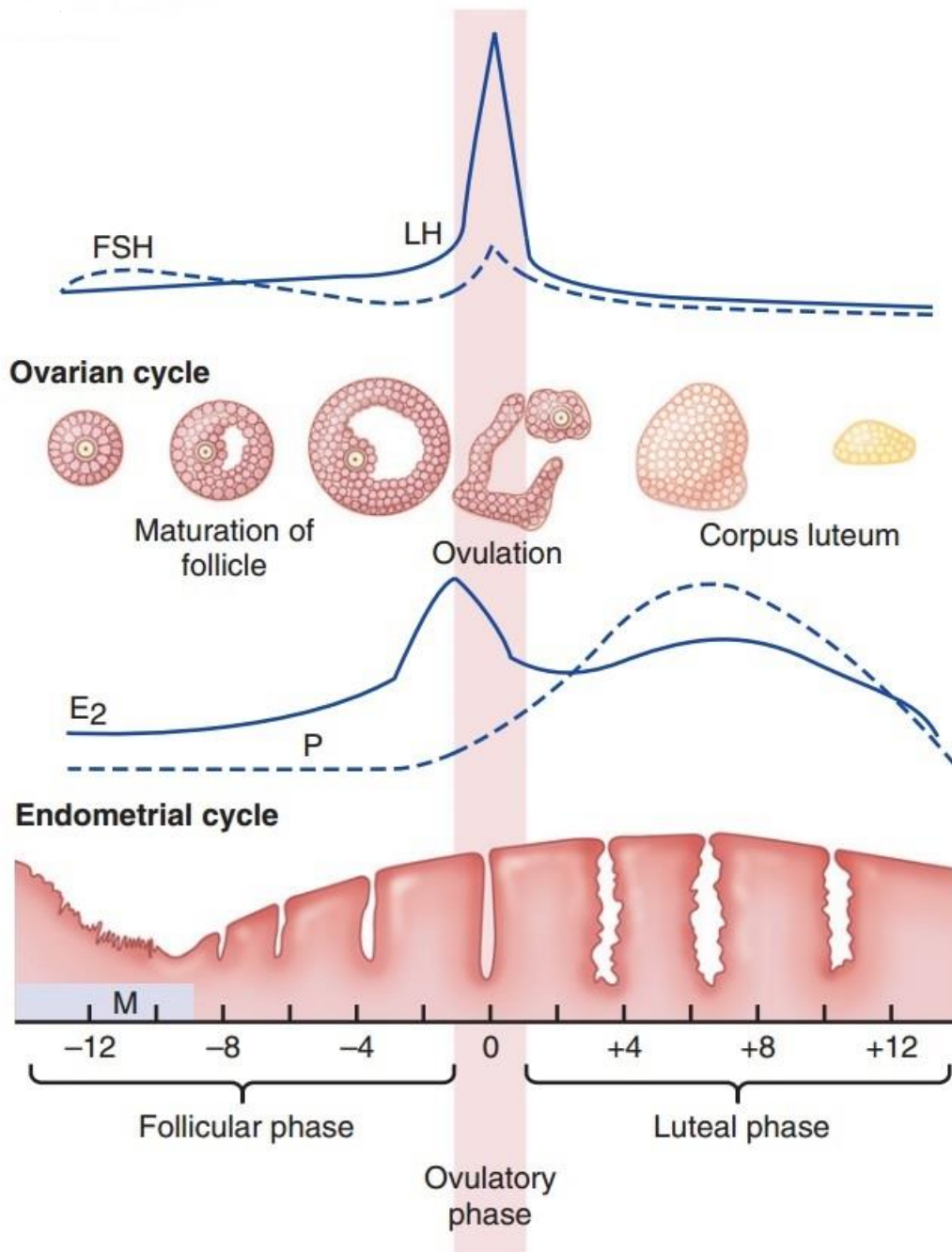


Figura 2: CICLO MENSTRUAL¹⁸.

1.3.3. FASE LÚTEA (PREMENSTRUAL):

Entre el día 15 y el día 28 del ciclo, el resto del folículo que queda en el ovario es atravesado por capilares y fibroblastos de la teca. Tiene lugar la luteinización de las células de la granulosa y el conjunto de estas estructuras forman el cuerpo lúteo. Éste constituye la fuente principal de hormonas esteroideas sexuales, estrógenos y progesterona, secretadas por el ovario en la fase postovulatoria.

El establecimiento del cuerpo lúteo da lugar a un destacado aumento en la secreción de progesterona y, en menor medida, de los niveles de estradiol.

Durante la fase luteínica, los niveles de gonadotropinas alcanzan su valor mínimo y permanecen así hasta la regresión del cuerpo lúteo^{6,8,9} que tiene lugar entre los días 26 y 28.

Si se produce la concepción y la implantación, el cuerpo lúteo no regresa, ya que las gonadotropinas secretadas por el trofoblasto lo sustentan. Pero si no se produce la concepción y la implantación, el cuerpo lúteo regresa. Esto da lugar a la menstruación. La consiguiente caída de los niveles de hormonas esteroideas provoca el aumento de la concentración de gonadotropina. De esta forma, se inicia el siguiente ciclo.

1.4. EL CICLO UTERINO:

La producción cíclica de hormonas esteroideas por parte del ovario induce cambios significativos en el útero. Estos cambios afectan al endometrio y al moco cervical.

El endometrio se compone de dos capas: una superficial, que se desprende durante la menstruación, y otra basal que no forma parte de este proceso y que es la encargada de regenerar la capa superficial en el ciclo siguiente.

La unión entre estas capas está determinada por un cambio en el carácter de las arteriolas que irrigan el endometrio. La parte que atraviesa el endometrio basal es recta, pero luego su recorrido se va curvando. Esto da lugar a la sección espiral de la arteriola. Esta configuración anatómica es determinante para el desprendimiento fisiológico de las capas superficiales del endometrio^{19,20,21}.

1.4.1. FASE PROLIFERATIVA:

Durante la fase folicular ovárica, el endometrio está expuesto a la secreción de estrógenos. Al terminar la menstruación, el endometrio se regenera con rapidez. En este momento, conocido como fase proliferativa, las glándulas son tubulares, siguen un patrón regular, paralelas entre sí, y contienen una escasa secreción (**Figura 3**).

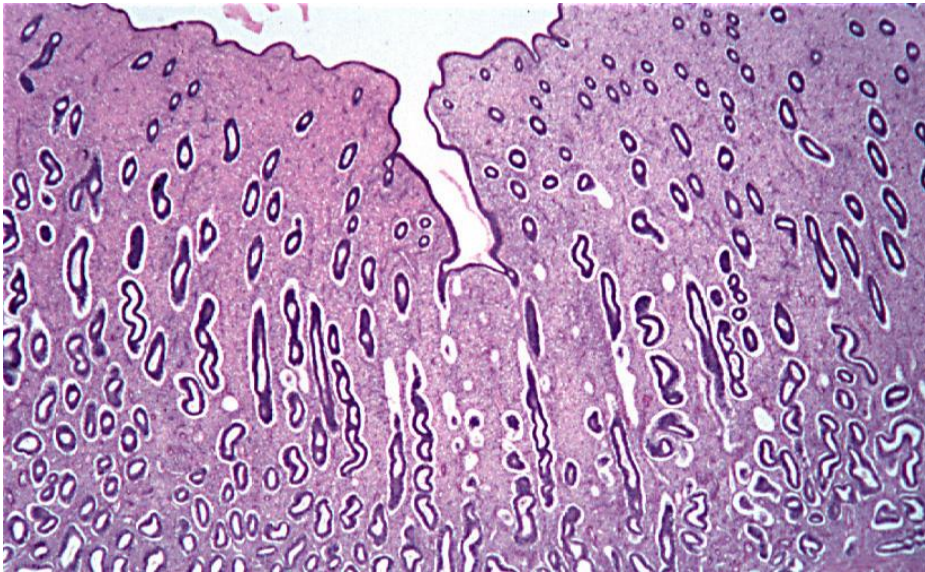


Figura 3: Fase proliferativa¹⁵.

1.4.2. FASE SECRETORA:

La producción de progesterona tras la ovulación induce cambios en la secreción de las glándulas endometriales. Esto se manifiesta por primera vez con la aparición de vacuolas secretoras en el epitelio glandular bajo el núcleo. Después se produce la secreción de material en la luz de las glándulas, que van haciéndose irregulares y con bordes aserrados (**Figura 4**).

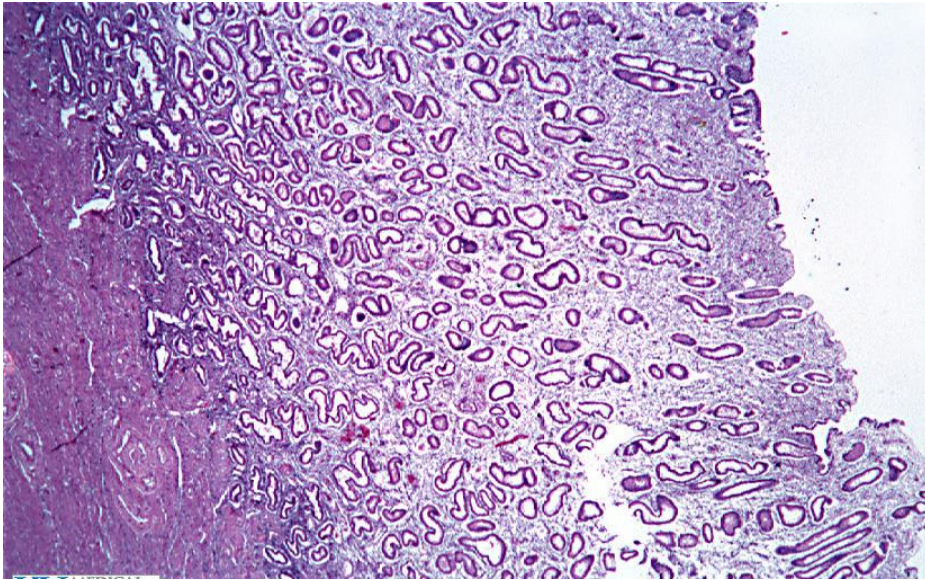


Figura 4: Fase secretora¹⁵.

1.4.3. FASE MENSTRUAL:

Por lo general la fase lútea dura 14 días, y al final de ella la regresión del cuerpo lúteo se asocia a un descenso en la producción de estrógenos ováricos y progesterona. La caída hormonal produce intensos y frecuentes espasmos de la sección espiral de las arteriolas endometriales. Esto provoca la necrosis isquémica con desprendimiento de las capas superficiales del endometrio y hemorragia^{2,10,16,19} (**Figura 5**).

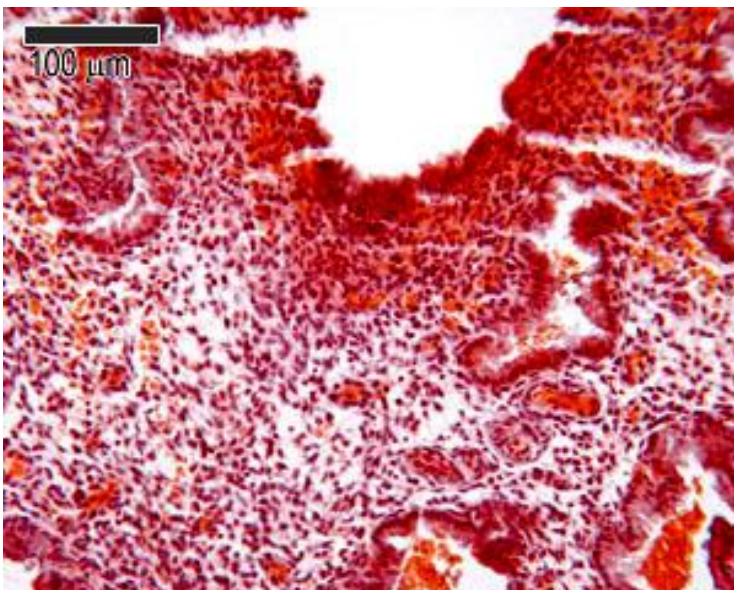


Figura 5: Fase menstrual²².

1.5. CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL CICLO:

Las hormonas ováricas circulan por todo el cuerpo y pueden afectar a otros órganos. No obstante, el propósito de los cambios cíclicos en las hormonas ováricas es actuar sobre el tracto genital.

1.5.1. MOCO CERVICAL:

Existe una continuidad directa entre el tracto genital inferior y la cavidad peritoneal que resulta esencial para permitir el acceso de los espermatozoides al óvulo, ya que la fertilización tiene lugar en las trompas de Falopio. Pero esto también expone a la mujer a padecer infecciones ascendentes. El moco cervical actúa como barrera y disminuye este riesgo y su permeabilidad varía a lo largo del ciclo menstrual. Al comienzo de la fase folicular el moco es viscoso e impermeable. Avanzada dicha fase, los niveles más altos de estrógenos modifican la composición del moco. El contenido de agua va aumentando progresivamente. Justo antes de la ovulación, el moco se vuelve acuoso y es atravesado con facilidad por los espermatozoides. Este fenómeno se conoce con el nombre de filancia que es la propiedad del moco cervical de formar un hilo entre los dedos o dos superficies de cristal sin romperse^{2,20,21}.

La progesterona secretada por el cuerpo lúteo después de la ovulación contrarresta el efecto de los estrógenos y el moco vuelve a ser impermeable. Además, el orificio cervical se contrae.

La propia mujer puede verificar estos cambios en caso de que esté tratando de quedarse embarazada o de que esté empleando el método anticonceptivo “del ritmo”. En la clínica, los cambios se pueden observar mediante el examen microscópico a bajo aumento del moco cervical. El aumento el nivel de estrógenos circulantes sigue de forma paralela un patrón en hojas de helecho, que alcanza su máximo justo antes de la ovulación (**Figura 6**) y desaparece de forma gradual a continuación.



Figura 6: Moco cervical²³.

1.5.2. TEMPERATURA BASAL DEL CUERPO:

El efecto termogénico de la progesterona, que actúa a nivel hipotalámico, provoca un aumento de la temperatura basal corporal de unos 0.5°C, que se mantiene hasta la aparición de la menstruación. Cuando se produce la concepción, el aumento de la temperatura corporal basal se mantiene a lo largo de toda la gestación. Este efecto también puede inducirse mediante la administración de progestágenos.

1.5.3 CAMBIOS EN LAS MAMAS:

Los estrógenos y la progesterona actúan sinérgicamente sobre las mamas y producen la tumefacción de las mismas durante la fase luteínica.

De hecho, el dolor y la hinchazón en las mamas, en respuesta al pequeño aumento de los estrógenos ováricos, suele ser el primer signo de la pubertad.

1.5.4. CAMBIOS PSICOLÓGICOS:

Algunas mujeres notan modificaciones en su estado de ánimo a lo largo del ciclo menstrual y sufren cambios emocionales en la fase luteínica tardía. La línea que separa las modificaciones cíclicas normales y el síndrome premenstrual (SPM) es incierta^{24,25}.

Estos cambios pueden deberse directamente a la caída de los niveles de progesterona, aunque no siempre se encuentran sincronizados con el cambio de los niveles hormonales.

2. EL ASMA BRONQUIAL:

2.1. DEFINICIÓN DEL ASMA:

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares pero de etiologías probablemente diferentes, lo que hace inalcanzable una definición precisa. Se podría definir como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que se caracteriza por la presencia de hiperrespuesta bronquial (HRB) que produce episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente durante la noche o la madrugada. Estos episodios se asocian generalmente con un mayor o menor grado de obstrucción al flujo aéreo a menudo reversible de forma espontánea o con tratamiento^{26,27}.

2.2. HISTORIA NATURAL:

El asma es una enfermedad crónica, de carácter episódico y oscilante, que puede aparecer en cualquier etapa de la vida, aunque suele iniciarse en la infancia. La historia natural del asma no está bien descrita. Los niños antes de los 6 años pueden tener sibilancias en general en relación con las enfermedades virales y porque tienen unas vías respiratorias más pequeñas que en su mayoría mejoran o se resuelve la clínica en unos pocos años sin llegar a desarrollar la enfermedad en la edad adulta²⁸.

Un subgrupo de estos niños presentara una persistencia de los síntomas en el tiempo y, finalmente, va a desarrollar la enfermedad de asma. No están claras las causas que llevan a desarrollar la enfermedad más adelante en la vida pero se han mencionado múltiples factores que pueden contribuir a la persistencia de los síntomas en la edad adulta: atopia y antecedentes familiares de atopia, exposición pasiva al tabaco, bronquiolitis por virus respiratorio sincitial en la primera infancia, prematuridad y bajo peso al nacer, gravedad y frecuencia de los episodios de asma y existencia de un flujo espiratorio bajo al final de la infancia^{29,30}.

2.3. PATOGENIA DEL ASMA:

El asma es resultado de un estado persistente de inflamación subaguda de las vías respiratorias y en su patogenia interfieren varios mecanismos que son: la disfunción del músculo liso con HRB, el remodelado de la vía aérea y el proceso de inflamación con la obstrucción de la vía aérea, tanto aguda como crónica^{31,32}.

2.3.1. LA INFLAMACIÓN EN EL ASMA:

La respuesta inflamatoria en el asma se caracteriza por un mecanismo complejo con la interrelación entre leucocitos, células endoteliales y epiteliales, mediadores químicos, factores de transcripción y moléculas de adhesión. Los linfocitos T en especial los subtipo T helper 2 (Th2) juegan un papel importante en la patogenia de la enfermedad asmática que segregan entre otras sustancias IL 4, IL 5, IL 10 e IL 13³¹ lo que da lugar a la proliferación y maduración del linfocito B, induciendo la síntesis de Inmunoglobulina E (IgE) y la activación de mastocitos, eosinófilos y el reclutamiento de neutrófilos y basófilos³³.

2.3.2. REMODELADO BRONQUIAL:

La remodelación bronquial se refiere a los cambios estructurales en la vía respiratoria que conllevan a un engrosamiento y mayor rigidez de la vía aérea lo que condiciona una menor respuesta al tratamiento y pueden causar una obstrucción irreversible del flujo aéreo.

Los cambios típicos durante el remodelado bronquial son, por ejemplo, el engrosamiento de la lámina reticular, el aumento en la producción de los factores de crecimiento profibróticos (TGF- β) y la proliferación y diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos. El remodelado bronquial es secundario a los fenómenos de reparación-cicatrización causante por la inflamación y que tiene relación directa con la cronicidad y la progresión de la enfermedad.

2.3.3. HIPERRESPUESTA BRONQUIAL (HRB):

La HRB es una característica del asma y se define como una obstrucción reversible tras una respuesta exagerada de las vías aéreas debida a una serie de estímulos físicos, químicos o ambientales como resultado de la inestabilidad del tono muscular de las vías aéreas³⁴.

Existen múltiples estímulos utilizados para medir la HRB, mediante las pruebas de provocación bronquial y los más utilizados en la práctica son la metacolina y la histamina.

2.3.4. OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA AÉREA:

La obstrucción de la vía aérea se produce como consecuencia de la contracción del músculo liso bronquial, engrosamiento de la pared de las vías aéreas debido a edema o componentes celulares, la obstrucción de las vías respiratorias con moco o restos celulares, y la remodelación de las vías aéreas **(Figura 7)**³⁴.

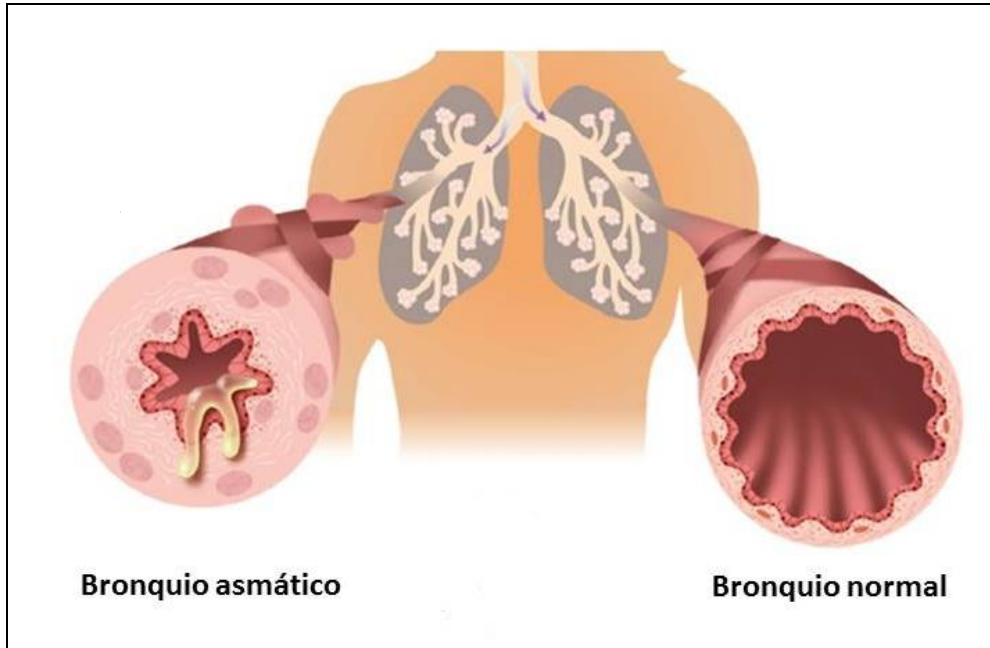


Figura 7: Bronquio normal y asmático³⁵.

2.4. FACTORES DE RIESGO:

2.4.1. FACTORES DEL SUJETO:

- a) **Predisposición genética:** Se han identificado múltiples genes que parecen estar implicados en la patogenia del asma.
- b) **Atopia:** La atopia se define como una producción anómala de anticuerpos de tipo IgE en respuesta a un alérgeno, y se comporta como uno de los factores predisponentes para padecer asma³⁶.
- c) **Hiperrespuesta bronquial (HRB):** Está relacionada con la herencia, los valores de IgE y la inflamación de la vía aérea³⁷.
- d) **Sexo y raza:** La prevalencia de asma es mayor en hombres que en mujeres durante la infancia, pero esta proporción se invierte en la edad adulta.

