

# LA VENTILACIÓN EN EL CICLO MENSTRUAL

E. García Pachón, P. Casan, M. Solans, J. Canet y J. Sanchis

Unitat de Funció Pulmonar. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Barcelona.

Para estudiar las modificaciones que produce el ciclo menstrual en la ventilación, analizamos los índices del patrón ventilatorio en reposo en 11 mujeres en edad fértil y con ciclo menstrual normal. Se observó un ligero aumento de la ventilación ( $p < 0,05$ ) en la fase luteínica conseguido por la conjunción, a pequeña escala, de unos cambios no significativos del patrón ventilatorio con el probable aumento del impulso neural y el incremento muy ligero del  $V_T$ , disminución del tiempo espiratorio y la pausa telespiratoria y aumento de la relación tiempo inspiratorio/tiempo total. Los cambios no se correlacionaron con los niveles plasmáticos de progesterona.

*Arch Bronconeumol 1990; 26:37-39.*

## Introducción

La hiperventilación y el descenso de la  $pCO_2$  en el embarazo<sup>1</sup> y durante la fase luteínica del ciclo menstrual<sup>2</sup> son hechos bien conocidos desde hace varias décadas y atribuidos al incremento de los niveles plasmáticos de progesterona<sup>3,4</sup>. El aumento de la ventilación también se produce cuando se administra progesterona a varones sanos<sup>5</sup>. A raíz de estos hallazgos, la progesterona se ha empleado, con finalidad terapéutica y resultados limitados, en varias patologías respiratorias<sup>6,7</sup>. No obstante, el mecanismo por el cual se produce el aumento de la ventilación es poco conocido. El propósito de nuestro trabajo fue estudiar las modificaciones que produce el ciclo menstrual en la ventilación, mediante el análisis de los índices del patrón ventilatorio en reposo en un grupo de mujeres en edad fértil.

Recibido el 20-6-1989 y aceptado el 27-6-1989.

## Ventilation during menstrual cycle

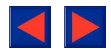
To evaluate the changes in ventilation during the menstrual cycle we investigated the resting ventilatory indexes in 11 females in fertile age and with normal menstrual cycles. A mild increase in ventilation ( $p < 0,05$ ) during luteinic phase was found. It was due to the summation, in a small degree, of nonsignificant changes of the respiratory pattern with the probable increase in neural drive and the very slight increase in  $V_T$ , a decrease in expiratory time and end-expiratory pause, and an increase in the inspiratory time/total time ratio. These changes were not correlated with the progesterone plasma levels.

## Material y métodos

Se estudiaron 13 mujeres con edades comprendidas entre 24 y 38 años ( $30 \pm 4$  años) que aceptaron voluntariamente su participación. Todas eran no fumadoras, carecían de antecedentes clínicos de interés y no tenían síntomas respiratorios durante el estudio. Presentaban ciclos menstruales regulares y ninguna tomaba medicamentos ni contraceptivos orales. La fase del ciclo se determinó a partir de la historia menstrual y mediante la medición de progesterona plasmática por radioinmunoensayo.

En cada una de las mujeres se realizó una espirometría forzada, el registro del patrón ventilatorio en reposo y una extracción de sangre para la determinación de la progesterona plasmática, en ambas fases del ciclo, empezando el estudio en una u otra aleatoriamente (día  $7 \pm 1$  de la fase folicular y día  $21 \pm 2$  de la luteínica). El patrón ventilatorio se registró a partir de un neumotacógrafo conectado a un equipo Hewlett Packard 9825A (Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA) que controlaba un programa especialmente diseñado<sup>8</sup> y que permitió el cálculo promedio durante 5 minutos de los siguientes índices de la respiración en reposo: ventilación minuto ( $V_E$ ), volumen circulante ( $V_T$ ), frecuencia ( $f$ ), tiempo inspiratorio ( $T_I$ ), tiempo espiratorio ( $T_E$ ), tiempo total ( $T_{tot}$ ),  $T_I/T_{tot}$ , pausa telespiratoria (eeP) y flujo medio inspiratorio ( $V_T/T_I$ ). El registro se realizó el mismo día de la extracción sanguínea, con la mujer cómodamente sentada y tras unos minutos de adaptación al equipo de medición.