2.4.2. FACTORES AMBIENTALES:

Alérgenos:

Los alérgenos y sensibilizantes ocupacionales se consideran los causantes de asma más importantes. Los alérgenos más comunes son los ácaros, los pólenes, los hongos y la caspa de animales.

Tabaco y contaminación:

Fumar no aumenta el riesgo de padecer asma, aunque sí se asocia a un mayor deterioro de la función pulmonar, menor respuesta al tratamiento y mayor gravedad de asma³⁴. En relación con la contaminación, algunos estudios han implicado a estos contaminantes como agravantes de asma como las partículas PM_{2,5}^{38,39,40,41} y el ozono^{42,43,44}.

Infecciones respiratorias:

Las infecciones respiratorias de carácter vírico son el factor desencadenante de exacerbación asmática más importante, tanto en adultos como en niños.

La hipótesis de la higiene:

Esta hipótesis sostiene que las infecciones naturales y las exposiciones a alérgenos brindan una protección esencial contra la aparición de asma y de enfermedades alérgicas y autoinmunes.

Otros factores:

Como los nutricionales, el ejercicio intenso, la hiperventilación, los cambios climáticos, expresiones extremas de emoción, la obesidad (en las mujeres), la rinosinusitis, la poliposis nasal, el reflujo gastroesofágico y la menstruación³⁴.

2.5. CLASIFICACIÓN DEL ASMA BRONQUIAL:

El asma, como enfermedad inflamatoria crónica, muestra variaciones en sus manifestaciones clínicas y en el grado de obstrucción al flujo de aire, por lo que su severidad puede cambiar en el tiempo y en un mismo paciente con lo cual, la gravedad no es una característica del asma necesariamente constante, sino que puede variar a lo largo del tiempo, por lo que es necesario reevaluarla periódicamente. Habitualmente se evalúa cuando el paciente está siendo tratado y se clasifica en función de las necesidades de tratamiento de mantenimiento que se requieren para alcanzar el control de los síntomas y

las exacerbaciones. Tradicionalmente, se dividen en cuatro categorías: Intermitente, persistente leve, persistente moderado y persistente grave:⁴⁵ (**Tabla 1**).

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Síntomas diurnos	No (2 veces o menos a la semana)	Más de 2 veces a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de alivio (agonista β_2 -adrenérgico de acción corta)	No (2 veces o menos /semana)	Más de 2 veces a la semana pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	No más de 2 veces al mes	Más de 2 veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV ₁ o PEF) % teórico	> 80 %	> 80 %	> 60 % - < 80 %	≤ 60 %
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

Tabla 1: Clasificación de la gravedad del asma en adultos²⁶.

El asma bronquial también se clasifica según el control y se define como: el grado en el que las manifestaciones del asma están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas y se cumplen los objetivos del tratamiento. El asma se ha dividido en función del grado de control, de forma arbitraria, según los criterios de la (**Tabla 2**) en: asma bien controlada, asma parcialmente controlada, y asma mal controlada.

	BIEN controlada (Todos los siguientes)	PARCIALMENTE controlada (Cualquier medida en cualquier semana)	MAL controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 veces a la semana	> 2 veces a la semana	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/ despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad medicación de alivio (rescate)	Ninguna o ≤ 2 veces a la semana	> 2 veces a la semana	
Función pulmonar - FEV ₁ - PEF	> 80 % del valor teórico > 80 % del mejor valor personal	< 80 % del valor teórico < 80 % del mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1 /año	≥ 1 en cualquier semana

Tabla 2: Clasificación del control del asma en adultos²⁶.

2.6. SÍNTOMAS DEL ASMA BRONQUIAL:

Hay una variedad en la sintomatología del asma y los síntomas más frecuentes son la disnea, habitualmente al esfuerzo y de predominio nocturno o de madrugada, la tos que suele ser irritativa aunque puede ser escasamente productiva con gran dificultad para lograr una pequeña cantidad de moco viscoso y pegajoso, y también es muy típico la presencia de sibilancias y opresión torácica. Las sibilancias son referidas por el paciente y su ausencia durante la evolución de una crisis obliga a descartar un empeoramiento por cierre total de las vías aéreas. En una crisis muy severa no solo desaparecen las sibilancias, sino que se aprecia taquipnea y taquicardia, participación de los músculos accesorios de la respiración, cianosis, sudoración profusa y pulso paradójico²⁶.

La característica más típica del asma bronquial es que los síntomas tienden a ser variables, intermitentes, empeoran por la noche y son provocados por diversos desencadenantes, incluido el ejercicio.

2.7. EL ASMA BRONQUIAL EN LA MUJER:

2.7.1. DESARROLLO SEXUAL FEMENINO:

En la infancia el asma es más frecuente en niños que en niñas, pero tras la pubertad, cuando aumentan las hormonas sexuales, el asma es más frecuente y más grave en las mujeres^{46,47,48,49}. La evolución del asma en la mujer está claramente asociada con cambios en las hormonas sexuales a lo largo de su vida^{50,51,52,53,54}. Cuando la menarquia es precoz, aumenta la concentración de estrógenos y progesterona. Esto provoca un mayor el riesgo de desarrollar asma^{55,56}.

2.7.2. EDAD FÉRTIL:

Las mujeres en edad fértil tienen mayor posibilidad de sufrir asma que los hombres^{47,48}. Algunas mujeres que padecen asma refieren un empeoramiento de esta dolencia durante el periodo periovulatorio⁵⁷ y otras en el periodo premenstrual⁵⁸ del ciclo menstrual.

También se da una mayor prevalencia de asma en mujeres con ciclos menstruales irregulares causados por desajustes hormonales⁵⁹. Aproximadamente el 20 % de las mujeres en edad fértil tienen ciclos menstruales largos o irregulares⁶⁰. De ellos, la oligomenorrea es un síntoma frecuente del síndrome de ovario poliquístico que se acompaña de cambios hormonales y disminución de la fertilidad. Según el estudio de Gómez Real et al.⁶¹ las mujeres con oligomenorrea, independientemente de su masa corporal y de la actividad física que realicen, ven disminuida su función pulmonar y más si son asmáticas.

2.7.3. ASMA Y EMBARAZO:

Durante el embarazo la evolución del asma es variable⁶². Un tercio de las pacientes pueden experimentar mejoría, otro tercio puede empeorar y el resto permanecer estable⁶³. Hasta un 20 % de las asmáticas embarazadas sufre un empeoramiento de la enfermedad e incluso un 6 % necesita ingreso hospitalario por agudización grave⁶⁴. Además, el asma es el trastorno respiratorio más frecuente en el embarazo, situándose su prevalencia aproximadamente en un 4 %^{65,66}.

La disminución parcial del oxígeno en la sangre (hipoxemia) ocasionada por una agudización asmática es el principal factor de riesgo para el parto pretérmino, también puede retrasar el crecimiento intrauterino, provocar bajo peso, y es, además, un factor importante para abortos espontáneos y malformaciones congénitas^{67,68}. Algunos estudios sugieren que las asmáticas embarazadas en las que el feto es de sexo femenino padecen un deterioro de su condición asmática. En estas pacientes se da un mayor número de exacerbaciones y hospitalizaciones causadas por la enfermedad durante el embarazo^{69,70}.

La mayoría de los tratamientos empleados contra el asma durante el periodo gestacional atraviesan la placenta, aunque son pocos los que tienen repercusión sobre el feto⁷¹. Un mal control del asma materna supone un mayor riesgo para el feto que los posibles efectos teratogénicos de los fármacos empleados en el tratamiento habitual del asma⁷². De este modo, los tratamientos para una paciente embarazada, tanto en situación estable como durante la crisis, son los mismos que los empleados habitualmente ante el mismo estadio de gravedad o grado de control^{73,74,75,76,77,78}. Con respecto a los antileucotrienos, el más estudiado es montelukast, que no aporta hasta ahora mayor incidencia de anomalías fetales con respecto a la tasa de referencia de malformaciones^{79,80}. Sin embargo, no existen estudios concluyentes, por lo que se podría mantener en las embarazadas con asma de difícil control donde se haya documentado su eficacia previamente. En cuanto a la inmunoterapia, según diversos estudios^{81,82} es segura durante el embarazo y también cuando se inicia por primera vez en pacientes embarazadas.

2.7.4. ASMA DURANTE LA MENOPAUSIA:

Durante la menopausia cambia el patrón hormonal en las mujeres. Este se caracteriza por altos niveles de FSH y de LH y bajos niveles de estrógeno y progesterona⁸³ Gómez Real et al.⁸⁴ insisten en que este periodo se relaciona con una peor función pulmonar y con más síntomas respiratorios, sobre todo entre las mujeres delgadas. En el asma durante la menopausia, el patrón hormonal cambia completamente, a diferencia de la condición hormonal fisiológica. Tanto la aparición de novo, como la exacerbación de asma en la menopausia, parecen estar ligados, al menos en parte, a concentraciones séricas elevadas de 17- β -estradiol^{85,86,87}. Esto puede desempeñar un papel en la génesis y/o mantenimiento del asma durante la menopausia. Autores como Foschino et al.⁸⁸ consideran el asma durante la menopausia como un nuevo fenotipo inflamatorio caracterizado por un patrón neutrofílico. Este patrón comparte características del fenotipo del asma grave.

3. ASMA PREMENSTRUAL:

3.1. CONCEPTO Y ETIOPATOGENIA:

El APM fue descrito por primera vez en el año 1938⁸⁹ y actualmente no existen criterios unánimes para su definición y varía según diferentes trabajos de investigación.

Desde hace años, distintos autores han observado diferencias en la incidencia de asma en relación al género, notando que es más frecuente en varones antes de la adolescencia. Sin embargo, se hace más frecuente en mujeres durante y después de la adolescencia. Existen evidencias de que esta variabilidad en esta etapa está relacionada con los cambios hormonales femeninos, siendo más notorio en los días cercanos al periodo menstrual y de ahí que algunos autores le han llamado APM⁹⁰.

Ya en 1948 se hacía referencia a este cuadro en uno de los primeros artículos de la literatura científica que trataban este tema⁹¹. En él se describía el caso clínico de una mujer asmática que empeoraba claramente antes de la menstruación. En este texto se menciona el “asma ovárico”, denominación que antes se utilizaba para este problema.

Esta enfermedad afecta según diversos estudios a más del 30 % de las mujeres asmáticas^{92,93,94}. El criterio para definir inicialmente la percepción subjetiva de empeoramiento premenstrual de los síntomas respiratorios, (APM subjetivo), fue una respuesta positiva a la pregunta: ¿empeora su asma antes de la menstruación? Ya en el año 1963, Rees indicaba que el 37 % de las asmáticas señalaban un agravamiento subjetivo de sus síntomas asmáticos en el periodo premenstrual⁹⁵. Este método de análisis se mantiene por parte de varios autores^{92, 93} hasta 1999. En ese año, Ensom et al.⁹⁶ utilizaron un método para el análisis diario de varios síntomas respiratorios (SR). Mediante una metodología reproducible, los comparan entre los periodos preovulatorio y premenstrual. De esta forma, consideran que existe APM si se objetiva un empeoramiento mayor del 20 % de los referidos SR en el periodo premenstrual (respecto al periodo preovulatorio). Esta nueva definición puede ser considerada más objetiva, aunque mantiene cierto componente de subjetividad, ya que son las mismas pacientes las que describen la intensidad de los síntomas. De todas maneras, este método resulta “más objetivo” que una única respuesta afirmativa a la pregunta ¿empeora su asma antes de la menstruación? En la presente tesis consideramos esta definición con la denominación de “APM semi-objetivo”. Ensom et al.⁹⁶ también analizan los valores del PF a través

del ciclo menstrual y consideran que existe APM si se aprecia un deterioro de sus valores mayor del 20 % en el periodo premenstrual (respecto a los valores en el periodo preovulatorio). Esto sí podría definirse como un criterio objetivo y, de esta forma, incluir el concepto de “APM desde un punto de vista objetivo”.

Posteriormente, otros autores^{97,93,96,98} también han publicado resultados similares analizando el PF. También hay otros estudios que han tenido en cuenta otros criterios que pueden ser considerados “objetivos”. Es el caso de los cambios en los valores espirométricos o los cambios en los valores de óxido nítrico⁹⁹, un mediador de la inflamación, para confirmar el deterioro de estos parámetros en el periodo premenstrual y poder definir de este modo el APM.

Asimismo, algunos estudios plantean que estos criterios tienen que cumplirse en un ciclo menstrual⁹⁶ y otros, sin embargo, señalan que deben darse en dos ciclos consecutivos¹⁰⁰.

En resumen, el APM se puede definir como el deterioro cíclico de los síntomas asmáticos y/o el deterioro de la función pulmonar (medido por PF o espirometría) y se caracteriza por caída del PF y aumento de los síntomas de asma de dos a cinco días previos al comienzo del período menstrual y/o los primeros días de la menstruación⁹⁷.

El periodo premenstrual es el que más se ha relacionado con el empeoramiento cíclico del asma bronquial en mujeres fértiles. No obstante, diversos autores actuales también han descrito este empeoramiento en otras fases del ciclo como el periovulatorio¹⁰¹. También recientemente, se ha observado este fenómeno en la mitad tanto de la fase folicular como lútea^{102,103}. En relación a este tema, nuestro grupo ya advirtió, en trabajos realizados con anterioridad, que algunas mujeres empeoraban más en el periodo preovulatorio que en el premenstrual¹⁰⁴.

Factores tales como una menor resistencia al estrés¹⁰⁵, menor resistencia a infecciones, aumento de la hiperreactividad bronquial¹⁰⁶ o la atopia¹⁰⁷ se suelen relacionar con el empeoramiento del asma antes de la menstruación.

Parece que las fluctuaciones en los niveles hormonales⁹⁵, sus relaciones o ambos son también una explicación admisible, aunque no se han demostrado con rigor¹⁰⁸.

No obstante, hay autores que relacionan el empeoramiento premenstrual del asma con un descenso en los niveles de progesterona y otros con un aumento en sus niveles^{109,110}. Respecto a los

estrógenos, se ha relacionado con el APM tanto el descenso brusco premenstrual de estradiol^{111,112} como el aumento de estrógenos y progesterona en la fase lútea¹¹³.

Como se ha mencionado antes, otros autores como Pauli et al.¹¹⁴ no encuentran relación entre síntomas asmáticos y niveles en suero de estrógenos o progesterona. Hoy por hoy, no existen estudios concluyentes que proporcionen información sobre cómo las hormonas sexuales influyen en el desarrollo del asma y cuáles son los mecanismos celulares implicados¹¹⁵.

3.2. RELACIÓN ENTRE EL APM Y LA GRAVEDAD DEL ASMA:

Clásicamente se considera el AP como un factor posiblemente relacionado con el “asma difícil”, con algunas crisis de asma grave¹⁰⁷.

Se pueden definir tres grupos distintos de pacientes si analizamos estudios amplios en mujeres asmáticas en edad fértil¹¹⁶. Un primer grupo que no experimentaba deterioro de sus síntomas ni del PF en el periodo premenstrual. Un segundo grupo que tenía un ligero empeoramiento de los SR premenstruales y una reducción de los valores de PF y cuyos síntomas se podían controlar habitualmente con un aumento de la dosis de su tratamiento usual. Y un tercer grupo, que engloba las que tenían un empeoramiento evidente de su asma y un deterioro importante de los valores de PF en este periodo. Este último supone un 4 % del número total de asmáticas en edad fértil⁹⁴. Su asma era complicada de controlar y requería ocasionalmente ingresos hospitalarios o atención en los servicios de urgencias.

Los síntomas asmáticos más evaluados son tos, sibilancias, disnea y opresión torácica^{96,98}. También se ha relacionado el APM con la gravedad de la enfermedad. Suzuki et al.¹¹⁷ señalan que su grupo de pacientes con APM tenían un asma más grave, más inestable, de difícil control (requiere más corticoides orales), más visitas a urgencias^{118,119,120} y mayor frecuencia de intolerancia a la aspirina.

4. POSIBLES FACTORES ETIOPATOGÉNICOS RELACIONADOS CON EL ASMA BRONQUIAL:

4. 1. HORMONAS SEXUALES FEMENINAS:

4.1.1. ASPECTOS GENERALES SOBRE LAS HORMONAS SEXUALES Y SU RELACION CON EL ASMA BRONQUIAL:

El término hormona proviene del griego, y significa excitar, mover. Las hormonas sexuales fundamentales son los estrógenos y la progesterona. Como función conjunta, son las responsables del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios que marcan las diferencias entre el hombre y la mujer, como la contextura física, tono de la voz, distribución del vello y la grasa corporal, etc.

ESTRÓGENOS:

Los estrógenos son hormonas sexuales esteroideas que incluyen el Estradiol (el más potente), la Estrona y el Estriol (el menos potente), producidos por los ovarios, la placenta durante el embarazo y, en menores cantidades, por las glándulas adrenales y en la grasa abdominal. Los estrógenos inducen fenómenos de proliferación celular sobre los órganos, principalmente endometrio, mama y el mismo ovario.

Producen varios efectos en el cuerpo humano como el desarrollo de características sexuales de la mujer, interactúan con hormonas de la hipófisis anterior para completar el ciclo menstrual, producen un efecto vasodilatador en la arterial en carótida y arterias coronarias. El descenso de estrógenos afecta al comportamiento emocional de la mujer provocando cambios de humor, irritabilidad y depresión. Tienen un papel importante en la formación del colágeno, estimulan la pigmentación de la piel sobre todo en zonas como pezones, areolas y genitales y también tienen múltiples efectos metabólicos (disminuyen la velocidad de reabsorción ósea interactuando con vitamina D, aumentan los triglicéridos, aumentan HDL y disminuyen los LDL, aumentan el colesterol de la bilis, retienen sodio y agua (pueden producir edema), aumentan el peso corporal, disminuyen la tolerancia a la glucosa cuando se dan por vía exógena y aumentan la síntesis hepática de proteínas transportadoras de hormonas esteroideas y tiroxinas)¹²¹.

PROGESTERONA

La progesterona es una de las hormonas sexuales que se desarrollan en la pubertad y en la adolescencia en el sexo femenino, actúa principalmente durante la segunda parte del ciclo menstrual,

parando los cambios endometriales que inducen los estrógenos y estimulando los cambios madurativos, preparando así al endometrio para la implantación del embrión. Estos efectos también ocurren en las mamas.

Se encarga de engrosar y mantener sujeto al endometrio en el útero: al bajar sus niveles, el endometrio se cae, produciendo la menstruación. Es la hormona responsable del desarrollo de caracteres sexuales secundarios en una mujer, y sirve para mantener el embarazo inhibiendo las contracciones uterinas, aumenta la proliferación de la glándula mamaria para preparar la mujer para la lactancia, aumenta la temperatura corporal durante la ovulación en 1°C ¹²¹.

ESTRÓGENOS Y PROGESTERONA:

Estas hormonas modifican la respuesta de la vía aérea y pueden contribuir a la inflamación mediante la modulación de la síntesis y liberación de algunas citoquinas, de las Interleuquinas (IL) IL-1, IL-5, IL-6, de interferón-gamma y del factor de crecimiento- α . La progesterona favorece el desarrollo de las células humanas T-helper (Th) produciendo citoquinas tipo Th2¹²². Tienen efecto supresor de la histamina, pero, al mismo tiempo potencian la formación de IgE. El estradiol puede aumentar la activación de los mastocitos y la sensibilización alérgica, como se ha demostrado en modelos sobre ratones. Los andrógenos parecen tener un efecto inmunosupresor comportándose como protectores¹²³.

La progesterona puede favorecer la broncodilatación y los estrógenos o progesterona pueden potenciar la broncodilatación de los β -adrenérgicos¹²⁴.

4.2. LA ATOPIA:

4.2.1. DEFINICIÓN DE LA ATOPIA, ASPECTOS CLÍNICOS Y SU PAPEL EN LA ETIOPATOGENIA DEL ASMA BRONQUIAL:

La atopia se define como la producción anormalmente elevada de Inmunoglobulina E (IgE) frente a neuroalérgenos frecuentes, que para la población general resultan totalmente inocuos. La propensión para responder de forma exagerada mediante IgE se hereda de forma dominante, mientras que la expresión clínica del trastorno depende de la interacción de diversos factores, tanto ambientales como genéticos¹²⁵.

El término “atopia” (del griego *a+topos*, “sin lugar”, “desubicado”) fue acuñado por Coca en 1923 para calificar aquellas personas con predisposición familiar para padecer alergia a sustancias muy variadas e inocuas para la población general¹²⁶.

Actualmente se emplea el término atopia para referirse al tipo de mecanismo inmunitario que presentan las enfermedades, las cuales constituyen un grupo de trastornos alérgicos mediados por el efecto y acción de anticuerpos IgE sobre las células.

La atopia está claramente relacionada con el asma bronquial, especialmente en edades tempranas y medias de la vida^{127,128,129}. La condición de atopia¹³⁰ se puede valorar mediante tests cutáneos, la determinación de IgE total o las IgE específicas a determinados neuroalérgenos. La atopia es un trastorno muy frecuente, y se ha documentado un incremento de su prevalencia en los últimos años en países en los que predomina el estilo de vida occidental¹³¹.

La sensibilización alérgica y la posterior exposición al alérgeno se ha considerado un factor de riesgo mayor para asma, estimándose que incrementa el riesgo de padecer asma entre 10 y 20 veces¹³².

Varios estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que el asma se relaciona con altos niveles de IgE¹³³.

Estudios recientes han puesto de manifiesto que la sensibilización alérgica ocurre en los primeros años de la vida, aunque los síntomas asmáticos no se manifiesten hasta algunos años después y estén restringidos sólo a un subgrupo del conjunto de niños sensibilizados. Se estima que sólo un 25-30 % de los niños sensibilizados desarrollan asma, por lo que cabe pensar que deben de existir factores concomitantes, no identificados, que modulen la evolución de este subgrupo¹³⁴. El historial clínico es la primera clave para el diagnóstico de atopia y tras la sospecha clínica se deberían investigar los alérgenos implicados como factores desencadenantes, preferentemente mediante prueba cutánea o, en su defecto, mediante IgE específica. Los test cutáneos son simples, rápidos de realizar, tienen un bajo coste y una alta sensibilidad. La mediación de la IgE total en suero tiene un valor limitado como test diagnóstico de atopia, aunque induce cierta relación. La medición de la IgE específica es menos sensible que los test cutáneos y es más cara.

4.2.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA ATOPIA:

Una de las características del sistema inmune es su capacidad de realizar el reconocimiento antigénico y desarrollar memoria inmunológica. Una vez que las células del sistema inmune encuentran una sustancia extraña y la reconocen como "no propia", ese contacto inicial será "recordado" por siempre, y la persona que ha desarrollado anticuerpos IgE para uno o más alérgenos (pólenes, hongos, caspas de animales, ácaros del polvo, etc.) se sensibilizará a ellos.

Las moléculas alérgeno-específicas de IgE viajan por vía hematógena hacia los tejidos en donde cubren la superficie de los mastocitos. Podrían estar presentes hasta 500000 anticuerpos IgE, con diferentes especificidades, sobre la superficie de un solo mastocito, permitiendo a cada célula reconocer varios alérgenos. Los mastocitos, que se encuentran de forma abundante, especialmente en el epitelio de nariz, ojos, pulmones y tracto digestivo, se activan sólo cuando moléculas de un alérgeno específico entran en contacto físico con anticuerpos IgE adheridos a la superficie del mastocito. Una vez activado, el mastocito libera una variedad de mediadores químicos, todos ellos con potentes propiedades inflamatorias locales y sistémicas. Estos incluyen sustancias químicas como histamina, leucotrienos (LT) y prostaglandinas, así como gran variedad de citoquinas^{135,136}.

4.3. LEUCOTRIENOS:

4.3.1. DEFINICION DE LOS LEUCOTRIENOS Y SU PAPEL EN LA FISIOPATOLOGIA DEL ASMA BRONQUIAL:

Los LT son una familia de ácidos grasos que fueron originalmente identificados en la década de los 70 como el material que poseía la actividad biológica de la denominada previamente sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A) y son miembros de un grupo grande de biomoléculas conocidas como eicosanoides¹³⁷.

Los cisteinil leucotrienos (Cys-LTs) son potentes mediadores proinflamatorios que promueven la contracción del musculo liso, reducción de la función pulmonar, hipersecreción de moco, edema y reclutamiento de eosinófilos en la vía aérea. Además estimulan el ciclo celular y la proliferación tanto de células hematopoyéticas como del músculo liso^{138,139}.

Los LT presentan un efecto más potente y una acción broncoconstrictora más prolongada que la histamina.

El proceso inflamatorio se desarrolla gracias a la biosíntesis de LT a partir de células como basófilos, monocitos, macrófagos y eosinófilos por un incremento en el calcio intracelular y activación de la fosfolipasa A2 citosólica. Posteriormente hay translocación de la fosfolipasa A2 citosólica por la membrana perinuclear permitiendo la liberación de ácido araquidónico por la membrana fosfolipídica.

El ácido araquidónico es convertido posteriormente por acción de la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa y la enzima 5-lipooxigenasa en 5-HPETE (ácido 5, hidroxiperoxieicosatetraenoico) y subsecuentemente a cisteinil leucotrieno A4 (LTA4).

Luego la sintasa LTC4 conjuga LTA4 con la glutatión transferasa (GSH) para formar cisteinil LTC4.

La escisión secuencial del ácido glutámico y glicina por la glutatión transferasa GSTs permite el transporte transmembrana del leucotrieno LTC4 que posteriormente es convertido en leucotrieno D4 y E4^{140,141}. Los LT ejercen su acción biológica por unión y activación a los receptores Cisteinil Leucotrienos CysLT1 y CysLT2, los cuales pertenecen a la clase de receptores de acoplamiento a proteína G.

La mayoría de los leucotrienos LTC4, LTD y LTE, liberados durante el proceso inflamatorio, actúan sobre el receptor CysLT1 produciendo los siguientes efectos: broncoespasmo, aumentos de secreción mucosa y de la permeabilidad vascular, edema de las vías respiratorias. Todos estos signos y la función pulmonar deteriorada mejoran en pacientes tratados con antagonistas de dicho receptor, aliviando de este modo los síntomas producidos por el asma.

El receptor, CysLT2 solo se ha caracterizado farmacológicamente y sus acciones son desconocidas. Parece que induce la constricción del músculo liso del lecho vascular pulmonar, si bien esta acción está mucho peor definida que las mediadas por el receptor CysLT1¹⁴².

JUSTIFICACIÓN del ESTUDIO:

El APM afecta según diversos estudios a más del 30 % de las mujeres asmáticas. Además el APM se ha relacionado con un asma más grave, inestable y de difícil control, por lo que un elevado número de pacientes asmáticas experimentan empeoramiento de su asma durante la fase premenstrual. Por todo ello se considera un problema relevante desde el punto de vista clínico.

Hace unos años, al observar que varias mujeres jóvenes presentaban un agravamiento de su asma y necesitaban de ingreso en la unidad de cuidados intensivos y que al estudiar detenidamente sus historias clínicas, nos dimos cuenta que la agudización se daba en su periodo premenstrual, nos planteamos investigar sobre el tema. Tras informarnos de la existencia y realidad del asma premenstrual, nos planteamos distintos interrogantes que hemos intentado responder a lo largo de estos últimos años. De esta forma, hemos analizado la prevalencia que tiene el APM en nuestro medio y si existe una relación entre el APM y la gravedad del asma. Posteriormente hemos intentado analizar las causas implicadas con su incidencia y qué papel juegan algunos de los factores inicialmente relacionados con dicho APM. Tras apreciar que no se conoce realmente su etiopatogenia y que pocos los diseños publicados hasta ahora tienen una metodología que compare claramente asmáticas con y sin APM con criterios claramente definidos, hemos intentado analizar, cómo las hormonas sexuales, los marcadores de atopia y los niveles de leucotrienos C4 (LTC4), varían a lo largo del ciclo menstrual entre mujeres con/sin asma premenstrual y si estos datos nos aportan evidencias sobre la etiopatogenia de esta entidad.

Por todo lo anterior nos planteamos la realización de este estudio

OBJETIVOS:

La presente tesis doctoral tiene como objetivo general determinar los factores relacionados con el desarrollo del APM, como las hormonas sexuales de la mujer, los marcadores de atopia y los niveles de leucotrienos C4 y su papel en cada nivel de gravedad del asma según la clasificación GINA en la población estudiada. Estos datos podrían aportar algo de luz sobre el tema y nos ayudaría a entender la etiopatogenia de esta enfermedad y valorar posibles tratamientos más eficaces para su control en el futuro.

Así los objetivos específicos fueron:

1. Analizar el papel de las hormonas sexuales femeninas: estrógenos, progesterona y la relación estrógenos/progesterona como posibles factores implicados en la etiopatogenia del APM, comparando sus valores en dos momentos diferentes del ciclo, preovulatorio y premenstrual, en asmáticas con o sin criterios de APM y en diferentes niveles de gravedad según la clasificación GINA.

La medida de los niveles, en el periodo preovulatorio y premenstrual, de las hormonas sexuales femeninas también nos puede aportar datos sobre la posibilidad de que existan comportamientos diferentes en distintos tipos de APM, o de que podamos en un futuro tener una base para que podamos aplicar distintos tratamientos y poder sugerir posibles mecanismos de intervención frente de esta enfermedad.

2. Analizar la relación entre marcadores de atopia (IgE total, Phadiatop® e IgE específicas) y APM, intentando valorar el papel de la atopia como uno de los posibles factores patogénicos implicados y también analizar esta relación en función de los distintos niveles de gravedad del asma.

3. Analizar el comportamiento de los LT como mediadores inflamatorios durante el ciclo menstrual en un grupo de asmáticas con criterios de APM y un grupo de asmáticas sin criterios de APM, con el objetivo de conocer el posible papel de los LTC4 en la etiopatogenia del APM y el posible fundamento de la utilización de una terapia específica con antileucotrienos.

MATERIAL Y MÉTODO:

1. EMPLAZAMIENTO:

Cinco hospitales andaluces participaron en el estudio y fueron el Hospital "Juan Ramón Jiménez" y el Hospital "Infanta Elena" de Huelva, el Hospital "Virgen del Rocío" de Sevilla, el Hospital Comarcal de la Serranía de Ronda y el Hospital de Baza de Granada.

Se realizó el trabajo de campo en las consultas externas de estos centros hospitalarios entre julio de 2005 y diciembre de 2007 que incluyó tanto las visitas iniciales como la realización y recogida de los cuestionarios. También se recogieron en este mismo espacio de tiempo las muestras de sangre, que fueron almacenadas a -80°C .

Durante el año 2008 se procedió al análisis de los cuestionarios.

En 2009, se empezaron analizar las muestras sanguíneas, tanto en nuestro hospital (IgE y hormonas) como en el Laboratorio Balagué de Barcelona (LT). Además, se continuó con la interpretación de los cuestionarios y tuvo lugar la publicación de los primeros datos.

El trabajo de laboratorio como el diseño del protocolo del manejo de muestras y determinación de valores de hormonas, LT y marcadores de atopia, fue realizado en el laboratorio del Hospital "Juan Ramón Jiménez" de Huelva.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

El criterio de inclusión fue: mujeres asmáticas en edad fértil (18 a 45 años) revisadas en las consultas externas de los hospitales participantes y que firmaron el consentimiento informado tras una explicación detallada sobre el estudio.

Se considera asma (según criterios de la GINA) al diagnóstico realizado por un médico en base a los síntomas y signos clínicos característicos (disnea, tos, sibilancias y opresión torácica) y una prueba broncodilatadora positiva determinada por una reversibilidad del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_{1}) \geq del 12 % y de 200 ml o más respecto al valor basal en la espirometría.

3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Los criterios de exclusión del estudio fueron inicialmente el embarazo, la lactancia, patología tumoral o psiquiátrica grave. También se recogieron de forma exhaustiva los antecedentes de enfermedades importantes asociadas (cardiovasculares, neurológicas, endocrinas, renales, hematológicas o psiquiátricas), el uso de medicación antiasmática como los corticoides orales, la toma de ACO, el tabaquismo y la presencia de ciclos irregulares.

4. POBLACIÓN Y MUESTRA:

Participaron en el estudio 141 mujeres asmáticas en edad fértil que firmaron el consentimiento informado y fueron revisadas en las consultas externas de los cinco hospitales que incluidos en el estudio.

5. ENTREVISTA Y RECOGIDA DE INFORMACIÓN:

Tras la inclusión de las pacientes, y cumplimentación del consentimiento informado, se les indicó a las participantes que se les iba a revisar en cuatro visitas por las tardes:

En la primera visita, se realizó la historia clínica protocolizada y se preguntó, entre otras cuestiones de salud, si existe agravamiento del asma y su relación con el ciclo menstrual, si los ciclos son regulares (de 4 a 7 días cada 28 +/- 5 días), si existen otras enfermedades importantes asociadas (cardiovasculares, neurológicas, endocrinas, renales, hematológicas o psiquiátricas), sobre el uso de medicación antiasmática a través de los dos ciclos menstruales a estudiar, incluido la posible toma de esteroides orales en las cuatro semanas previas, sobre la toma de ACO y finalmente, se clasificaron en varios grados de gravedad de asma según GINA.

Posteriormente, se les informó a las participantes de forma exhaustiva sobre los cuestionarios (respiratorio, síntomas premenstruales y medicación antiasmática) y manera de cumplimentarlos. Así mismo, se explicó el uso del PF y su valoración.

Finalmente, se valoró la necesidad de realizar espirometría y/o metacolina para la catalogación adecuada de las pacientes.

Durante el primer ciclo menstrual, periodo comprendido en la primera y la segunda visita, se realizó, al menos una llamada telefónica para fomentar el seguimiento.

En la segunda visita, tras la recogida de los datos correspondientes al primer ciclo menstrual completo, se revisaron los datos y se realizó la cuantificación de las variables de los cuestionarios y PF con el objetivo de conocer a las asmáticas que cumplían los criterios (al menos en un mes de seguimiento) de APM, además de solucionar las dudas e incentivar el seguimiento del estudio.

Todas las variantes recogidas en esta visita se han incluido en la base de datos ya diseñada para establecer los criterios de APM.

En la tercera visita, que se realizó en el periodo preovulatorio del segundo ciclo menstrual, además de la recogida de datos al igual como está reseñado en la segunda visita para todas las mujeres incluidas en el estudio, se dividieron las participantes en dos grupos: el primero era el de las mujeres en las que se han observado en el primer ciclo, cambios en los SR y/o en el PF entre el periodo preovulatorio y premenstrual, como criterios de APM y el segundo grupo, las que no tuvieron estos criterios. A los dos grupos se les realizó una recogida de sangre para las determinaciones analíticas del periodo preovulatorio.

En la cuarta visita, que se realizó en el periodo premenstrual del segundo ciclo, se hizo una determinación sanguínea tanto a las asmáticas con APM y sin APM además de la recogida de datos de los cuestionarios y PF (**Figura 8**).

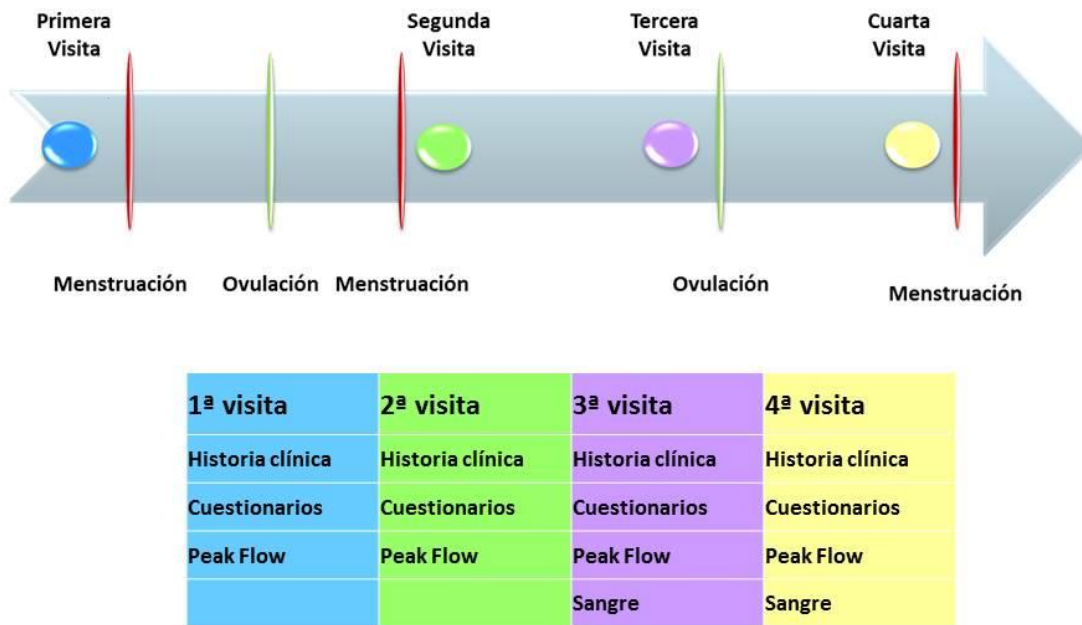


Figura 8: Las visitas durante el estudio.

5.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO:

A todas las mujeres a las que se invitó a participar en el estudio se les ofreció información completa sobre el estudio con la explicación del término APM.

También se trató de informar sobre el objetivo del estudio, consistente en la determinación de la prevalencia de esta enfermedad en nuestro medio y estudiar los factores que están relacionados con su empeoramiento. Posteriormente, se les explicaron los pasos a seguir, así como de la historia clínica, realización de los cuestionarios respiratorios, la medida de PF y la posible realización de análisis de sangre y espirometría.

Además, se les comentó que el estudio no interfiere con los tratamientos que están recibiendo las participantes. Se les informó sobre el carácter de confidencial del estudio y los beneficios esperados al terminar el mismo. Al final se les invitó a preguntar a su médico todas las cuestiones necesarias.

6. MEDICIONES REALIZADAS:

6.1. CUESTIONARIO DE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS Y PEAK FLOW:

6.1.1 CUESTIONARIO DE SINTOMAS RESPIRATORIOS:

El cuestionario de SR recoge la presencia de tos, disnea, sibilancias y opresión torácica. La presencia diaria de los síntomas estudiados se cataloga de 0 a 3:

- El valor 0 sería la ausencia del síntoma,
- El valor 1 indica la presencia de síntomas leves (interfieren levemente en su actividad normal).
- El valor 2 indica la presencia de síntomas moderados (interfieren su actividad normal pero no le impiden acudir al trabajo o a la escuela).
- El valor 3 indica la presencia de síntomas severos (interfieren su actividad normal conllevando la falta al trabajo o a la escuela, la cancelación de citas, etc.).

Así mismo, se recogió de forma diaria la medicación antiasmática utilizada. La interpretación se realizó con los siguientes pasos:

- a. Valoración diaria (0 a 3) de cada uno de los cuatro SR analizados (tos, disnea, sibilancias y opresión torácica).
- b. Cálculo del índice suma diario de cada uno de los periodos.
- c. Media aritmética de los índices suma en dos periodos (de 6 días cada uno): del 5º al 10º día (se ha considerado 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 lútea.

- d. Diferencia entre estos dos últimos valores, considerando un valor significativo una diferencia superior al 20 %.

Una vez obtenidos todos los datos la interpretación del registro se realizaba centrándose en dos ciclos de 6 días cada uno que son:

- Preovulatorio: Del día 5º al 10º del ciclo.
- Premenstrual: Los últimos 5 días del ciclo y el primero de la siguiente menstruación.

En la fila superior de la **(Tabla 3)** se representan los días del ciclo menstrual, de tal manera que el día 1 es el primer día que la paciente comienza con la menstruación, y por tanto, el comienzo del ciclo menstrual. Sucesivamente, le siguen los días 2, 3, 4,... hasta por ejemplo, el día 28 que correspondería al último día del ciclo, ya que el siguiente día comenzaría otra menstruación y por tanto, un nuevo ciclo (siempre dejábamos más días en blanco por si el ciclo era más prolongado, hasta 33 como máximo, ya que considerábamos ciclos regulares 28 +/- 5 días).

En la parte superior de la primera columna quedan representados los 4 síntomas asmáticos que han de recogerse y que nos sirven para valorar la presencia de deterioro clínico y son: tos, disnea, sibilancias y opresión torácica, además del uso o no de la medicación antiasmática.

Una vez obtenidos los índices sumas diarios de SR en ambos períodos considerábamos que existía una diferencia significativa desde el punto de vista clínico si la diferencia de SR era >20 %.

6.1.2 REGISTRO DE PEAK FLOW:

Para la recogida de los valores del PF, en primer lugar se les explicaba a las participantes la correcta realización de la técnica.

Debían realizar 3 determinaciones matutinas y otras 3 vespertinas, anotando la mejor de cada período. La recogida de este dato se realizaba diariamente, al igual que los SR en dos periodos el preovulatorio del día 5º al 10º del ciclo y el premenstrual, que incluye los últimos 5 días del ciclo y el primero de la siguiente menstruación.

Se obtenía la media aritmética de los valores matutino y vespertino en los dos periodos analizados (preovulación y premenstruación), y se extraía la diferencia entre los dos últimos valores referidos (%).

En la parte inferior de la primera columna en la **(Tabla 3)** quedan representados los valores matutinos y vespertinos del PF.

La última diferencia se expresó, desde el punto de vista funcional, como < al 20 %, entre el 20 y el 40 % o > al 40 %, en el caso que se observara un empeoramiento premenstrual.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	23	24	25	26	27	28	29 a 33	
Síntomas respiratorios																				
Tos																				
Disnea																				
Sibilancias																				
Opresión torácica																				
Medicación extra SI																				
Medicación extra NO																				
Peak Flow																				
Mañana																				
Tarde																				

Tabla 3: Síntomas respiratorios y Peak flow.

6.2. DETERMINACIONES ANALÍTICAS EN SANGRE:

Se realizaron dos determinaciones sanguíneas a cada una de las mujeres participantes en el estudio. Se hicieron dos extracciones de muestras, una previa a la ovulación y otra previa a la menstruación, las cuales se identificaron como muestras preovulatoria y premenstrual respectivamente.

La extracción de las muestras de sangre se realizó en los laboratorios de los diferentes centros hospitalarios implicados en el estudio. Con el fin de evitar cualquier interferencia con las extracciones propias de dicho centro, las correspondientes al estudio se realizaron en días o lugares diferentes y por

personal especialmente entrenado para la ocasión, al cual se le entregó instrucciones y material específico para el estudio.

Los laboratorios de los centros participantes en el estudio se encargaron de la obtención de suero de los especímenes sanguíneos mediante centrifugación, la conservación de las muestras de suero, así como el envío hasta el laboratorio encargado de su procesamiento analítico.

Las muestras de sangre, una vez realizada la retracción del coágulo, fueron centrifugadas durante 10 minutos a 1200 r.p.m. Posteriormente, fueron decantadas a dos tubos con tapón e identificados con la correspondiente etiqueta de código de barras.

Con el fin de evitar la variabilidad atribuible a la diferente calibración de los instrumentos y técnicas implicados en el procesamiento analítico correspondiente a estas muestras y el uso de alícuotas, se centralizó su realización en el laboratorio del Hospital “Juan Ramón Jiménez”.

Todo el material fungible necesario para la obtención de muestras (agujas, porta agujas, tubos, contenedores y etiquetas) fue suministrado por el laboratorio encargado del procesamiento analítico de las muestras.

La extracción de las muestras se realizó por punción venosa en fosa antecubital con tubos con sistema de vacío.

Se utilizaron dos tubos de suero de 7 ml con gel separador para las determinaciones séricas.