La significación estadística ( $p < 0,05$ ) de las posibles diferencias en las variables ventilatorias entre las dos fases del ciclo se analizó



con el test de t para datos apareados, previa comprobación de su distribución gaussiana. Para estudiar la relación entre la progesterona y las modificaciones ventilatorias se utilizó el coeficiente de correlación lineal de Pearson.

## Resultados

Los resultados corresponden a 11 mujeres que completaron el estudio y presentaron un ciclo menstrual sin alteraciones. Las dos mujeres restantes fueron excluidas del análisis al detectarse, mediante la determinación de progesterona, que no se había producido ovulación.

En la tabla I se expresan los resultados obtenidos en la fase folicular y luteínica (en media y desviación típica) de los valores de progesterona plasmática, las variables del patrón ventilatorio y la espirometría (éstos en porcentaje sobre el valor de referencia<sup>9</sup>). Los valores espirométricos estaban en el margen de referencia, sin diferencias significativas entre los obtenidos en ambas fases. El único índice del patrón ventilatorio que mostró un incremento estadísticamente significativo, en la fase luteínica del ciclo fue la ventilación ( $\dot{V}_E$ ). Las diferencias observadas en el resto de los índices estudiados no fueron significativas. No obstante, cabe comentar una disminución del  $T_{tot}$  ( $p = 0,19$ ) con un descenso del  $T_E$  ( $p = 0,11$ ), sin modificación del  $T_I$  y la disminución de la pausa telespiratoria con el aumento del  $T_I/T_{tot}$  ( $p = 0,08$ ). El flujo medio inspiratorio mostró un muy ligero incremento, lo que al no cambiar el  $T_I$ , produjo también un muy ligero aumento del  $V_T$ . No se observó correlación significativa entre los valores de progesterona y su incremento, con la variación del resto de las variables estudiadas.

## Discusión

Al comparar los cambios de las variables respiratorias en ambas fases del ciclo, la única que alcanzó significación estadística fue el aumento de la  $\dot{V}_E$  durante la fase luteínica. Ya previamente Schoene et al<sup>10</sup> y White et al<sup>11</sup> observaron el aumento de  $\dot{V}_E$  en mujeres sanas, si bien el incremento descrito por los últimos autores no era significativo. El mismo resultado se obtiene al administrar a varones medroxiprogesterona, una progesterona sintética<sup>5,12</sup>. El incremento de  $\dot{V}_E$  que encontramos es del orden de 0,58 l, es decir, de menos del 10 %. Este aumento de la ventilación podría atribuirse, en parte, al incremento del metabolismo, reflejado por el incremento de la temperatura corporal tras la ovulación, pero el efecto continúa incluso cuando la temperatura se normaliza<sup>5</sup>. Lo reducido del cambio no sorprende si se tiene en cuenta que la demanda metabólica no varía significativamente en ambas fases del ciclo<sup>11</sup>, por lo que el aumento de  $\dot{V}_E$  es independiente o, más aún, se produce a pesar de la estabilidad de las necesidades metabólicas. Durante el embarazo, en que los niveles de progesterona y las demandas metabólicas son superiores, el incremento en la  $\dot{V}_E$  en reposo es de alrededor del 50 %<sup>13</sup>. Los cambios en las variables del patrón ventilatorio obser-