Con el fin de que la paciente se encontrase en condiciones basales y similares para todas las participantes en el estudio, se recomendó un periodo de ayunas de 12 horas previo a la extracción. En este mismo periodo fue aconsejable que la paciente realizara un reposo relativo o una baja actividad, que no fumara y no consumiese alcohol ni otras drogas.

El personal de extracciones comprobaba la identidad de la paciente y la equivalencia de la identificación entre el impreso de solicitud y los tubos correspondientes. Además se preguntaba a la pacientes por el periodo de ayunas.

La punción venosa se realizaba con la paciente sentada (un cambio de la posición sentada al decúbito da lugar a una redistribución de líquidos corporales que disminuye la concentración de

numerosos componentes sanguíneos). Para ello, previamente se localizaba el punto de punción, se desinfectaba la zona con alcohol al 70 % o povidona yodada y en último lugar se colocaba el torniquete sin mantenerlo más de 1 minuto para evitar hemoconcentración y posible hemólisis. Si la primera punción resultó fallida, se debía colocar el torniquete en el otro brazo. En todos los casos se debía soltar el torniquete en el momento de que la sangre empiece a fluir con el fin de evitar la hemoconcentración y la hemólisis.

Las muestras llegaban a cada laboratorio antes de transcurrir una hora desde la extracción, ya que el pretratamiento completo debe haber finalizado antes de que transcurriesen dos horas. Posteriormente, se procedía a la centrifugación durante 10 minutos a 1200 r.p.m. de los tubos con gel separador para obtener las muestras de suero.

La posible existencia de interferentes endógenos (lipemia, bilirrubinemia y hemólisis) en las muestras de suero se valoró gracias a la determinación de los índices séricos en cada una de las muestras y descartando aquellas que se consideren inaceptables.

Las técnicas bioquímicas y hormonales habituales fueron controladas mediante un control interno (nivel normal, nivel patológico alto y nivel patológico bajo) suministrado por el fabricante y con valores diana conocidos que nos sirven para validar las calibraciones de los analizadores, y otro externo (normalmente de un solo nivel) y de valores desconocidos cuyos resultados se usan para establecer la transferibilidad de los datos.

Los tubos de suero con etiquetas de códigos de barras se procesaron en el laboratorio modular de bioquímica utilizando el autoanalizador para la realización de los Iones y de la IgE Total, y las determinaciones hormonales se procesaron en el autoanalizador Elecsys/E170 de ROCHE®).

Una vez que los diferentes analizadores o instrumentos de medida suministraban los resultados, éstos sufrían un doble proceso de validación antes de entrar a formar parte del informe. Una primera validación técnica que realiza el personal técnico y que normalmente se hace en lotes en base a la evolución de la serie, al resultado de los controles introducidos y a los valores encontrados. Tras esta validación los resultados de los diferentes parámetros son volcados desde los analizadores al sistema Informático del laboratorio SIL, y de esta forma serán o no validados por el personal facultativo responsable de cada área.

Las determinaciones analíticas fueron: LTC₄, 17 Beta Estradiol, Progesterona, IgE Total, Screening IgE específica sodio y potasio.

Todas las muestras fueron congeladas a -80 °C y se analizaron en el laboratorio de referencia (Hospital “Juan Ramón Jiménez”) salvo la determinación de Leucotrienos C₄ LTC₄, que fue analizada en el Laboratorio Balagué (Barcelona, España).

6.2.1. HORMONAS SEXUALES FEMENINAS:

Se realizaron dos determinaciones sanguíneas de los niveles de estrógenos (E) y progesterona(P) a todas las mujeres incluidas en el estudio, una en el periodo preovulatorio (PO) y otra en el periodo premenstrual (PM). Estas determinaciones fueron analizadas mediante la técnica de inmunoensayo por electroquimioluminiscencia (ECLIA) realizada en el autoanalizador E-170 (ROCHE®) para ambos parámetros.

6.2.2. NIVELES DE IGE TOTAL Y NEUMOALÉRGENOS (PHADIATOP®):

Se les realizó a todas las mujeres incluidas en el estudio, una determinación sanguínea de indicadores de atopia: IgE total y screening de neumoalérgenos (Phadiatop® – Phadia®).

Los alérgenos de la mezcla Phadiatop® fueron:

- Dermatophagoides pteronyssinus (d1).
- Mezcla de epitelios (Ex1) de caspa de gato, perro y caballo (e1, e3 y e5).
- Ballico (Lolium perenne) (g5).
- Alternaria alternata (m6).
- Olivo (Olea europea) (t9).
- Artemisia vulgaris (w6).
- Salsola kali (w11).

- *Parietaria officinalis* (w19).
- Plátano de sombra (*Platanus acerifolia*) (t11).

Además, a aquellas cuyo resultado del screening fue positivo (≥ 35 kU/l), se les realizó la determinación cuantitativa de las IgE específicas contenidas en la mezcla. Por otra parte, a las mujeres que dieron positivo a la mezcla de epitelios se les determinó de forma separada la reactividad a cada uno de los epitelios de gato, perro y caballo. Para la determinación de IgE total, Phadiatop® e IgE específicas se utilizaron tests in vitro mediante técnica de Fluoroenzimoinmunoensayo clásico de tipo sándwich (ImmunoCap250, Phadia®).

6.2.3. LEUCOTRIENOS C4:

Se les realizó una determinación sanguínea en dos momentos: previo a la ovulación –PO- (durante los cinco días antes de la ovulación) y previo a la menstruación PM (en los cinco días anteriores a la menstruación), de LT en sangre periférica (LTC4) a todas las mujeres incluidas en este estudio.

Se realizaron dos determinaciones sanguíneas de los niveles de LTC4, una en el periodo preovulatorio y otra en el premenstrual) a todas las mujeres incluidas en este estudio. Las muestras fueron analizadas mediante enzimoensayo competitivo entre el conjugado enzimático y el LTC4 de la muestra frente a un número limitado de puntos de unión con los anticuerpos (anticuerpo de conejo antiLTC4 adosado al pocillo y el anticuerpo LTC4-HRP conjugado que se añade tras el lavado) que recubren la placa microtiter. Se realizó una lectura final a 450 nm por espectrofotometría. Se emplearon reactivos Oxford Biomedical Research, nº de producto EA38. Con la técnica aplicada en la determinación de LTC4, las reacciones cruzadas con otros LT como el LTD4 y el LTE4 son sólo del 14.04 % y del 7.8 % respectivamente.

6.3. BASE DE DATOS:

El grupo de trabajo responsable del estudio diseñó una base de datos (tabla base de datos) en la que tras la inclusión de los datos de síntomas cuestionario (tos, disnea, sibilancias y opresión torácica) y

valores de PF de los días objeto de estudio se indicaba si la paciente cumplía criterios de APM por criterios clínicos (semiobjetivos), funcionales o ambos (incremento $\geq 20\%$ en los síntomas o descenso $\geq 20\%$ PF en el período premenstrual) (Figura 9).

Figura 9: Formulario de base de datos.

En el cálculo de los porcentajes de variación entre los períodos, para evitar denominadores 0 que impedirían el cálculo de la variabilidad, se añadió a todos los casos la constante 0.01 al denominador.

6.4. DEFINICIONES DE APM:

Se consideró APM desde el punto de vista subjetivo a la respuesta afirmativa a la pregunta: ¿empeora su asma en el periodo premenstrual? Esto tendría que ser así en uno o dos de los ciclos menstruales.

Se denominó APM desde el punto de vista semi-objetivo a la existencia de un deterioro de más del 20 % de los síntomas (recogidos en el cuestionario de SR) en el periodo premenstrual.

Se definió APM desde el punto de vista objetivo al deterioro funcional mayor al 20 % de los valores de PF (recogidos en el cuestionario de PF) en el periodo premenstrual.

6.5. ESTUDIO ESTADÍSTICO:

La comparación de medias de cada uno de los SR recogidos en el cuestionario (tos, disnea, sibilancias y opresión torácica), en los dos periodos analizados (PO y PM) entre los que cumplieran (o no) criterios de APM, se realizó mediante la t de Student.

En el caso del estudio de hormonas y dado el tamaño de la muestra y la amplia dispersión de los valores hormonales, se utilizaron métodos no paramétricos en el análisis de los datos. Los cambios producidos en los niveles hormonales a lo largo del ciclo se comprobaron mediante análisis apareados (prueba de los rangos con signo de Wilcoxon). La comparación de los cambios entre el grupo con y sin APM para las variables cuantitativas se llevó a cabo mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney.

En el estudio de atopia los datos de prevalencia de APM y atopia se expresan como porcentaje con sus respectivos intervalos de confianza. Las comparaciones de niveles medios de IgE total y específicas entre pacientes con y sin APM, debido a la falta de normalidad de las variables y a los tamaños de muestra, se realizaron mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Las relaciones entre tener APM y positividad a los neuroalérgenos, niveles elevados de IgE y clasificación del asma según criterios de la GINA (intermitente, persistente leve, moderada o grave) se analizaron mediante la prueba de χ^2 .

Finalmente, en el estudio de LT y por el tamaño de muestra y la relativamente amplia dispersión de los valores obtenidos de LT, se utilizaron métodos no paramétricos en el análisis de los datos. Los cambios producidos en los niveles de LT a lo largo del ciclo se comprobaron mediante análisis apareados (prueba de los rangos con signo de Wilcoxon). La comparación de los cambios entre el grupo con y sin APM para las variables cuantitativas se llevó a cabo mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney.

Todo esto se realizó con el paquete SPSS (versión 17) y la significación estadística fue definida a priori como un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

1. DATOS GENERALES DE LA MUESTRA:

Se han estudiado inicialmente 141 pacientes asmáticas en edad fértil, de las cuales se excluyeron 25 del análisis final de los resultados porque no completaron los cuestionarios de registro de SR y PF durante, al menos, un ciclo completo. De las 116 restantes que completaron los cuestionarios se descartaron a 13 pacientes del análisis final porque tomaban ACO. Por todo ello, las pacientes finalmente incluidas en el estudio fueron 103. La **(Tabla 4)** muestra las características basales de edad, peso y valores espirométricos de las pacientes introducidas en el estudio así como las diferencias entre las que tuvieron APM y las que no la tuvieron desde el punto de vista semiobjetivo.

	Global 103	APM (n=46)	No APM (n=57)	p
Edad (años)	28,6 (8,80) Rango 14-47	26,9 (6,50) Rango 16-37	28,78 (9,93) Rango 14-47	0,41
Peso (Kg)	63,23 (12,30)	63,65 (14,15)	62,97 (11,23)	0,84
FVC (%)	93,69 (13,66)	91,25 (12,49)	95,22 (14,31)	0,31
FEV1 (%)	90,61 (18,10)	88,2 (15,90)	92,11 (19,40)	0,45
FEV1/FVC (%)	79,98 (11,60)	80,2 (11,50)	79,8 (11,90)	0,92

Tabla 4: Características basales de las pacientes con/sin APM desde el punto de vista semiobjetivo.

Las 103 pacientes, tras aplicar el criterio semiobjetivo (deterioro mayor del 20 % de los síntomas recogidos en el cuestionario de SR durante el periodo premenstrual) se dividieron en dos grupos, uno con el diagnóstico de APM (46/103 44.6 %) y un segundo grupo sin APM (57/103 55.4 %) **(Figura 10)**.

n:103

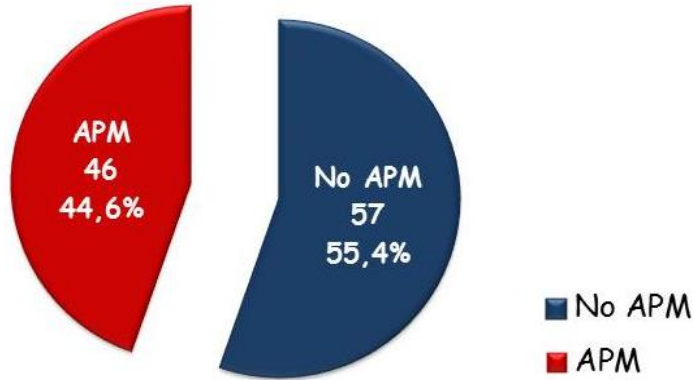


Figura 10: Las pacientes con/sin APM desde el punto de vista semiobjetivo.

En la (Figura 11) se muestra la distribución de las pacientes incluidas según el nivel de gravedad del asma de la GINA.

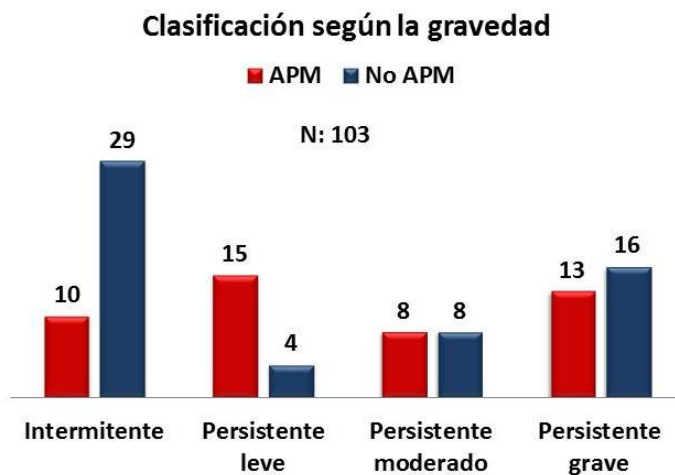


Figura 11: Clasificación según la gravedad.

2. ESTUDIO DE HORMONAS:

2.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA:

Para el estudio de las hormonas (P y E) se han incluido 59 pacientes asmáticas en edad fértil del total de las incorporadas al inicio del estudio. El criterio elegido para definir el APM fue el criterio semiobjetivo en un ciclo.

Se excluyeron las que no habían completado los cuestionarios, las que tomaban ACO y las que no tenían el análisis de las hormonas sexuales en ambos periodos del ciclo menstrual (PO y PM). De las 59 pacientes, 31 de ellas (52.5 %; IC95 %: 39.8-65.01 %) presentaban criterios de APM.

En la **(Tabla 5)** se muestran los parámetros basales (edad, peso y valores espirométricos) de los casos incluidos.

	Global 59	APM (n=31)	No APM (n=28)	p
Edad (años)	28,9 (8,80) Rango 14-44	27,0 (6,80) Rango 17-37	30,6 (11,4) Rango 14-44	0,331
Peso (Kg)	63,6 (12,9)	68,6 (15,9)	59,4 (8,3)	0,041
FVC (%)	96,4 (12,1)	90,3 (4,8)	101,5 (13,7)	0,055
FEV1 (%)	92,1 (18,4)	86,3 (12,7)	97 (21,4)	0,082
FEV1/FVC (%)	79,0 (12,1)	79,1 (10,9)	78,9 (13,5)	0,91

Tabla 5: Características basales de las pacientes incluidas en el estudio de hormonas.

2.2. ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE HORMONAS SEXUALES EN RELACIÓN CON ASMA PREMENSTRUAL Y SU GRAVEDAD:

Las mujeres con APM mostraron en el periodo premenstrual un leve descenso de los estrógenos, desde 621.2 pg/ml en la fase PO a 542.1 pg/ml en la fase premenstrual ($p= 0.99$). Sin embargo, en las mujeres sin APM los valores de estrógenos fueron de 226.45 pg/ml en la fase preovulatoria y de 235.73 pg/ml en la PM, sin diferencias significativas entre ambas ($p= 0.94$) (**Tabla 6**).

Los niveles de progesterona en las mujeres con APM presentaron un claro aumento desde 31.97 ng/ml en la fase preovulatoria a 402.5 ng/ml en la premenstrual ($p= 0.001$). También se observó este aumento en las mujeres sin APM desde 15.75 ng/ml en la fase preovulatoria a 147.10 ng/ml en la premenstrual, diferencias que fueron estadísticamente significativas ($p= 0.025$) (**Tabla 7**).

	APM	
Estrógenos	SI	NO
PM (ng/ml)	542.1	235.7
PO (ng/ml)	621.2	226.5

Tabla 6: Valores de los estrógenos durante las fases preovulatoria y premenstrual.

	APM	
Progesterona	SI	NO
PM (ng/ml)	402.5	147.1
PO (ng/ml)	32	15,8

Tabla 7: Valores de progesterona durante las fases preovulatoria y premenstrual.

Las mujeres con APM mostraron una leve caída premenstrual en los niveles de estrógeno ($p = 0.677$) y un claro aumento en los niveles de progesterona ($p < 0.001$).

No se observaron diferencias significativas entre los dos periodos preovulatorio y premenstrual en los niveles de estrógeno para las mujeres sin APM ($p = 0.67$), y los valores de progesterona en estas mujeres fueron superiores en la fase premenstrual ($p = 0.001$).

Los cambios en los niveles de estrógenos entre ambas fases (valor preovulatorio-valor premenstrual) fueron similares ($p = 0.845$) en las mujeres con y sin APM.

De igual forma, los cambios respecto a la progesterona entre los periodos preovulatorio y premenstrual fueron similares en mujeres con o sin APM ($p = 0.225$), mostrando en ambos casos un claro incremento de los valores de progesterona en el periodo premenstrual. Como se pueda observar en las **(Figuras 12 y 13)**

La relación estrógenos/progesterona en ambos grupos fue similar en la fase preovulatoria ($p = 0.865$) y fase premenstrual ($p = 0.371$).

La frecuencia de APM no se incrementó con las gravedad del asma: hubo 6 mujeres con APM leve intermitente (6/20:30 %), 9 en persistente leve (9/12: 75 %), 6 en persistente moderada (6/10: 60 %) y 10 persistente grave (10/17: 58.8 %), sin una asociación lineal ($p = 0.118$), donde los denominadores representan el total de la muestra en cada nivel de gravedad.

Además, los cambios hormonales entre los periodos preovulatorio y premenstrual fueron similares para todos los 4 niveles de gravedad según la GINA, como se muestra en las **(Figuras 14 y 15)**.

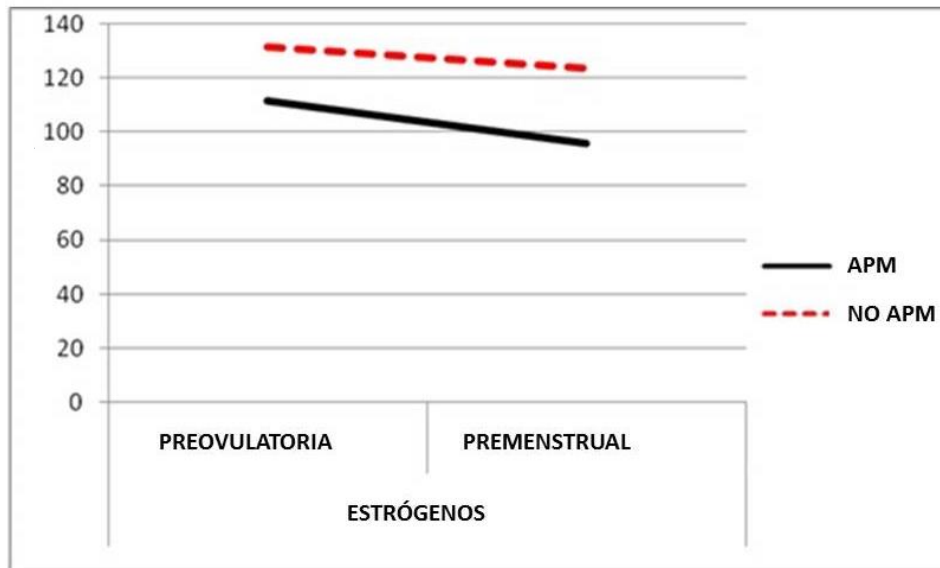


Figura 12: Niveles de estrógenos durante las fases PO y PM.

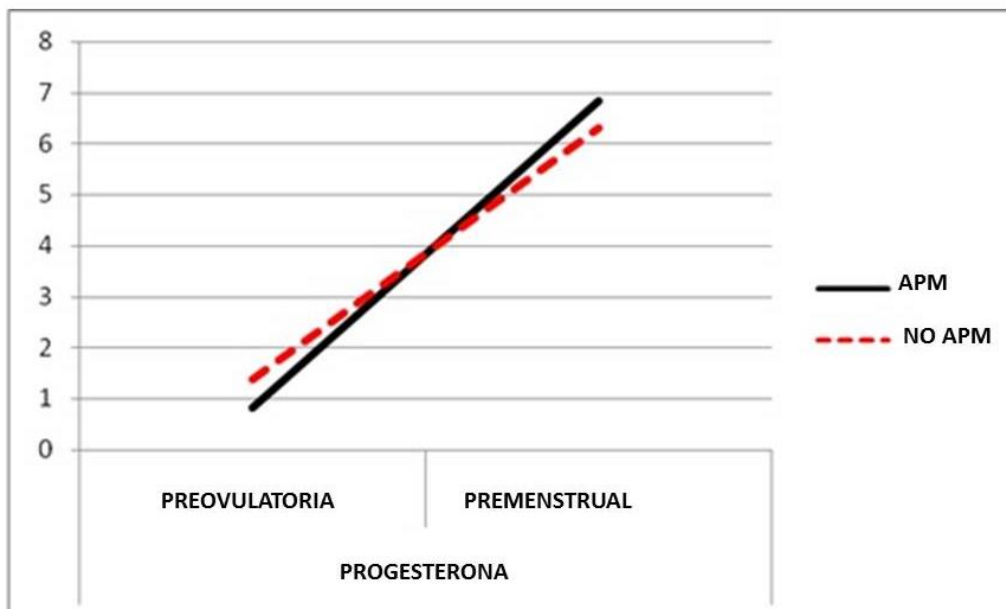


Figura 13: Niveles de progesterona durante las fases PO y PM.

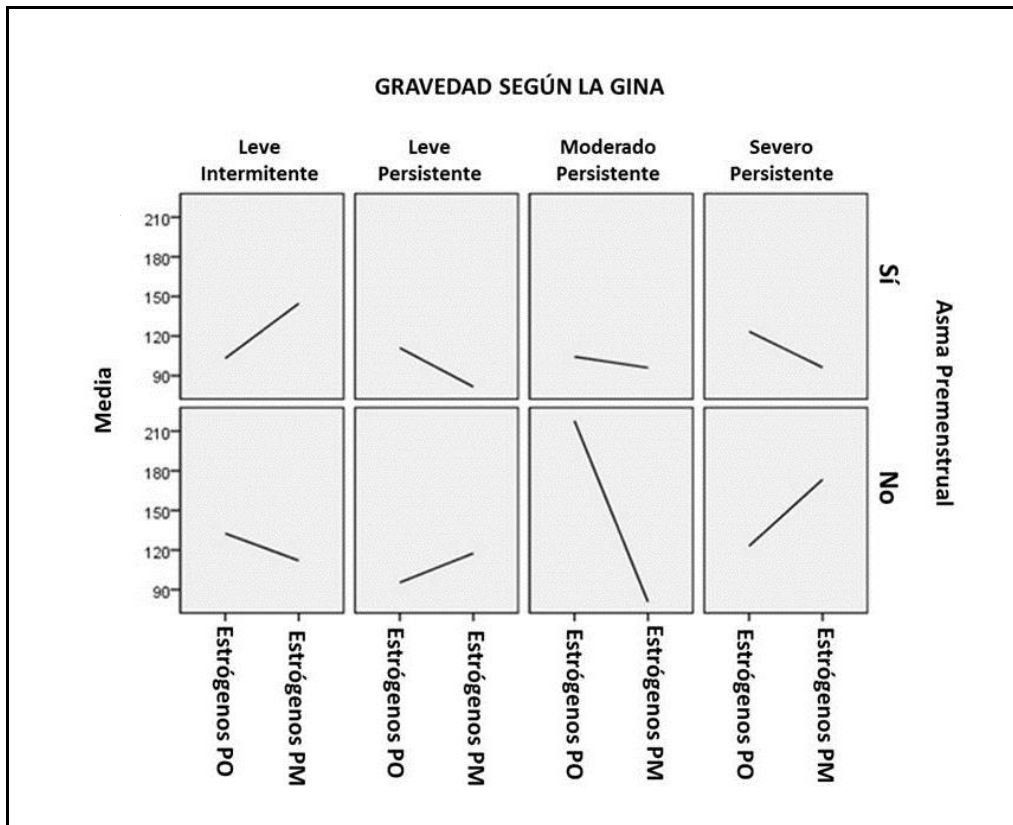


Figura 14: Evolución de los estrógenos entre los períodos PO y PM en función de la gravedad del asma.

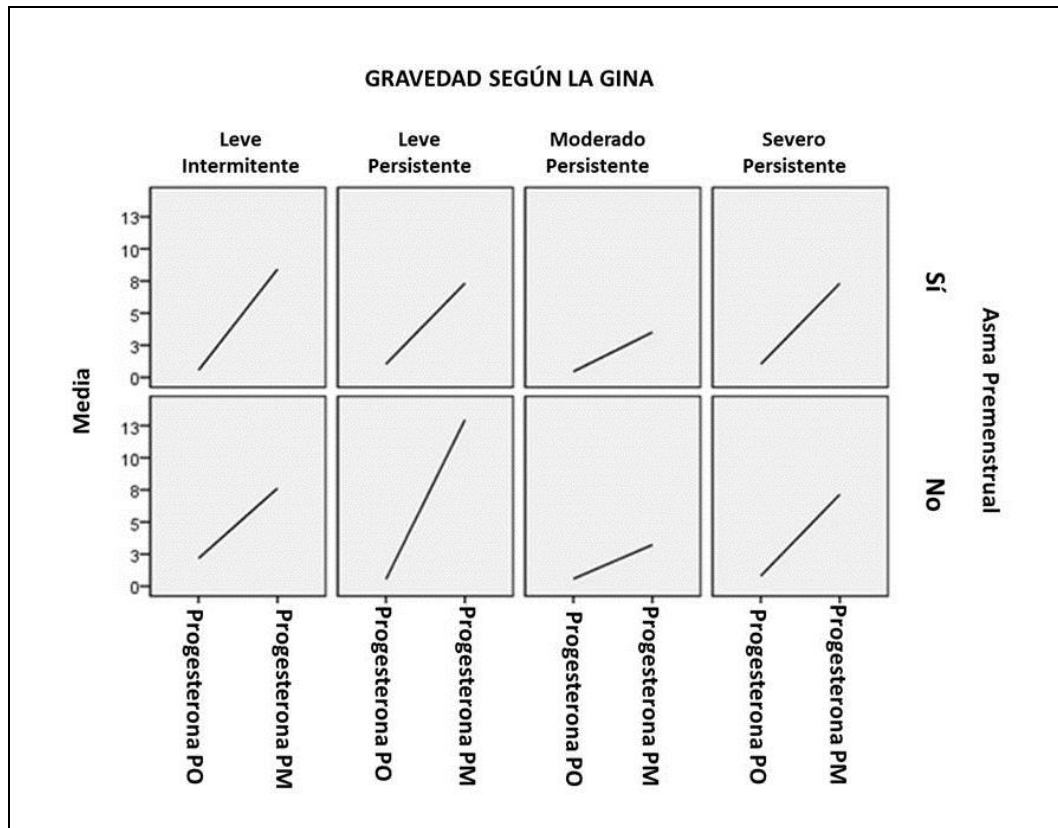


Figura 15: Evolución de la Progesterona entre los períodos PO y PM en función de la gravedad del asma.

3. ESTUDIO DE ATOPIA:

3.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA:

Para este estudio se incluyeron 59 pacientes asmáticas en edad fértil, al igual que en el estudio anterior tras la exclusión de las pacientes que no cumplían los criterios para incluir en este estudio (las que no han completado los cuestionarios, las que tomaban ACO y las que no realizaron análisis sanguíneo para el estudio de atopia en los dos periodos del ciclo menstrual analizados). El criterio elegido para definir el AP fue el criterio semiobjetivo en un ciclo.

Cumplían criterios de APM 31 de las 59 pacientes (52.54 %; IC95 %: 39.8-65.01 %). En la **(Tabla 8)** se detallan las características basales (edad, peso y valores espirométricos) de las pacientes incluidas en el estudio de atopia.

	Global 59	APM (n=31)	No APM (n=28)	p
Edad (años)	28,9 (8,80) Rango 14-44	27,0 (6,80) Rango 17-37	30,6 (11,4) Rango 14-44	0,331
Peso (Kg)	63,6 (12,9)	68,6 (15,9)	59,4 (8,3)	0,041
FVC (%)	96,4 (12,1)	90,3 (4,8)	101,5 (13,7)	0,055
FEV1 (%)	92,1 (18,4)	86,3 (12,7)	97 (21,4)	0,082
FEV1/FVC (%)	79,0 (12,1)	79,1 (10,9)	78,9 (13,5)	0,91

Tabla 8: Características basales de las pacientes incluidas en el estudio de atopia.

3.2. ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE IGE TOTAL E IGE ESPECÍFICA (PHADIATOP®) EN RELACIÓN CON APM Y SU GRAVEDAD:

Del total de las pacientes incluidas en el estudio, 39 pacientes presentaban niveles de IgE Total superiores a 100 kU/l (64.4 %; IC95 %: 51.62-75.81 %) y 35 pacientes fueron positivas a la mezcla de neuroalérgenos Phadiatop® (59.3 %; IC95 %: 46.48-71.27 %).

Los valores medios de IgE total (**Figura 16**) fueron de 206.31 kU/l en pacientes con APM y de 87.99 kU/l en asmáticas sin APM ($p=0.01$). Veintiséis pacientes con APM tenían los valores de IgE total > 100 (84 %) y doce de las que no cumplían criterios de APM los tenían > 100 (43 %) ($p=0.001$). Veintiuna pacientes con APM eran positivas al screening de neuroalérgenos Phadiatop® (67.7 %) y catorce pacientes sin APM lo eran también (50 %) ($p=0.17$).

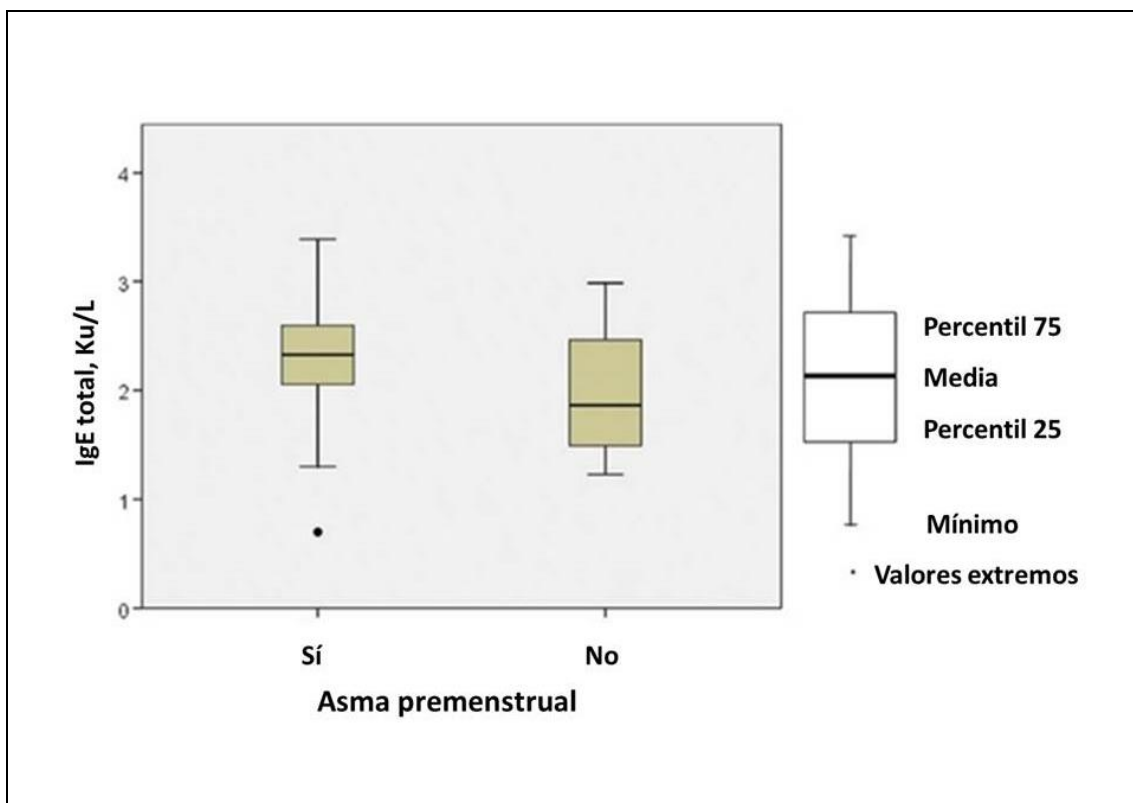


Figura 16: Los valores de IgE total media en mujeres con o sin criterios de APM.

En el estudio de las IgE específicas (**Tabla 9**) se pueden observar las positividades (IgE específica >0.35 kU/l) más frecuentemente obtenidas: *Lolium perenne* (63 %), *Olea europea* (60 %) y *Dermatophagoides pteronyssinus* (54 %). Las medias de IgE específicas, en función de presentar o no APM se presentan en la (**Figura 17**). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para ninguno de los neuroalérgenos analizados.

	Global 35	APM (n=21)	No APM (n=14)	p
<i>Artemisia vulgaris</i>	9 (25.7%)	4 (19.0%)	5 (37.5%)	0.27
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	19 (54.3%)	12 (57.1%)	7 (50.0%)	0.68
<i>Lolium perenne</i>	22 (62.9%)	13 (61.9%)	9 (64.3%)	0.89
<i>Olea europea</i>	21 (60.0%)	14 (66.7%)	7 (50.0%)	0.32
<i>Parietaria officinalis</i>	12 (34.3%)	7 (33.3%)	5 (35.7%)	0.88
<i>Salsola kali</i>	14 (40.0%)	10 (47.6%)	4 (28.6%)	0.26
<i>Platanus acerifolia</i>	11 (31.4%)	7 (33.3%)	4 (28.6%)	0.77
<i>Alternaria alternata</i>	9 (25.7%)	5 (23.8%)	4 (28.6%)	0.75
Screening de epitelios (+/-)	15 (42.9%)	9 (42.9%)	6 (42.9%)	1
<i>Perro</i>	14 (93.3%)	8 (88.9%)	6 (100%)	0.99
<i>Gato</i>	10 (66.7%)	5 (55.6%)	5 (83.3%)	0.58
<i>Caballo</i>	7 (46.7%)	5 (55.6%)	2 (33.3%)	0.75

Tabla 9: Positividad a IgE específicas (IgE específica >0.35 kU/l).

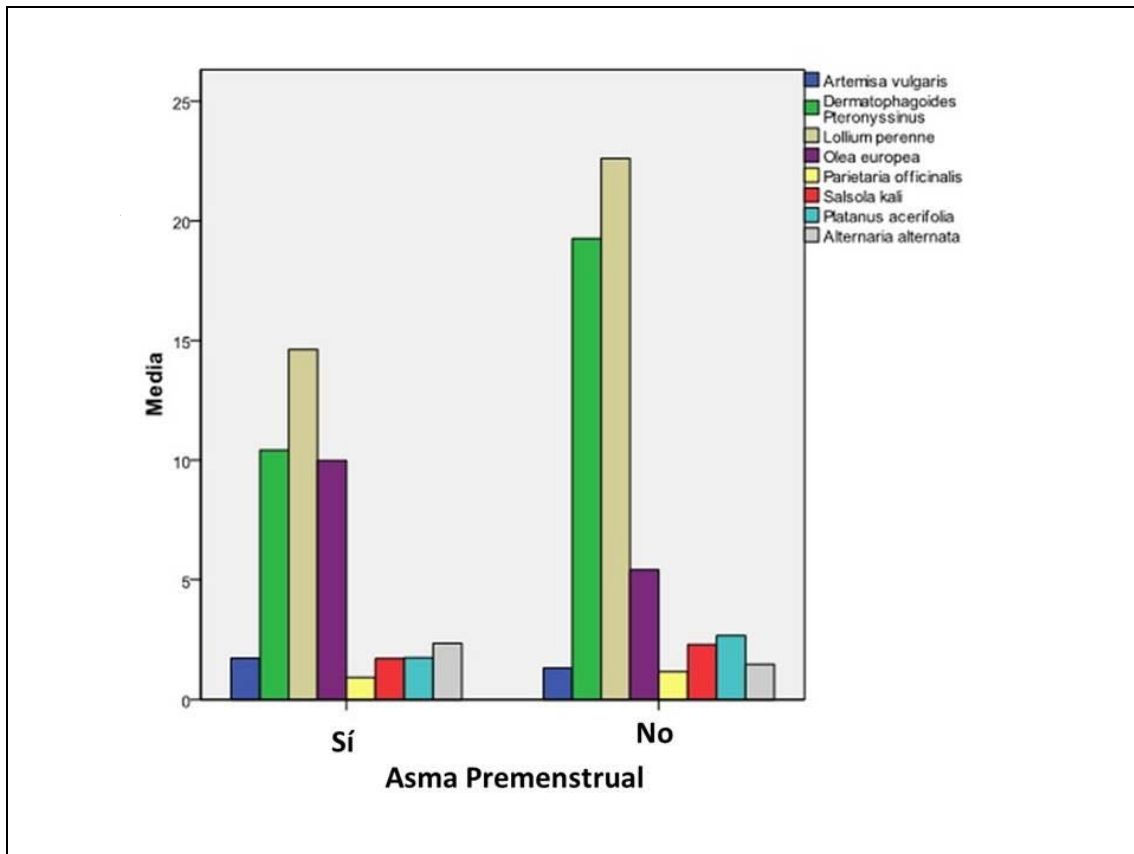


Figura 17: Niveles medios de IgE específica en mujeres con y sin APM.

La clasificación de las pacientes con APM según la GINA era, 6 en leve intermitente (6/20:30 %), 9 en persistente leve (9/12: 75 %), 6 en persistente moderada (6/10: 60 %) y 10 persistente grave (10/17: 58.8 %), sin una asociación lineal ($p= 0.12$)

Los niveles medios de IgE total, de forma global incluyendo pacientes con y sin APM, fueron de media 136.5 kU/l para asma intermitente, 115.1 kU/l para persistente leve, 189 kU/l para persistente moderado y 130.9 kU/l para el asma persistente severo ($p= 0.85$).

Los niveles de IgE total (**Figura 18**) fueron algo más elevados en el grupo con APM para todos los niveles de gravedad del asma, aunque sin diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los niveles.

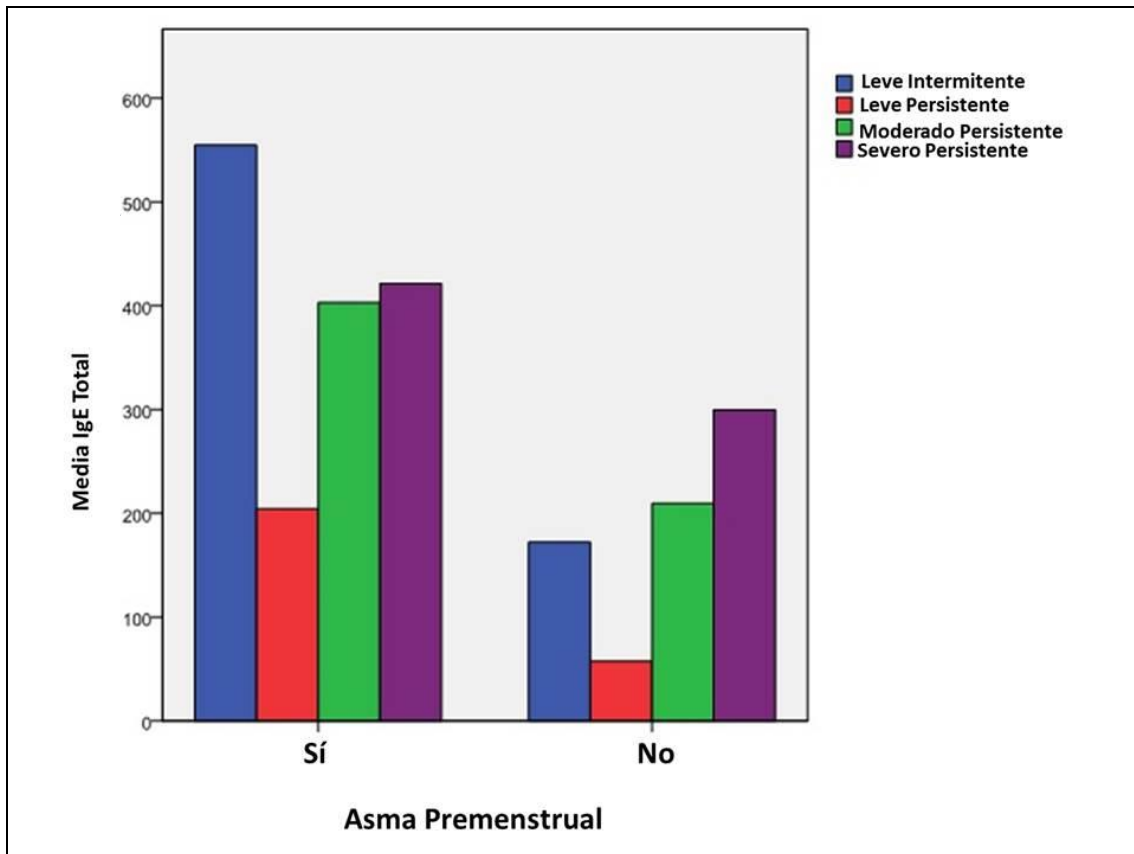


Figura 18: Niveles de IgE total media según los niveles de gravedad del asma en mujeres con y sin APM.

4. ESTUDIO DE LEUCOTRIENOS:

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA:

La población general de este estudio fue de 58 mujeres asmáticas en edad fértil tras la exclusión de las pacientes que no han completado el cuestionario de síntomas, las que no dieron su consentimiento para la extracción de sangre, las que tomaban ACO y las que no tenían análisis de LTC4 válidos en los dos periodos del ciclo menstrual analizados. El criterio elegido para definir el APM fue el criterio semiobjetivo en un ciclo.

A estas 58 pacientes, se les realizó la determinación de LTC4 en periodo preovulatorio y premenstrual. En la (Tabla 10) se presentan los parámetros basales (edad, peso y valores espirométricos) de los casos incluidos.

	Global 58	APM (n=34)	No APM (n=24)	p
Edad (años)	28,4 (9,3) Rango 14-44	27,2 (6,3) Rango 17-37	29,6 (11,7) Rango 14-44	0,5
Peso (Kg)	64,5 (13,9)	66,7 (15,4)	62,3 (12,3)	0,27
FVC (%)	97,5 (13,8)	93,8 (12,9)	101,3 (14,1)	0,2
FEV1 (%)	92,3 (19,3)	88,4 (16,1)	96,2 (22)	0,17
FEV1/FVC (%)	78,8 (12,2)	78,8 (11,3)	78,8 (13,5)	0,94

Tabla 10: Los parámetros basales (edad, peso y valores espirométricos) de los casos incluidos.