TABLA I  
Valores promedio en ambas fases del ciclo menstrual

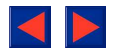
	Fase del ciclo	
	Folicular	Luteínica
FVC (% v. ref.)	104 (11)	107 (13)
FEV <sub>1</sub> (% v. ref.)	102 (11)	104 (12)
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	79 (4)	80 (4)
Progesterona (nmol/l <sup>-1</sup> )	4,50 (1,96)	57,93 (48,23)**
$\dot{V}_E$ (l/min <sup>-1</sup> )	7,69 (1,82)	8,27 (2,31)*
$V_T$ (l)	0,60 (0,14)	0,61 (0,11)
f (ciclos/min <sup>-1</sup> )	13,1 (3,3)	13,7 (3,2)
$T_I$ (s)	1,8 (0,5)	1,8 (0,5)
$T_E$ (s)	3,0 (0,7)	2,8 (0,6)
$T_{tot}$ (s)	4,9 (1,3)	4,7 (1,0)
$T_I/T_{tot}$	0,38 (0,04)	0,40 (0,03)
eeP (s)	0,15 (0,25)	0,09 (0,08)
$V_T/T_I$ (l/s <sup>-1</sup> )	0,37 (0,09)	0,38 (0,09)

Los valores entre paréntesis corresponden a la desviación típica. v. ref.: valor de referencia<sup>9</sup>; \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ .

vados en nuestro estudio son, lógicamente, escasos y sin trascendencia fisiológica, debido al pequeño incremento de la  $\dot{V}_E$  y a la conocida variabilidad de los propios datos<sup>14</sup>, lo que hace que dichos cambios no alcancen significación estadística en un grupo de 11 voluntarias. No obstante, las modificaciones, en su conjunto, ofrecen una visión coherente de cómo puede variar la curva de flujo-tiempo de la respiración en esta situación para aumentar la  $\dot{V}_E$ . El  $V_T$  se incrementa muy ligeramente. Este aumento ha sido descrito tanto en la fase luteínica del ciclo menstrual<sup>11</sup> como en hombres a los que se administra medroxiprogesterona<sup>5,12</sup>. Los datos disponibles en la literatura<sup>5,12,13,15</sup> muestran, al igual que nuestras observaciones, una variación muy escasa de la frecuencia, con una tendencia al aumento al incrementarse la progesterona. En nuestras voluntarias el  $T_I$  no varió, mientras que el  $T_E$  y la eeP se redujeron, de forma que, en conjunto, el  $T_{tot}$  disminuye y el  $T_I/T_{tot}$  aumenta.

El punto de actuación de la progesterona ha sido objeto de diversas hipótesis<sup>16</sup>, y actualmente se acepta su localización a nivel central<sup>4</sup>. Aunque en nuestro estudio no medimos la presión de oclusión, se ha descrito un aumento de la  $P_{0,1}$  en la fase luteínica del ciclo<sup>10</sup>. De acuerdo con esta observación, nosotros hemos hallado un aumento, aunque muy pequeño, del flujo medio inspiratorio, índice del impulso neuromuscular<sup>17</sup> que muestra una buena correlación con la presión de oclusión<sup>18</sup>.

Al igual que otros autores<sup>10</sup>, tampoco hemos encontrado correlación significativa entre el incremento de los valores de progesterona y de las otras variables analizadas. Probablemente la acción de la progesterona no depende únicamente de sus niveles plasmáticos sino también del número de receptores disponibles para la hormona<sup>19</sup>. El efecto de la progesterona sobre la ventilación tampoco parece depender del poder luteinizante<sup>15</sup>. Cuando se utilizan diversos preparados sintéticos con poder luteinizante diferente, el incremento ventilatorio que se obtiene es independiente del poder del producto<sup>15</sup>.



En conclusión, podemos afirmar que las diferencias de la ventilación en las dos fases del ciclo menstrual son escasas, como corresponde a dos situaciones sin importantes diferencias en la demanda metabólica. Consisten en un ligero aumento de la  $\dot{V}_E$  en la fase luteínica. Este aumento se produce por la conjunción, a pequeña escala, de unos cambios no significativos en la curva flujo-tiempo con un probable aumento del impulso neural y un incremento muy escaso del  $V_T$  y de la  $f$ , ésta a expensas de disminuir el  $T_E$  y la  $eeP$ . Los cambios se producen con el incremento de la progesterona pero no de forma lineal, por lo que es posible que otros factores, como el número de receptores de progesterona, tengan un papel importante en el incremento de la  $\dot{V}_E$  en la fase luteínica del ciclo.