4.2. ANÁLISIS DE LOS NIVELES LOS LEUCOTRIENOS LTC4 EN RELACIÓN CON APM Y SU GRAVEDAD:

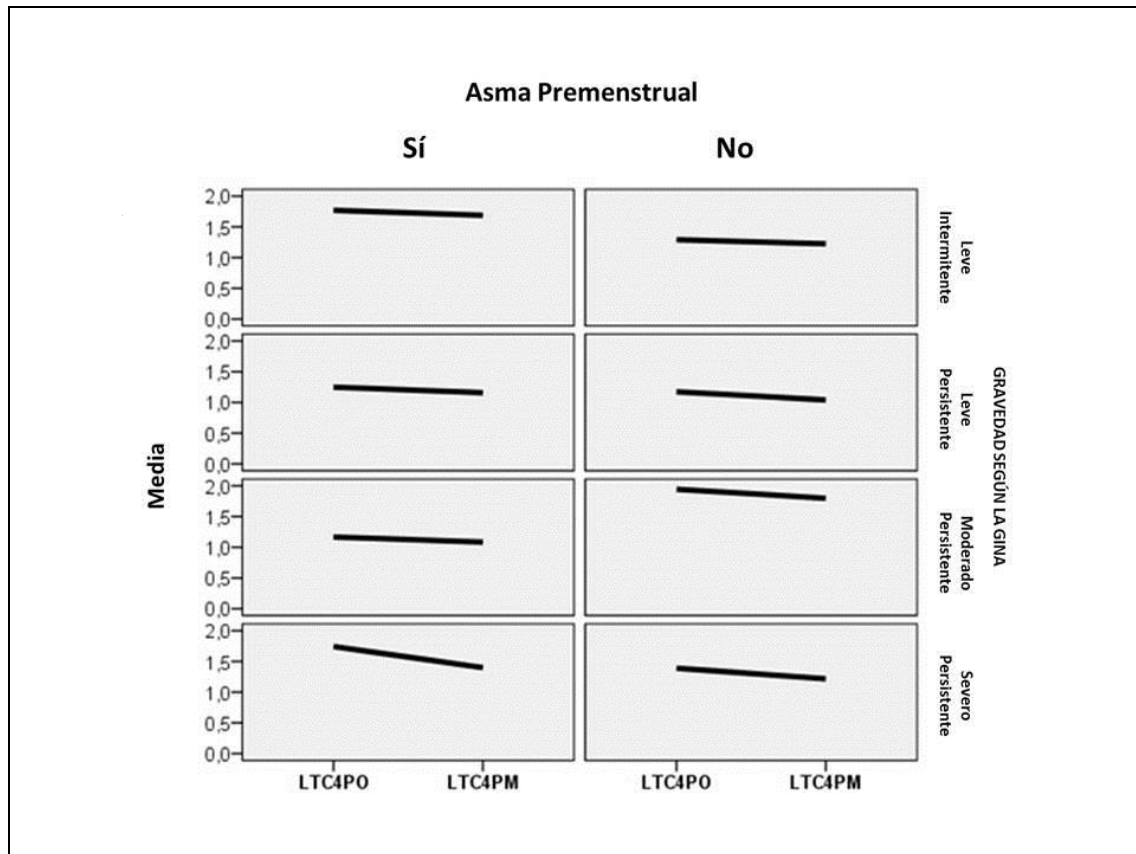
Del total de 58 pacientes asmáticas, treinta y cuatro de ellas (53.4 %; IC95 %: 42.4 - 66.9 %) presentaban un empeoramiento premenstrual de los síntomas y/o PF ≥ 20 %, aunque ninguna presentó un empeoramiento grave, superior al 40 % (APM grave).

La frecuencia de APM no se incrementó con la gravedad del asma: hubo 6 mujeres con APM en las pacientes con asma intermitente (6/20: 30 %), 12 en los asma persistentes leves (12/15: 80 %), 7 en los persistentes moderados (7/11: 63.6 %) y 9 en los persistentes severos (9/16: 56.3 %). No hubo asociación lineal en dichos valores ($p = 0.171$). Los denominadores representan la muestra total en cada nivel de gravedad.

Los valores preovulatorios de LTC4 en el grupo de mujeres con APM fueron de 1.50 ng/ml (desviación típica 0.69), frente a 1.31 ng/ml (0.53) en el periodo premenstrual. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.32$). En el grupo de mujeres sin APM, los valores preovulatorios de LTC4 fueron de 1.40 ng/ml (0.85), frente a 1.29 ng/ml (0.52) en el periodo premenstrual, también sin diferencias significativas ($p = 0.62$).

La comparación de los niveles preovulatorios de LTC4 entre las mujeres con y sin APM no mostró diferencias estadísticamente significativas (U de Mann-Whitney: $p = 0.369$). Tampoco fueron diferentes las cifras de LTC4 premenstrual en ambos grupos de mujeres ($p = 0.932$).

Los resultados fueron similares para todos los grupos de gravedad del asma (**Figura 19**).



LTC4PO: Leucotrienos C4 preovulatorios.

LTC4PM: Leucotrienos C4 premenstrual.

Figura 19: Evolución de los Leucotrienos entre los periodos preovulatorio y premenstrual en función de la gravedad del asma.

DISCUSIÓN:

El APM se ha catalogado como asma grave o de difícil control. Esto ha provocado un aumento de las consultas a urgencias por agudizaciones graves y los ingresos en plantas y unidades de cuidados intensivos. Skobeloff et al.¹¹⁹, en un estudio que analiza el efecto del ciclo menstrual sobre las consultas en urgencias por agravamiento del asma, explican que se produce un aumento durante la fase premenstrual (46 %) frente al periodo postovulatorio (10 %). En cambio, en un trabajo posterior, Zimmerman et al.¹⁴³ no observan ese incremento de las visitas a urgencias por asma en la fase premenstrual (21 %), pero sí un aumento en el número de visitas a urgencias en la fase preovulatoria (33 %).

Asimismo, se ha evidenciado la relación entre el APM y la gravedad del mismo. Por un lado, se ha advertido que las pacientes con APM presentan un asma más grave que las mujeres con un asma que no empeora en ese periodo¹⁴⁴. Por otra parte, varias publicaciones han apuntado a la menstruación como un agente desencadenante de asma mortal o casi mortal^{145,146}.

A pesar de todo esto, el APM ha sido poco estudiado en la literatura y no disponemos de un registro de su prevalencia en nuestro país. Tampoco tenemos claro los motivos para desarrollar esta enfermedad. De ahí, la importancia de nuestro trabajo de investigación en este campo.

La cantidad de pacientes incluidas en nuestro trabajo nos sitúa entre los trabajos con más pacientes diagnosticadas de APM, aunque tenemos escasas pacientes con asma severo, lo que indica la trascendencia de los resultados obtenidos cuando hablamos de la valoración total de las pacientes y nos limita cuando hablamos de la relación entre el grado del asma y los distintos factores estudiados.

Las hormonas sexuales femeninas parecen jugar un papel importante en algunas enfermedades respiratorias como el asma bronquial. Sin embargo, como muestran diversos estudios con resultados contradictorios, la relación es compleja y no totalmente conocida.

Las hormonas sexuales pueden variar en distintos momentos de la vida de la mujer y, a su vez, en esos momentos la evolución habitual del asma sufre distintos comportamientos. En la premenarquia, el asma es más frecuente en niños que en niñas¹⁴⁷, relación que se invierte durante el período fértil de la mujer¹⁴⁸. Durante el embarazo, en el que se produce una disminución de los estrógenos y una clara elevación de la progesterona, el asma empeora en un tercio de las mujeres, el otro tercio permanece estable y el otro mejora¹⁴⁹. Durante la premenopausia⁸⁴, y la menopausia¹⁵⁰, en ausencia de estrógenos, el asma suele empeorar.

De forma global, esta diversidad de comportamientos deja entrever la complejidad de la relación entre las hormonas sexuales femeninas y el asma, y no está claro cuáles son los mecanismos por los que los estrógenos y la progesterona pueden influir en el curso del asma en las mujeres.

En nuestro estudio, la hipótesis inicial fue intentar comprobar si las pacientes con APM, en comparación con asmáticas sin APM, tenían un descenso de los estrógenos o un aumento de la progesterona en el periodo premenstrual. Sin embargo, nuestros datos no han confirmado dicha hipótesis y los niveles de hormonas, estrógenos y progesterona no diferían de forma significativa entre mujeres asmáticas con o sin APM. Asimismo, en ambos casos, tenían unos valores incluidos en nuestro intervalo de valores normales.

Nuestros resultados son similares a los del estudio de Pasaoglu et al.¹⁵¹. No encuentran diferencias en los niveles de estrógenos ni progesterona en la fase lútea entre 13 mujeres con APM y 11 sin APM.

En relación con el APM, Chandler et al.¹¹¹ estudian 14 pacientes con APM y encuentran diferencias significativas, con empeoramiento de síntomas asmáticos y del PF el día 26 del ciclo, cuando la concentración media de estradiol es de 46.7 pg/ml, frente al día 13, con estradiol de 66.8 pg/ml. También encuentran un beneficio en el APM mediante la administración exógena del estradiol con una mejora significativa de los síntomas de asma y el índice de disnea pero en este estudio, no comparan los valores hormonales de mujeres sin APM.

Rubio et al.¹⁵² analizan las diferencias en estradiol, progesterona y cortisol entre mujeres asmáticas y controles sanas en los días 5 y 21 del ciclo menstrual, encontrando únicamente que las mujeres asmáticas tenían unos valores de progesterona premenstrual inferiores a las sanas. Aunque no hacen comparaciones en mujeres con y sin APM, todas las que tenían APM en su estudio pertenecían al grupo de mujeres que presentaba cifras más bajas de progesterona premenstrual. Estos datos sugerirían algún papel de la progesterona en el APM, que no se ha podido demostrar en la comparación directa entre mujeres con y sin APM.

D'Agostino et al.¹⁵³ indican en sus resultados preliminares que el empeoramiento de la hiperreactividad bronquial en asmáticas puede relacionarse con las fluctuaciones de la testosterona, con valores más elevados en el periodo postovulatorio, y que éstos podrían regular la actividad de la fosfodiesterasa (PDEs), isoenzima que controla la degradación del AMP-GMP cíclico y favorecer la

broncoconstricción. Posteriormente, los mismos autores¹⁵⁴ no confirman la participación sobre la PDEs pero mantienen que los niveles de testosterona se relacionan con el APM, aunque se cuestionan el significado clínico de estos datos. Por otra parte, Taillé et al.¹⁵⁵ comentan que el balance estrógenos/andrógenos pueden modular la respuesta inflamatoria y que los andrógenos pueden tener un efecto protector sobre el desarrollo de la inflamación alérgica.

Matai et al.¹⁵⁶ han estudiado en 7 mujeres (4 de ellas asmáticas) en distintas fases del ciclo menstrual (PO, ovulación y PM) sustancias como la Angiotensin converting enzyme (ACE) and neutral endopeptidase (NEP). Ambas sustancias son metaloproteasas (metalloproteases), en cierto modo, controladas por los niveles de estrógenos. Las asmáticas tenían niveles elevados de NEP durante todo el ciclo mientras que las normales los tenían muy bajos en la fase folicular y se incrementan claramente en la fase lútea. A nuestro criterio, estos datos refuerzan que existe una alteración de la fisiología normal en las asmáticas, posiblemente relacionada con la inflamación y controlada en cierto modo por las hormonas sexuales.

En el trabajo de Tan et al.¹⁵⁷ el incremento de 2.5 veces en la hiperreactividad bronquial a adenosina monofosfato (AMPC) antes de la menstruación, sugiere un posible efecto de las hormonas sexuales femeninas sobre la inflamación de la vía aérea, ya que los cambios en AMPC reflejan estrechamente cambios en la inflamación bronquial eosinofílica. En este sentido, también en el trabajo de Mandhane et al.¹¹⁰, el incremento de los niveles de progesterona en la fase luteínica del ciclo menstrual está relacionado con un aumento en la inflamación de la vía aérea medida por concentraciones de óxido nítrico espirado. Además, en ambos estudios, estos cambios no se observan entre asmáticas que toman ACO.

En el estudio SAPALDIA, Dratva et al.¹⁰⁶ encuentran un aumento de la hiperreactividad bronquial en el periodo premenstrual en mujeres premenopáusicas, con y sin asma bronquial, que atribuyen a factores hormonales.

Se han publicado múltiples estudios para valorar los efectos de la terapia hormonal con diferentes combinaciones de estrógenos y/o progesterona en mujeres con APM^{50,111,112,158,159,160}. Aunque los resultados son a veces contradictorios, la mayoría han demostrado efectos favorables, con una mejoría clínica, en los valores de PF y una reducción en el número de exacerbaciones.

Según estos datos, aunque los resultados no son uniformes, se podría intuir que en mujeres fértiles, los estrógenos podrían tener un efecto “beneficioso” sobre el asma mientras que la progesterona, hormona con niveles elevados en la fase lútea y prácticamente inexistente en la fase folicular, un efecto “perjudicial” sobre el mismo.

Por otra parte, en modelos experimentales, los resultados siguen siendo contradictorios y se han descrito efectos pro y antiinflamatorios, tanto de los estrógenos como de la progesterona¹⁰⁰. Entre los primeros, los estrógenos pueden aumentar la liberación de histamina y serotonina en mastocitos de ratas¹⁶¹. Además, aumentan significativamente la adherencia de los eosinófilos a las células endoteliales de la mucosa humana. Una combinación de estrógenos y progesterona favorece la degranulación de los eosinófilos¹⁶². Finalmente, los estrógenos inhiben la producción de cortisol, lo cual contribuye a aumentar la severidad del asma¹⁶³. Sin embargo, también se han descrito efectos antiinflamatorios de los estrógenos. Estas hormonas inhiben el stress oxidativo de los leucocitos humanos y pueden suprimir la inflamación incrementando el número de FoxP3+ en las células T reguladoras¹⁶⁴. Además, se ha demostrado que la ausencia de receptores para estrógenos en ratones aumenta la hiperreactividad de la vía aérea y que polimorfismos en el receptor estrogénico conllevan a un aumento de la HRB y a un deterioro más acelerado de la función respiratoria en mujeres asmáticas^{162,163}. Se ha demostrado que la progesterona aumenta la hiperreactividad bronquial y la inflamación eosinofílica en un modelo asmático de ratones alérgicos¹⁶⁵. Sin embargo, también tiene efectos antiinflamatorios al aumentar el efecto de los corticoides en fibroblastos de ratones e inhibir la liberación de mediadores inflamatorios por basófilos humanos¹⁶⁶.

Por último, la progesterona parece incrementar el reflejo respiratorio, actuando centralmente así como a través de un mecanismo mediado por un receptor de progesterona estrógeno-dependiente^{167,168}. Un aspecto relevante sobre los estudios in vitro con los estrógenos lo refieren Townsend et al.¹⁶⁹ al indicar que esta hormona puede tener un papel diferenciado en diferentes órganos. Así mismo, parece que los estrógenos podrían ser pro-inflamatorios a niveles bajos y antiinflamatorios a niveles más elevados.

Ante estos resultados, podemos pensar que el motivo fundamental de que unas asmáticas presenten o no APM, quizás dependa de otros factores relacionados y, según nuestros datos, no depende claramente de las variaciones de los niveles sanguíneos hormonales durante el ciclo menstrual y plantean dudas sobre el papel de las hormonas sexuales en la etiopatogenia del APM. Aunque nuestra hipótesis inicial de que las mujeres con APM, respecto a las asmáticas que no presentan empeoramiento

premenstrual de su asma, tuvieran menos estrógenos o más cantidad de progesterona en el periodo premenstrual era muy sugerente y atractiva, nuestros resultados inicialmente no lo han demostrado. Un mayor número de estudios y análisis detenido de los previamente publicados podrán aportar datos al respecto.

En el estudio de atopia los objetivos fueron analizar la relación entre marcadores de atopia (IgE total, Phadiatop® e IgE específicas) y APM, y también analizar esta relación en función de los distintos niveles de gravedad del asma.

En los resultados de este estudio, encontramos que las pacientes con APM tienen unos valores de IgE total mayores que en las que no tienen APM, lo que podría sugerir la posible implicación de la IgE total en la patogenia del APM. Al analizar los distintos niveles de la gravedad del asma las pacientes con criterios de APM, tenían un valor de IgE total algo superior a las que no cumplían el criterio de APM en todos los niveles de gravedad, aunque sin presentar diferencias estadísticamente significativas.

Si hubiese una etiología alérgica implicada en la génesis del APM relacionada con alguno de los neuroalérgenos testados, debería encontrarse una mayor positividad a Phadiatop® en mujeres con APM. En nuestros resultados, aunque la positividad es mayor para las que padecen APM, no encontramos una relación estadísticamente significativa entre APM y la positividad a Phadiatop®. En cuanto a las IgE específicas, ninguno de los alérgenos estudiados parece estar implicado en concreto en la génesis del APM.

Los resultados de la bibliografía no concuerdan con algunos trabajos que observan niveles más elevados de inmunoglobulina E (IgE) en las pacientes con APM¹⁰⁷, Otros autores indican que el APM es independiente de la existencia o no de atopia en la mujer¹⁷⁰.

Shibasaki et al.¹⁷¹ publicaron el caso de una mujer de 19 años con asma bronquial desde la primera infancia con mejoría posterior con los años y tras su tratamiento habitual e inmunoterapia para *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dpt). Tras la menarquia empezó a tener síntomas asmáticos casi exclusivamente en el período premenstrual con una clara variación estacional, sólo en los meses de abril a octubre. Los autores realizaron tests cutáneos y determinación de IgE total y específicas para intentar estudiar una posible relación entre los datos de alergia y los síntomas de APM. Sus resultados fueron llamativos. La paciente mostró una clara sensibilidad a Dpt, lo que implicaría que los síntomas deberían ser perennes durante todo el año, y por otra parte, los niveles de concentración de ácaros en la zona no se

correspondían en absoluto con el período en el que la paciente tenía los síntomas característicos de APM. Todo ello sugería que no había relación entre APM y los datos de alergia a Dpt.

Skoczynsky et al.¹⁷² encuentran que en 12 mujeres con PMA la IgE total era significativamente mayor que en las mujeres sin PMA. Sin embargo, los datos no son uniformes y Siroux et al.¹⁷³ en el estudio EGEA no encuentran un incremento de la IgE total en sus 16 asmáticas con PMA, al compararlas con 86 asmáticas sin empeoramiento premenstrual. Curiosamente, sí encuentran mayor eosinofilia periférica.

Al estudiar las crisis de asma de riesgo vital y su relación con la menstruación, Martínez Moragón et al.¹⁰⁷ indican que en mujeres en edad fértil, dichas crisis se observan especialmente en el primer día de la menstruación, con un incremento significativo de la necesidad de la medicación de rescate en los días previos. Estos datos podrían sugerir que el APM puede ser el causante de dichas crisis de asma de riesgo vital, especialmente en asma inestables. Estos autores, al separar las pacientes entre las que habían tenido las crisis en el primer día de la menstruación (posible relación con el APM) y el resto, encontraron que la IgE total media de las primeras era muy alta, mientras que en las segundas no era tan alta (aproximadamente la mitad). Estos valores, a pesar de no mostrar diferencias significativas por la variabilidad de los datos, podrían sugerir un posible efecto de la atopia sobre la producción de síntomas perimenstruales.

Roby et al.¹⁷⁴ evidencian la producción de anticuerpos Inmunoglobulina G (IgG), Inmunoglobulina M (IgM) e Inmunoglobulina E (IgE) contra las hormonas sexuales, estrógenos, progesterona y sus metabolitos. Según estos autores, estas sustancias interaccionarían con proteínas tisulares humanas como la albúmina o las globulinas, podrían actuar como antígenos y promover el desarrollo de células helper tipo 2, regulando la producción de anticuerpos y alergia. En su estudio encuentran niveles elevados de estos anticuerpos en mujeres que tienen problemas relacionadas con los cambios hormonales, como el APM, y plantean incluso la posibilidad de futuros tratamientos hiposensibilizantes. En este caso, parece que la elevación de anticuerpos como la IgE específica contra las hormonas sexuales sería la causa de un posible APM.

En nuestro estudio no se han determinado IgE específicas contra las hormonas sexuales, y aunque no se conoce la posible repercusión de estos anticuerpos IgE específicos sobre la cantidad de IgE total, es difícil atribuir a este mecanismo la elevación de la IgE total encontrada en nuestro trabajo.

La relación entre los niveles de IgE total y los valores de IgE específicas a determinados alérgenos ha sido estudiada por distintos autores.

Matricardi et al.¹⁷⁵ encuentran un paralelismo entre los niveles de IgE total y las IgE específicas. Sin embargo, Redding et al.¹⁷⁶ encuentran en niños de Alaska que los valores de IgE total elevados no se asocian con elevaciones de IgE específicas frente a los neumalérgenos que estudiaron. En otro sentido, Gergen et al.¹⁷⁷ refieren que la IgE total se relaciona con el asma bronquial sólo en aquellas personas que tienen al menos un valor de IgE específica elevado.

Otro aspecto interesante es la posible relación entre niveles hormonales y valor de IgE total. En este sentido, Lee et al.¹⁷⁸ analizan los valores de IgE total en el último trimestre del embarazo, en el postparto y un año después. En su trabajo encuentran que los valores de IgE total se incrementan tras el parto y que los valores de IgE específicas no mostraron un comportamiento uniforme, variando según el neumalérgeno implicado. Estos datos podrían sugerir cierta influencia hormonal en los valores de IgE total.

La relación entre el nivel de IgE total y la severidad del asma muestra datos contradictorios. Mientras autores como Ozol et al.¹⁷⁹ no encuentran relación entre niveles de IgE total y gravedad del asma en mujeres adultas asmáticas, Borish et al.¹⁸⁰ refieren que el nivel de IgE total se asocia con la severidad del asma en personas jóvenes. En nuestro estudio no se ha podido comprobar una relación directa entre gravedad del asma y niveles de IgE total.

Como resumen de nuestro estudio, podemos decir que la atopia parece tener una vinculación etiopatogénica con el APM. Esta vinculación es clara con el marcador IgE total, mientras que no se ha podido objetivar con los marcadores de IgE específicas, ni en el caso de screening ni con ninguno de los neumalérgenos estudiados. Por otro lado, la atopia no parece tener relación con la gravedad del asma.

En el estudio de LT, hemos analizado las variaciones en el periodo preovulatorio y premenstrual de los LT (LTC₄) en sangre periférica, en mujeres asmáticas con y sin criterios de APM de grado moderado, sin encontrar claras diferencias entre los valores obtenidos en ambos grupos. Estos datos no apoyan la posible implicación de los LT en la patogenia del APM de intensidad moderada.

Los LT son mediadores inflamatorios que se han relacionado con el asma bronquial, tanto con la broncoconstricción temprana como con la inflamación crónica y con el remodelado bronquial^{181,182,183,184} aunque en este último aspecto, autores como Liebhart et al.¹⁸⁵ no confirman esta hipótesis.

Jeziorska et al.¹⁸⁶, al estudiar a 107 mujeres sanas, refieren que se produce una degranulación de células mastocíticas en el endometrio en los días anteriores y durante la menstruación. Esto es posiblemente secundario, como indican Vliagoftis et al.¹⁶¹, a la variación de las hormonas sexuales femeninas. Este dato podría sugerir que los mediadores inflamatorios liberados por estas células podrían tener un papel en la etiopatogenia del APM.

Nakasato et al.¹⁸⁷, al investigar el papel de distintos mediadores celulares relacionados con la inflamación y el APM en 5 mujeres con APM "severo" (empeoramiento premenstrual mayor del 40 % de los SR y/o valores de PF) y 5 controles, encuentran que en las pacientes con APM los valores de LT en suero (LTC4) son significativamente mayores en el periodo premenstrual, de exacerbación de los síntomas asmáticos, que en el periodo preovulatorio. No encontraron diferencias entre los dos periodos analizados en ninguno de los otros marcadores analizados (LTB4, factor activador de las plaquetas, histamina y citoquinas IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6 y GM-CSF). Por otra parte, en las cinco pacientes sin criterios de APM no se encontraron diferencias entre los dos periodos del ciclo, ni en los LTC4 ni en ninguno de los demás parámetros analizados. Estos autores muestran en sus 5 pacientes con APM una mejoría de los síntomas asmáticos premenstruales y de PF al tratarlas con el antileucotrieno pranlukast. Pasaoglu et al.¹⁵¹ también encuentran mejoría en el APM al tratar a las pacientes con otro antileucotrieno (montelukast). En el estudio Dean et al.¹⁸⁸ se contempló que 38 pacientes con APM que no mejoraban con el aumento de esteroides inhalados sí lo hacían cuando se incorporaba montelukast al tratamiento.

Entre nuestras pacientes, el 57.1 % de ellas estaban tratadas con antileucotrienos (montelukast). Sin embargo, pensamos que esto no modifica nuestros resultados ya que el tratamiento con montelukast no influye en los valores de LT en sangre¹⁸⁹ al actuar en receptores locales pulmonares y, de todas formas, dicha influencia se produciría en todo el ciclo menstrual femenino y no en el periodo preovulatorio o premenstrual de forma específica.

La respuesta individual de las pacientes asmáticas al tratamiento con antileucotrienos es muy variable. En parte probablemente porque no se conocen bien los receptores de los cistenil-leucotrienos LTC4, LTD4 y LTE4. Montuschi et al.¹⁹⁰, revisan el papel de los antileucotrienos en el tratamiento del asma,

indicando que hay dos diferentes tipos de receptores (CysLT1 y CysLT2). Estos autores piensan que los LTB4 se podrían relacionar con los asmás más severos, con mayores exacerbaciones y mayor hiperreactividad bronquial. Este hecho podría ser fruto de futuras líneas de investigación.

En el estudio de Nakasato¹⁸⁷, los autores seleccionan los casos exigiendo un deterioro premenstrual en el PF > 40 % y una falta de control clínico evidente con ocasionales hospitalizaciones en este periodo, datos sugestivos de APM “severo”. En nuestro estudio no tenemos asmáticas con este grado de deterioro premenstrual, todas nuestras pacientes tenían un deterioro premenstrual entre el 20 % y el 40 %, por lo que no podemos realizar una comparación estricta entre los resultados de ambos estudios.

Hernández Colin et al.¹⁹¹ realizan una exhaustiva revisión sobre el papel de la prostaglandina 2 alfa (conocido bronco-constrictor) en la etiopatogenia del PMA. Estos autores relacionan los niveles elevados de PG2 alfa que se suelen apreciar en la última fase del ciclo menstrual con los niveles de progesterona, también elevados en este periodo, y secundariamente con la posible aparición de PMA. Respecto a las citoquinas, en los últimos años existe gran entusiasmo para ver la implicación de las mismas en la etiopatogenia del asma bronquial^{192,193} y sobre su posible implicación en futuros tratamientos^{194,195}

En resumen, nuestros datos indican que los LT C4 no parecen estar implicados en la etiopatogenia del APM, ni soportan el uso de los antileucotrienos en el tratamiento específico del APM, al menos en su grado moderado y esta situación se reproduce en nuestros datos en todos los distintos niveles de gravedad.

LIMITACIONES:

Las limitaciones de nuestra investigación son las propias de un estudio transversal, ya que analiza las relaciones pero no puede diferenciar entre causa y efecto.

Aunque es algo inherente a los estudios multicéntricos, se dieron normas comunes a los distintos investigadores y centros para la realización de todos los aspectos relacionados con la metodología (explicación del estudio, presentación de los cuestionarios,...), por lo que no creemos que ello haya influido de forma significativa en los resultados.

También las determinaciones analíticas requieren una uniformidad en la metodología de recepción de muestras, conservación y posterior envío al laboratorio de referencia. Por tal motivo, se especifican en el protocolo las condiciones de extracción, manejo, conservación y traslado al referido laboratorio de referencia.

No hemos incluido la posible variación en el consumo de tabaco a través del ciclo menstrual, sus efectos sobre los síntomas que se producen a lo largo de todo el ciclo menstrual ni en la fase premenstrual.

Tampoco hemos incluido el uso de aspirina ni de antiinflamatorios no esteroides, ya que su consumo podría enmascarar a pacientes con APM al no obtenerse un porcentaje de empeoramiento significativo de los cuestionarios entre el periodo premenstrual y preovulatorio.

En el estudio de hormonas, los periodos de 6 días preovulatorios o premenstruales analizados quizás sean demasiado amplios para extraer conclusiones definitivas y puede que el descenso premenstrual de los estrógenos y la progesterona no se produzca de igual forma en las distintas mujeres. Por otra parte, no medimos la Lutein Hormone (LH) para objetivar la ovulación, aunque el hecho de que todas tuvieran periodos regulares y elevación premenstrual de la progesterona hace poco probable que pudiéramos haber cometido errores en este sentido.

En el estudio de atopia entre las dificultades y limitaciones, encontramos que la estacionalidad podría afectar tanto a las determinaciones sanguíneas como a la sintomatología, en función del alérgeno implicado. El estudio no se realizó en una época del año determinada, por lo que desconocemos la influencia que sobre los síntomas de las pacientes ha podido tener la coincidencia del estudio con su período alérgico dominante. Sin embargo, la incorporación sucesiva de las asmáticas y el largo período de estudio utilizado reduciría la posible influencia en los resultados de un alérgeno en concreto. Hemos realizado la determinación de IgE específicas sólo a neumoalérgenos habituales (ácaros, pólenes, hongos y

epitelio de animales) y no a IgE contra hormonas como realizaron Roby et al.¹⁵, lo que no nos permite la comparación de resultados. Una limitación adicional podría derivarse del bajo número de determinaciones de IgE total y, en particular, de IgE específicas, lo que reduce la potencia de las comparaciones.

En el estudio de LT, las limitaciones son las mismas limitaciones generales de los otros estudios; como el tipo de estudio transversal, que es un estudio multicéntrico y los otros aspectos relacionados con la metodología.

CONCLUSIONES:

Del estudio de hormonas deducimos que no hay diferencias en los niveles premenstruales de estrógenos y progesterona entre las mujeres asmáticas con o sin asma premenstrual probablemente, porque la relación entre los niveles hormonales sanguíneos y el asma premenstrual es bastante confusa.

En el estudio de atopia, el asma premenstrual parece relacionarse más con los valores de IgE total y no con los alérgenos específicos. La atopia influye en las manifestaciones clínicas premenstruales del asma en mujeres en edad fértil. Por otro lado, no parece tener relación con la gravedad del asma.

Al final del estudio de LT, nuestros datos indican que los LT C4 no parecen estar implicados en la etiopatogenia del asma premenstrual, ni soportan el uso de los antileucotrienos en el tratamiento específico del asma premenstrual, al menos en su grado moderado. Esta situación se reproduce en nuestros datos en todos los distintos niveles de gravedad del asma de la GINA.

En general, poco se puede concluir sobre la etiología del asma premenstrual porque posiblemente la relación entre el asma premenstrual y los distintos mecanismos intermedios es más compleja, por lo cual se necesitan nuevos estudios con diseños adecuados de casos y controles de suficiente tamaño muestral para establecer la etiología del asma premenstrual e incluir otros factores que pueden causar una reacción inflamatoria como prostaglandina F2 alfa y citoquinas.

También, pensamos que la colaboración entre distintas especialidades médicas como neumólogos, ginecólogos y endocrinos, entre otros, podrán aportar luz en las múltiples sombras que se mantienen actualmente sobre el tema.

FUTUROS ESTUDIOS:

Tras analizar el efecto de las hormonas sexuales, la atopia y los leucotrienos LTC4 sin encontrar datos definitivos, estamos planteando muchos interrogantes que formarán parte de futuras estudios. En este sentido, estamos estudiando el papel de las citoquinas en el referido APM y también la posible utilización de los fitoestrógenos en el APM, al ser éstos un tratamiento frecuentemente empleado en el SPM y haber demostrado nuestro grupo la clara relación entre ambas entidades, el APM y el SPM.

BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ Danforth DN, Scott JR. Tratado de obstetricia y ginecología. 9ª ed. México: Mc Graw Hill Interamericana, 2005.
- ² Drife J, Magowan BA. Ginecología y obstetricia clínicas. 1ª ed. España: Elsevier S.A., 2005.
- ³ González Merlo J, González Bosquet J, González Bosquet E. Ginecología. 8ª ed. Barcelona: Masson, 2003.
- ⁴ Berga S, Naftolin F. Neuroendocrine control of ovulation. *Gynecol Endocrinol.* 2012 Mar; 28 Suppl 1: 9-13.
- ⁵ Tresguerres JAF, Tresguerres Centeno AF, Salamé F. Reproducción II: El eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. En: Tratado de Endocrinología Básica y clínica. Madrid: Editorial Síntesis, 2000; 621-653.
- ⁶ Knobil E, Hotchkis J. The menstrual cycle and its neuroendocrine control. In: The physiology of reproduction, Vol. 2. New York: Raven Press, 1998; 1971-1994.
- ⁷ Tsutsumi R, Webster JN. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction. *Endocr J.* 2009; 56(6): 729-737.
- ⁸ Thackray VG, Mellon PL, Coss D. Hormones in synergy: regulation of the pituitary gonadotropin genes. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Jan 27; 314(2): 192-203.
- ⁹ Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci.* 2011 Apr; 124 (3-4): 229-36.
- ¹⁰ Lombardia Prieto J, Fernández Pérez M. Ginecología y obstetricia: manual de consulta rápida. 2ª ed. Madrid: Editorial médica Panamericana SA, 2007. ISBN 9788498350739.
- ¹¹ Hillier SG. Role of LH in folliculogenesis during the menstrual cycle. *H Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2002 Apr; 31(Pt 2): 1S12-1S4.
- ¹² Cole LA. HCG, the wonder of today's science. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012 Mar 28; 10:24.
- ¹³ Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci.* 2011 Apr; 124 (3-4): 229-36.
- ¹⁴ Bajo Arenas JM, Laila Vicens JM, Xercavins Montosa J. Fundamentos de Ginecología. 1ª ed. Madrid: Editorial médica Panamericana SA, 2010. ISBN 9788498352764.
- ¹⁵ University of Kansas Medical Center. Kumc.edu. 1996. "Female Reproductive System". <http://www.kumc.edu/instruction/medicine/anatomy/histoweb/female/female.htm>.
- ¹⁶ Adashi EY. The ovarian life cycle. En *Reproductive Endocrinology.* Yen SSC, Jaffe RB (eds.). 3ª ed. Tokio: Saunders Philadelphia, 1991; 181-237.
- ¹⁷ Tresguerres JAF. Biosíntesis de las hormonas sexuales. El Ovario, Fisiología y Patología. J. Botella (ed.). Madrid: Díaz de Santos, 1995; 49-55.

- ¹⁸ Goldman, L. (2012). Goldman's Cecil medicine.
- ¹⁹ Noyes RW. Normal phases of the endometrium. In: The uterus. Baltimore: Williams & Wilkins, 1973.
- ²⁰ Botella J. Los mecanismos de la ovulación. En: El Ovario, Fisiología y Patología. J. Botella (ed.). Madrid: Díaz de Santos, 1995 b: 49-55.
- ²¹ Lambrou NC, Morse AN, Wallach EE. Manual Johns Hopkins de ginecología y obstetricia. 2º Ed. Madrid: Marban, 2005.
- ²² Paxton, S., Adele, and Peckham, M. (2003). The Leeds Histology Guide. [online] Histology.leeds.ac.uk. Available at: <http://www.histology.leeds.ac.uk/female/uterus.php>
- ²³ Sukanya Leethongdee a, Muhammad Khalid b, Aleem Bhatti b, et al. The effects of the prostaglandin E analogue Misoprostol and follicle-stimulating hormone on cervical penetrability in ewes during the peri-ovulatory period. Theriogenology 67 (2007) 767–777.
- ²⁴ Epperson CN, Steiner M, Hartlage SA, et al. Premenstrual dysphoric disorder: evidence for a new category for DSM-5. Am J Psychiatry. 2012 May; 169(5): 465-75.
- ²⁵ Biggs WS, Demuth RH. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. Am Fam Physician. 2011 Oct 15; 84(8): 918-24.
- ²⁶ Barranco Sanz, P. (2015). GEMA Guía Española para el manejo del Asma 4.0. Madrid: Luzán 5.
- ²⁷ GINA. Global Initiative for Asthma Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Vancouver USA: Global Initiative for Asthma; 2014; 1–134. Available from www.ginaasthma.org.
- ²⁸ Vonk JM, Postma DS, Boezen HM, et al. Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. Thorax 2004; 59:925.
- ²⁹ Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, et al. Out-come of childhood asthma in mild-adult life. BMJ 1994; 309: 95-96.
- ³⁰ Wennergren G, Kristjansson S. Wheezing in infancy and its long-term consequences. Eur Resp Mon 2002; 7: 116-130.
- ³¹ Ancochea J, Ruiz Cobos MA, Cisneros C. Asma: relación entre médico de familia y neumólogo. Pulmón 2004; 4 (3).
- ³² Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, et al. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1720-1745.
- ³³ Holgate ST. The epithelium takes centre stage in asthma and atopic dermatitis. Trends Immunol 2007; 28:248.
- ³⁴ Plaza V, Álvarez FJ, Casán P, et al. Guía Española para el Manejo del Asma. Arch Bronconeumol 2003; 39 (Supl. 5): 3-42.

- ³⁵ Why asthma makes it hard to breathe. Aaaaai.org,. 2010. "The American Academy Of Allergy Asthma And Immunology | AAAAI". <https://www.aaaai.org/>.
- ³⁶ Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54: 268-272.
- ³⁷ Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, et al. Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995; 333: 894-900.
- ³⁸ Michael Guarnieri, MD and John R. Balmes, MD. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014 May 3; 383(9928): 1581–1592.
- ³⁹ Amit K. Gorai, Francis Tuluri and Paul B. Tchounwou. A GIS Based Approach for Assessing the Association between Air Pollution and Asthma in New York State, USA. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2014, 11, 4845-4869.
- ⁴⁰ Christine Loftus, Michael Yost, Paul Sampson et al. Regional PM2.5 and Asthma Morbidity in an Agricultural Community: A panel study. *Environ Res*. 2015 January ; 136: 505–512.
- ⁴¹ Jonathan M. Gaffin, Watcharoot Kanchongkittiphon, and Wanda Phipatanakul. Perinatal and Early Childhood Environmental Factors Influencing Allergic Asthma Immunopathogenesis. *Int Immunopharmacol*. 2014 September ; 22(1): 21–30.
- ⁴² Lisa C. Vinikoor-Imler, Elizabeth O. Owens, Jennifer L. Nichols, et al. Evaluating Potential Response-Modifying Factors for Associations between Ozone and Health Outcomes: A Weight-of-Evidence Approach. *Environ Health Perspect* volume 122 number 11 November 2014:1166–1176.
- ⁴³ Loren H Raun, Katherine B Ensor and David Persse. Using community level strategies to reduce asthma attacks triggered by outdoor air pollution: a case crossover analysis. *Environmental Health* 2014, 13:58.
- ⁴⁴ Jason D. Sacks, Ana G. Rappold, J. Allen Davis Jr. et al. Influence of Urbanicity and County Characteristics on the Association between Ozone and Asthma Emergency Department Visits in North Carolina. *Environ Health Perspect* volume 122 number 5 May 2014:506–512.
- ⁴⁵ Jorge Salas Hernández, Margarita Fernández Vega, Víctor Manuel Almeida Arvizu. Clasificación del asma. *NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX*, Vol. 68, S2, 2009.
- ⁴⁶ Almqvist C, Worm M, Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy*. 2008 Jan; 63(1): 47-57.
- ⁴⁷ Melgert BN, Ray A, Hylkema MN, et al. Are there reasons why adult asthma is more common in females?. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2007 May; 7(2): 143-50.
- ⁴⁸ Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, et al. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004 Jan; 92(1): 32-9.

- ⁴⁹ De Marco R, Locatelli F, Sunyer J, et al. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jul; 162(1): 68-74.
- ⁵⁰ Salam MT, Wenten M, Gilliland FD. Endogenous and exogenous sex steroid hormones and asthma and wheeze in young women. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 May; 117(5): 1001-7.
- ⁵¹ Rubio Ravelo L, Gago Rodriguez B, Almirall Colazo JJ, et al. Comparative study of progesterone, estradiol and cortisol concentrations in asthmatic and non-asthmatic women. *Allergol Immunopathol*. 1988 Jul-Aug; 16(4): 263-6.
- ⁵² Redline S, Gold D. Challenges in interpreting gender differences in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Nov; 150(5 Pt 1): 1219-21.
- ⁵³ Paoletti P, Carrozzi L, Viegi G, et al. Distribution of bronchial responsiveness in a general population: effect of sex, age, smoking, and level of pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Jun; 151(6): 1770-7.
- ⁵⁴ Lange P, Parner J, Prescott E, et al. Exogenous female sex steroid hormones and risk of asthma and asthma-like symptoms: a cross sectional study of the general population. *Thorax*. 2001 Aug; 56(8): 613-6.
- ⁵⁵ Varraso R, Siroux V, Maccario J, et al. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 15; 171(4):334-9.
- ⁵⁶ Apter D, Reinilä M, Vihko R. Some endocrine characteristics of early menarche, a risk factor for breast cancer, are preserved into adulthood. *Int J Cancer*. 1989 Nov 15; 44(5): 783-7.
- ⁵⁷ Brenner BE, Holmes TM, Mazal B, et al. Relation between phase of the menstrual cycle and asthma presentations in the emergency department. *Thorax*. 2005 Oct; 60(10): 806-9.
- ⁵⁸ Vrieze A, Postma DS, Kerstjens HA. Perimenstrual asthma: a syndrome without known cause or cure. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Aug; 112(2):271-82.
- ⁵⁹ Svanes C, Real FG, Gislason T, et al. Association of asthma and hay fever with irregular menstruation. *Thorax* 2005 Jun; 60(6): 445-50.
- ⁶⁰ Polson DW, Adams J, Wadsworth J, et al. Polycystic ovaries – a common finding in normal women. *Lancet*. 1988 Apr 16; 1(8590): 870-2.
- ⁶¹ Real FG, Svanes C, Omenaas ER, et al. Menstrual irregularity and asthma and lung function. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Sep; 120(3): 557-64.
- ⁶² Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Aug; 112(2): 283-8.
- ⁶³ Tan KS, Thomson NC. Asthma in pregnancy. *Am J Med*. 2000 Dec 15; 109(9): 727-33.

- ⁶⁴ Schatz M, Harden K, Forsythe A, et al. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 1988 Mar; 81(3): 509-17.
- ⁶⁵ Gardner MO, Doyle NM. Asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2004 Jun; 31(2): 385-413, vii.
- ⁶⁶ Hardy-Fairbanks AJ, Baker ER. Asthma in pregnancy: pathophysiology, diagnosis and management. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2010 Jun, 37(2): 159-72.
- ⁶⁷ Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Oct; 158(4): 1091-5.
- ⁶⁸ Bracken MB, Triche EW, Belanger K, et al. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol* 2003 Oct; 102(4): 739-52.
- ⁶⁹ Beecroft N, Cochrane GM, Milburn HJ. Effect of sex of fetus on asthma during pregnancy: blind prospective study. *BMJ*. 1998 Sep 26; 317(7162): 856-7. Beecroft N, Cochrane GM, Milburn HJ. Effect of sex of fetus on asthma during pregnancy: blind prospective study. *BMJ*. 1998 Sep 26; 317(7162): 856-7.
- ⁷⁰ Kwon HL, Belanger K, Holford TR, et al. Effect of fetal sex on airway lability in pregnant women with asthma. *Am J Epidemiol*. 2006 Feb 1; 163(3): 217-21.
- ⁷¹ Romero Falcón MA. Mesa redonda 3º: Asma y embarazo. *Rev Esp Patol Torac* 2012; 24(1): 35-38.
- ⁷² Dewyea VA, Nelson MR, Martin BL. Asthma in pregnancy. *Allergy asthma Proc*. 2005 Jul-Aug; 26(4): 323-5.
- ⁷³ Wendel PJ. Asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2001 Sep; 28(3): 537-51, vi.
- ⁷⁴ White RJ, Coutts II, Gibbs CJ, et al. A prospective study of asthma during pregnancy and the puerperium. *Respir Med*. 1989 Mar; 83(2): 103-6.
- ⁷⁵ Fitzsimons R, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986 Aug; 78(2): 349-53.
- ⁷⁶ Kircher S, Schatz M, Long L. Variables affecting asthma course during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 Nov; 89(5):463-6.
- ⁷⁷ Tegethoff M, Greene N, Olsen J, et al. Inhaled glucocorticoids during pregnancy and offspring pediatric diseases: a national cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Mar 1; 185(5): 557-63.
- ⁷⁸ Lin S, Munsie JP, Herdt-Losavio ML, et al. Maternal asthma medication use and the risk of selected birth defects. *Pediatrics*. 2012 Feb; 129(2): e317-24.
- ⁷⁹ Sarkar M, Koren G, Kalra S, et al. Montelukast use during pregnancy: a multicenter, prospective, comparative study of infant outcomes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Dec; 65(12): 1259-64.