#### Agradecimiento

Al Dr. J. Rodríguez Espinosa por la determinación de los niveles plasmáticos de progesterona y a los técnicos de la Unitat de Funció Pulmonar, por su colaboración en la medición del patrón ventilatorio.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Hasselbalch KA, Gammeltoft SA. Die Neutralitätsregulation des graviden Organismus. *Biochem Z* 1915; 68:206-264.
- Plass ED, Oberst FW. Respiration and pulmonary ventilation in normal non-pregnant, pregnant and puerperal women with interpretation of acid-base balance during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1938; 35:441-452.
- Döring CK, Loeschke HH, Ochwaldt B. Über die blutgase in der schwangerschaft under besonderer berucksichtigung der arteriellen sauerstoffsättigung. *Arch Gynäk* 1949; 176:746-758.
- England SJ, Farhi LE. Fluctuations in alveolar  $CO_2$  and in base excess during the menstrual cycle. *Respir Physiol* 1976; 26:157-161.
- Skatrud JB, Dempsey JA, Kaiser DG. Ventilatory response to medroxyprogesterone acetate in normal subjects: time course and mechanism. *J Appl Physiol: Respir Environ Exercise Physiol* 1978; 44:939-944.
- Orr WC, Imes NK, Martin RJ. Progesterone therapy in obese patients with sleep apnea. *Arch Intern Med* 1979; 139:109-111.
- Skatrud JB, Dempsey JA, Iber C, Berssenbrugge A. Correction of  $CO_2$  retention during sleep in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:260-268.
- Diez Betoret JL. La forma de la curva de flujo aéreo en la adaptación respiratoria. Tesis Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona. Febrero 1989.
- Roca J, Sanchis J, Agustí-Vidal A et al. Spirometric reference values for a mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22:217-224.
- Schoene RB, Robertdson HT, Pierson DJ, Peterson AP. Respiratory drives and exercise in menstrual cycles of athletic and nonathletic women. *J Appl Physiol: Respir Environ Exercise Physiol* 1981; 50:1.300-1.305.
- White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Sexual influence on the control of the breathing. *J Appl Physiol: Respir Environ Exercise Physiol* 1983; 54:874-879.
- Schoene RB, Pierson DJ, Lakshminarayan S, Shrader DL, Butler J. Effect of medroxyprogesterone acetate on respiratory drives and occlusion pressure. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1980; 16:645-653.
- Pernoll ML, Metcalfe J, Kovach PA, Wachtel R, Dunham MJ. Ventilation during rest and exercise in pregnancy and postpartum. *Respir Physiol* 1975; 25:295-310.
- Canet J, Viñas J, Navajas D, Casan P, Sanchis J. Variability of the breathing pattern in normal at rest (abstract). *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985; 21:27A.
- Morikawa T, Tanaka Y, Maruyama R, Nishibayashi Y, Honda Y. Comparison of two synthetic progesterones on ventilation in normal males: CMA vs MPA. *J Appl Physiol* 1987; 63:1.610-1.615.
- Lyons HA. Centrally acting hormones and respiration. *Pharmac Ther* 1976; 2:743-751.
- Milic-Emili J. Recent advances in clinical assessment of control of breathing. *Lung* 1982; 160:1-17.
- Derenne JP, Couture J, Iscoe S, Whitelaw A, Milic-Emili J. Occlusion pressures in men rebreathing  $CO_2$  under methoxyflurane anesthesia. *J Appl Physiol* 1976; 40:805-814.
- Brodeur P, Mockus M, McMullough R, Moore LG. Progesterone receptors and ventilatory stimulation by progestin. *J Appl Physiol* 1986; 60:590-595.