- ⁸⁰ Koren G, Sarkar M, Einarson A. Safety of using montelukast during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2010 Sep; 56(9): 881-2.
- ⁸¹ Shaikh WA. A retrospective study on the safety of immunotherapy in pregnancy. *Clin Exp Allergy*. 1993 Oct; 23(10): 857-60.
- ⁸² Shaikh WA, Shaikh SW. A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy. *Allergy*. 2012 Jun; 67(6): 741-3.
- ⁸³ Kohler PO. *Clinical endocrinology*. New York: John Wiley & Sons., 1986.
- ⁸⁴ Real FG, Svanes C, Omenaas ER, et al. Lung function, respiratory symptoms, and the menopausal transition. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jan 121(1): 72-80.
- ⁸⁵ Della Torre F, Cassani L, Segale M *et al*. Asma ed orticaria nell'anziano: ruolo degli ormoni ipofiso-gonadici in menopausa. *Rassegna Geriatria* 1988; 24: 165-171.
- ⁸⁶ Balzano G, Fuschillo S, Melillo G, et al. Asthma and sex hormones. *Allergy*. 2001 Jan; 56(1): 13-20.
- ⁸⁷ Bellia V, Augugliaro G. Asthma and menopause. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2007 Sep; 67(3): 125-7.
- ⁸⁸ Foschino Bararo MP, Costa VR, et al. Menopausal asthma: a new biological phenotype?. *Allergy*. 2010 Oct; 65(10): 1306-12.
- ⁸⁹ Claude F, Allewary VR. Asthme et menstruation. *Presse Med* 1938; 38: 755.
- ⁹⁰ Jeon YH, Yang HJ, Pyun BY. Lung function in Korean adolescent girls: in association with obesity and the menstrual cycle. *J Korean Med Sci* 2009; 24(1): 20-5.
- ⁹¹ Jolicoeur A. Asthma associated with ovarian disturbance. *Can Med Assoc J*. 1948 Feb; 58(2): 188.
- ⁹² Gibbs CJ, Coutts II, Lock R, et al. Premenstrual exacerbation of asthma. *Thorax* 1984; 39: 833-6.
- ⁹³ Hanley SP: Asthma variation with menstruation. *Br J Dis Chest* 1981; 75(3): 306-8.
- ⁹⁴ Agarwal AK, Shah A. Menstrual-linked asthma. *J Asthma* 1997; 34(6):539-45.
- ⁹⁵ Rees L. An aetiological study of premenstrual asthma. *J Psychosom Res* 1963; 52: 191-7.
- ⁹⁶ Ensom MH, Chong E, Carter D. Premenstrual symptoms in women with premenstrual asthma. *Pharmacotherapy* 1999 Apr; 19(4): 374-382
- ⁹⁷ 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.
- ⁹⁸ Chong E, Ensom MH. Peak expiratory flow rate and premenstrual symptoms in healthy nonasthmatic women. *Pharmacotherapy* 2000 Dec; 20(12): 1409-16.

- ⁹⁹ Oguzulgen IK, Turktas H, Erbas D. Airway inflammation in premenstrual asthma. *J Asthma*. 2002 Sep; 39(6): 517-22.
- ¹⁰⁰ Halbreich U, Endicott J. Methodological issues in studies of premenstrual changes. *Psychoneuroendocrinology* 1985; 10(1): 15-32.
- ¹⁰¹ Van den Akker O, Steptoe A. The pattern and prevalence of symptoms during the menstrual cycle. *Br J Psychiatry*. 1985 Aug; 147: 164-9.
- ¹⁰² Wegienka G, Hasiec E, Boushey H, et al. Studying forced expiratory volume at 1 second over menstrual segments in asthmatic and non-asthmatic women: assessing protocol feasibility. *BMC Res Notes*. 2012 Jul 6; 5: 261.
- ¹⁰³ Macsali F, Svanes C, Sothorn RB, et al. Menstrual cycle and Respiratory symptoms in a general Nordic-Baltic population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 15; 187(4): 366-73.
- ¹⁰⁴ Pereira Vega A, Sánchez Ramos JL, Maldonado Pérez JA, et al. Variability in the prevalence of premenstrual asthma. *Eur Respir J*. 2010 May; 35(5): 980-6.
- ¹⁰⁵ Mirdal GM, Petersson B, Weeke B, et al. Asthma and menstruation: the relationship between psychological and bronchial hyperreactivity. *Br J Med Psychol* 1998 Mar; 71 (Pt 1): 47-55.
- ¹⁰⁶ Dratva J, Schindler C, Curjuristic I, et al. Perimenstrual increase in bronchial hyperreactivity in premenopausal women: results from the population-based SAPALDIA 2 cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Apr; 125(4): 823-9.
- ¹⁰⁷ Martínez-Moragón E, Plaza V, Serrano J, et al. Near-fatal asthma related to menstruation. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Feb; 113(2): 242-4.
- ¹⁰⁸ Eliasson O, DeGraff AC Jr. A cautionary tale about investigations of the effect of the menstrual cycle on asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1515-6.
- ¹⁰⁹ Tan KS, McFarlane LC, Lipworth BJ. Modulation of airway reactivity and peak flow variability in asthmatics receiving the oral contraceptive pill. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Apr; 155(4): 1273-7.
- ¹¹⁰ Mandhane PJ, Hanna SE, Inman MD, et al. Changes in exhaled nitric oxide related to estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Chest*. 2009 Nov; 136(5): 1301-7.
- ¹¹¹ Chandler MH, Schuldheisz S, Phillips BA, et al. Premenstrual asthma: the effect of estrogen on symptoms, pulmonary function, and beta 2-receptors. *Pharmacotherapy*. 1997 Mar-Apr; 17(2): 224-34.
- ¹¹² Ensom MH, Chong G, Zhou D, et al. Estradiol in premenstrual asthma: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Pharmacotherapy*. 2003 May; 23(5): 561-71.
- ¹¹³ Tan KS, McFarlane LC, Lipworth BJ. Loss of normal cyclical beta 2 adrenoceptor regulation and increased premenstrual responsiveness to adenosine monophosphate in stable female asthmatic patients. *Thorax*. 1997 Jul; 52(7): 608-11.

- ¹¹⁴ Pauli BD, Reid RL, Munt PW, et al. Influence of the menstrual cycle on airway function in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Aug; 140(2): 358-62.
- ¹¹⁵ Chhabra SK. Premenstrual asthma. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2005 Apr-Jun; 47(2): 109-16.
- ¹¹⁶ Tan KS. Premenstrual asthma: epidemiology, pathogenesis and treatment. *Drugs* 2001; 61(14): 2079-86.
- ¹¹⁷ Suzuki K, Hasegawa T, Koya T, et al. Analysis of perimenstrual asthma based on questionnaire surveys in Japan. *Allergol Int* 2007 Sep; 56(3): 249-55.
- ¹¹⁸ Eliasson O, Scherzer HH. Recurrent respiratory failure in premenstrual asthma. *Conn Med*. 1984 Dec; 48(12): 777-8.
- ¹¹⁹ Skobeloff EM, Spivey WH, Silverman R, et al. The effect of the menstrual cycle on asthma presentations in the emergency department. *Arch Intern Med* 1996 Sep 9; 156(16): 1837-40.
- ¹²⁰ Prescott E, Lange P, Vestbo J. Effect of gender on hospital admissions for asthma and prevalence of self-reported asthma: a prospective study based on a sample of the general population. Copenhagen City Hearth Study Group. *Thorax*. 1997 Mar; 52(3): 287-9.
- ¹²¹ Guyton, A.C.; Hall, J.E. Fisiología femenina antes del embarazo; hormonas femeninas. Cap. 81. En: 9ª ed. Tratado de Fisiología Médica. Endocrinología y Reproducción. Unidad XIV. Madrid: MacGraw Hill Interamericana; 1999.p.1115-1132
- ¹²² Haggerty CL, Ness RB, Kelsey S, et al. The impact of estrogen and progesterone on asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:284-91.
- ¹²³ Chen W, Mempel M, Schober W, et al. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy* 2008;63:1 418-27
- ¹²⁴ Teresa Bazús González. Asma y mujer. *REVISTA ESPAÑOLA DE ASMA* 2009; 1 (1): 23-36.
- ¹²⁵ Isabel Urrutia Landa. Diferencias de la incidencia, prevalencia y factores de riesgo del asma entre España y Europa. *Revista española de asma* 2009; 1 (1): 9-22.
- ¹²⁶ Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol* (1923) 8:163–182.
- ¹²⁷ Freidhoff LR, Marsh DG. Relationship among asthma, serum IgE levels, and skin test reactivity to inhaled allergens. *Int Arch All Immunol* 1993; 100:355-61.
- ¹²⁸ Burrows B, Martínez FD, Halonen M, et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320:271 -7.
- ¹²⁹ Sears MR, Burrows B, Flannery EM, et al. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1067-71.
- ¹³⁰ Gustaffsson D, Danielsson D. In vitro diagnosis of atopic allergy in children. A comparison between total IgE, conventional RAST and a new multi RAST (Phadiatop). *Allergy* 1988; 43: 105-8.

- ¹³¹ Xavier Cortés, Joan B Soriano, José L Sánchez-Ramos, et al. European Study of Asthma. Prevalence of atopy in young adults of 5 areas in Spain. *Med Clin (Barc)* 1998;111:573-7.
- ¹³² Nowak D, Heinrich J, Jörres R, et al. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: West and East Germany. *Eur Respir J* 1996; 9:2541-52.
- ¹³³ Burrows B, Martinez FD, Halonen A, et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320:271 -7.
- ¹³⁴ Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336:1356-63.
- ¹³⁵ Williams CM, Galli SJ. The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic disease 2000 ;105:847-59.
- ¹³⁶ Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease, 2005; 60:1280-86.
- ¹³⁷ Drazen M. Jeffrey. 1998. Leucotrienes as mediators of Airway Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 158: 193-200.
- ¹³⁸ Kedda Mary-Anne, Shi Jing, Duffy David. Et al . 2004. Characterization of two polymorphisms in the leukotriene C4 synthasa gene in an Australian population of subjects with mild, moderate, and severe asthma. *Clin Immunol.* 113: 889-895.
- ¹³⁹ Pillai G Sreekumar, Cousens J Diane, Barnes A. Ashley. Et al. 2004. A coding polymorphism in the CYSLT2 receptor with reduced affinity to LTD4 is associated with asthma. *Pharmacogenetics.* 14: 627-633.
- ¹⁴⁰ Lam Bing K. 2003. Leukotriene C4 synthase. *Prostaglandins and Essential Fatty Acids.* 69 : 111 -116.
- ¹⁴¹ Lam Bing K, Austen K. Frank. 2002. Leukotriene C4 synthase: a pivotal enzyme in cellular biosynthesis of the cysteinyl leukotrienes. *Prostaglandins & other Lipid Mediators.* 68-69: 511 -520.
- ¹⁴² Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Drug therapy: Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340:197-206.
- ¹⁴³ Zimmerman JL, Woodruff PG, Clar S, et al. Relation between phase of menstrual cycle and emergency department visits for acute asthma. *Am J Respir Care Med.* 2000; 162: 512-515.
- ¹⁴⁴ Shames RS, Heibron DC, Janson SL, et al. Clinical differences among women with and without self-reported perimenstrual asthma. *An Allergy Clin Immunol.* 1998; 81: 65-72
- ¹⁴⁵ Perrin B, Bousquet J, Michel FB, et al. Severe premenstrual asthma. *Lancet.* 1988; 2: 843-844

- ¹⁴⁶ Mitchell I Tough SC, Semple LK, Green FH, et al. Near-fatal asthma: a population-based study of risk factors. *Chest*. 2002; 121:1.407-1.413
- ¹⁴⁷ Becklake MR, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax* 1999; 54 (12): 1119-1138
- ¹⁴⁸ Sunyer J, Anto JM, Kogevinas M, et al. Risk factor for asthma in young adults. Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1997; 10 (11): 2490-4
- ¹⁴⁹ Schatz M, Dombrowski MP, Wise R et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J. Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 283-288
- ¹⁵⁰ Ulrik CS, Backer V, Dirksen A. Mortality and decline in lung function in 213 adults with bronchial asthma: a ten-year follow up. *J Asthma* 1992;29:29-38
- ¹⁵¹ Pasaoglu G, Mungan D, Abadoglu O, et al. Leukotriene receptor antagonists: a good choice in the treatment of premenstrual asthma?. *J Asthma*. 2008 Mar;45(2):95-9
- ¹⁵² Rubio Ravelo L, Gago Rodríguez B, Almirall Collazo JJ, et al. Comparative study of progesterone, estradiol and cortisol concentrations in asthmatic and non-asthmatic women. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1988;16:263-6.
- ¹⁵³ D'Agostino, B; Stanziola, A; Polverino, et al. Bronchial reactivity and phases of menstrual cycle in asthmatic women. *Journal Compilation 2009 Blackwell Publishing Ltd Allergy* 64 (Suppl. 90): 551 – 598.
- ¹⁵⁴ Matteis M, Polverino F, Spaziano G, et al. Effects of sex hormones on bronchial reactivity during the menstrual cycle. *BMC Pulmonary Medicine* 2014, 14:108.
- ¹⁵⁵ Taillé C, Raheison C, Sobaszek A, et al. Particularités de l'asthme de la femme: quelle relation avec le statut hormonal?. *Revue des Maladies Respiratoires* 2014; 31: 469-477.
- ¹⁵⁶ Matai R, M.D. Barker. Cyclical variation of serum neutral endopeptidase lost in asthmatics: A pilot study. *Pathophysiology* 2007; 14: 29–33.
- ¹⁵⁷ Tan KS, MacFarlane LC, Lipworth BJ. Modulation of airway reactivity and peak flow variability in asthmatics receiving the oral contraceptive pill. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1273-1277.
- ¹⁵⁸ Murray RD, New JP, Barber PV, et al. Gonadotrophin-releasing hormone analogues: a novel treatment for premenstrual asthma. *Eur Respir J*. 1999 Oct;14(4):966-7
- ¹⁵⁹ Wyatt K, Dimmock P, Jones P et al. Efficacy of progesterone and progestagens in management of premenstrual syndrome; systematic review. *BMJ* 2001.October 6;323 (7316);776
- ¹⁶⁰ Ensom MH, Chong G, Beaudin B, et al. Estradiol in severe asthma with premenstrual worsening. *Ann Pharmacotherapy* 2003 Nov;37(11):1610-3.
- ¹⁶¹ Vliagoftis H, Dimitriadou V, Boucher W et al. Estradiol augments while tamoxifen inhibits rat mast cell secretion. *Int Arch Allergy Immunol* 1992;98:398-409

- ¹⁶² Hamano N, Terada N, Maesako K, et al. Effect of sex hormones on eosinophilic inflammation in nasal mucosa. *Allergy Asthma Proc* 1998;19:263-9
- ¹⁶³ Jamieson PM, Nyirenda ML, Walker BR, et al. Interactions between estradiol and glucocorticoid regulatory effects on liver-specific glucocorticoid-inducible genes: possible evidence for a role of hepatic 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *J Endocrinol* 1999;160:103-9
- ¹⁶⁴ Tai P, Wang J, Jin H et al. Induction of regulatory T cells by physiological level estrogen. *J Cell Physiol* 2008;214:456-64.
- ¹⁶⁵ Mitchell VL, Gershwin LJ. Progesterone and environmental tobacco smoke act synergistically to exacerbate the development of allergic asthma in a mouse model. *Clin Exp Allergy* 2007;37:276-86
- ¹⁶⁶ Hackney JF, Holbrook NJ, Grasso RJ. Progesterone as a partial glucocorticoid agonist in L929 fibroblasts: Effect on cell growth, glutamine synthetase induction and glucocorticoid receptors. *J Steroid Biochem* 1981;14:971-7
- ¹⁶⁷ Bayliss DA, Millhorn DE, Gallman EA, Cidlowski JA. Progesterone stimulates respiration through a central nervous system steroid receptor-mediated mechanism in cat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:7788-92.
- ¹⁶⁸ Bayliss DA, Millhorn DE. Central neural mechanisms of progesterone action: application to the respiratory system. *Journal of applied physiology* 1992;73:393 -404.
- ¹⁶⁹ Townsend EA, Thompson MA, Pabelick, CM and Prakash YS. Rapid effects of estrogen on intracellular Ca² regulation in human airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010;298: L521–L530.
- ¹⁷⁰ Siroux V, Curt F, Oryszyn MO, et al. Role of gender and hormone related events on IgE, atopy and eosinophils in the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, Bronchial Hyperresponsiveness and Atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 491-498.
- ¹⁷¹ Shibasaki M, Takeda K, Sumazaki R et al. Premenstrual asthma with seasonal variation. *Annals of Allergy*1992; 68: 315-318
- ¹⁷² Skoczynski S, Semik-Orzech A, Sozanska E, et al. Bronchial hyperactivity in perimenstrual asthma is higher than in non-PMA asthmatics and correlates with sputum levels of eotaxin and IL-4. *ERJ* 2014 vol. 44 no. Suppl 58 P1031.
- ¹⁷³ Siroux V, Oryszczyn MP, Varraso R, et al. Facteurs environnementaux de l'asthme sévère et de l'allergie : résultats de l'étude EGEA. *Rev Mal Resp* 2007; 24(5):599-608.
- ¹⁷⁴ Russell R. Roby, Richard H. Richardson, AV. Hormone allergy. *American Journal of Reproductive Immunology*2006; vol 55 (4): 307-313.
- ¹⁷⁵ Matricardi PM, Bockelbrink A, Grüber C, et al. Longitudinal trends of total and allergen-specific IgE throughout childhood. *Allergy*2009; 64: 1093–1098.

- ¹⁷⁶ Redding GJ, Singleton RJ, DeMain J, et al. Relationship between IgE and specific aeroallergen sensitivity in Alaskan native children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Aug;97(2):209-15.
- ¹⁷⁷ Gergen PJ, Arbes SJ Jr, Calatroni A, et al. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Sep;124(3):447-53. doi: 10.1016/j.jaci.2009.06.011. Epub 2009 Aug 3.
- ¹⁷⁸ Lee M Perry, Ownby DR, Wegienka GR, et al. Differences in total and allergen specific IgE during pregnancy compared with 1 month and 1 year post partum. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009 Oct;103(4):342-7. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60535-2.
- ¹⁷⁹ Ozol D, Koca, C, Mete, E, Yigitoglu, R. Influence of atopy on asthma severity in adult female patients. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 18 (1): 36-40 2008.
- ¹⁸⁰ Borish L, Chipps B, Deniz Y, et al. Total serum IgE levels in a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 Sep;95(3):247-53.
- ¹⁸¹ Holgate ST, Peters-Golden M, Panattieri RA, et al. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111 (Suppl 1):S18-34.
- ¹⁸² Leff AR. Role of leukotrienes in bronchial hyperresponsiveness and cellular responses in airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161 (2 Pt 2):S125-32.
- ¹⁸³ O'Byrne PM. Why does airway inflammation persist? Is it leukotrienes? *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161 (2 Pt 2): S186-7.
- ¹⁸⁴ Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G et al. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003, 123; 3(Suppl):S417-22.
- ¹⁸⁵ Liebhart J, Medrala W, Gladysz U et al. Production of leukotriene C4 by peripheral blood leukocytes stimulated with anti- ϵ antibody, PMA, and fMLP does not correlate with irreversible airway obstruction in asthmatics. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; Vol 17 (1): 1-5.
- ¹⁸⁶ Jeziorska M, Salamonsen LA, Woolley DE. Mast cell and eosinophil distribution and activation in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Biol Reprod* 1995; 53: 312-20.
- ¹⁸⁷ Nakasato H, Ohrui T, Sekizawa K et al. Prevention of severe premenstrual asthma attacks by leukotriene receptor antagonist. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:585-588.
- ¹⁸⁸ Dean N, Sadat A, Nunnery S, et al. Montelukast provides superior efficacy for perimenstrual asthma exacerbations not controlled by inhaled steroids. *Chest*. 2001; 120: 208S.
- ¹⁸⁹ Gueli N, Verrusio W, Linguanti A, et al. Montelukast therapy and psychological distress in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) a preliminary report. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;52:36-9.
- ¹⁹⁰ Montuschi P, Peters-Golden ML. Leukotrienes modifiers for asthma treatment. *Clinical and Experimental Allergy* 2010;40;1732-1741.

¹⁹¹ Hernández-Colin A, Zarate Treviño A, Martínez-Cairo Cueto S. Asma premenstrual: relación con hormonas. Revista Alergia México 1997; 44(2):35-38.

¹⁹² Robert F. Lemanske ,Jr, MD and Willian W Busse, MD. Asthma: clinical expression and molecular mechanisms. J Allergy Clin Immunol 2010; 125:S95-102.

¹⁹³ David H. Broide, MB, ChB, Fred Finkelman MD, Bruce S Bochner MD and Marc E Rothenberg MD, PhD. Advances in mechanisms of asthma, allergy and immunology in 2010. J Allergy Clin Immunol 2011;127:689-95.

¹⁹⁴ Jonathan Corren. Cytokine inhibition in severe asthma: current knowledge and future directions. Curr Opin Pulm Med 2011;17:29-33.

¹⁹⁵ Dhananjay Desay and Christofer Brightling. Cytokines and cytokines-specific therapy in asthma. Adv Clin Chem 2012;57:57-97.



Universidad de Huelva

