

# SÍNDROME PREMENSTRUAL

## Coordinador:

Juan Luis Lanchares Pérez  
*Catedrático y Jefe de Servicio. Departamento de Obstetricia y Ginecología.  
Hospital Universitario de Salamanca.*

## Colaboradora en coordinación:

Silvia Pilar González Rodríguez  
*Departamento de Obstetricia y Ginecología  
Hospital Universitario de Salamanca.*

## Co-autores:

M<sup>a</sup> Jesús Cancelo Hidalgo  
*Profesora Asociada. Universidad de Alcalá de Henares. Especialista en Obstetricia y Ginecología  
Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital  
Universitario de Guadalajara.*

José Luis Doval Conde  
*Presidente de la Sociedad Española de Contracción. Especialista en Obstetricia y Ginecología.  
Complejo Hospitalario de Ourense.*

Jesús Florido Navío  
*Presidente de la Sección de Medicina Psicosomática de la SEGO. Universidad de Granada.*

Javier Haya Palazuelos  
*Profesor Asociado de la Universidad Autónoma de Madrid. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid*

## Colaboradores:

Susana Blanco Pérez  
*Especialista en Obstetricia y Ginecología  
Complejo Hospitalario de Ourense.*

# ÍNDICE

	<i>Pág.</i>
I. Concepto, epidemiología e impacto del síndrome premenstrual.....	48
Introducción. Perspectiva histórica del síndrome premenstrual.....	48
Concepto y epidemiología.....	50
Precisiones conceptuales.....	50
Datos epidemiológicos.....	52
Impacto sobre la calidad de vida.....	59
Consideraciones socioeconómicas.....	60
II. Etiología y bases fisiopatológicas del síndrome premenstrual.....	65
Factores hormonales ováricos.....	65
Interacciones entre las hormonas gonadales y otros sistemas.....	66
Teoría de la retención de líquidos.....	66
Interacción entre hormonas gonadales y procesos neurológicos.....	66
Factores genéticos o hereditarios.....	68
Otros factores.....	69
Deficiencias de vitaminas y minerales.....	69
Factores psicoafectivos, emocionales o psicológicos.....	69
Anomalía en el circuito temporo-límbico.....	70
Mecanismos fisiopatológicos del síndrome premenstrual.....	70
III. Sintomatología clínica del síndrome premenstrual.....	73
Síntomas somáticos.....	73
Síntomas psíquicos.....	74
Síndrome premenstrual y relación con patología psiquiátrica.....	75
IV. Abordaje diagnóstico del síndrome premenstrual.....	79
Introducción.....	79
Categorías diagnósticas.....	79
Criterios diagnósticos.....	80
Diagnóstico diferencial con otras entidades médico-psiquiátricas.....	83
Métodos diagnósticos.....	83
Algoritmo diagnóstico.....	86
V. Abordaje terapéutico del síndrome premenstrual.....	90
Tratamientos médicos.....	90
Hormonales: anticonceptivos, danazol, GnRH.....	90
No hormonal: AINE, diuréticos, inhibidores de la prolactina.....	93

Tratamientos quirúrgicos .....	94
Tratamientos con fármacos psicotropos.....	94
Antidepresivos: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina .....	94
Ansiolíticos .....	95
Psicoterapia.....	96
Medidas higiénico dietéticas y actividad física .....	96
Terapias alternativas: agnus castus, aceite de onagra .....	98
Algoritmo de tratamiento.....	99

## I. CONCEPTO, EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO DEL SÍNDROME PREMENSTRUAL

### 1. Introducción. Perspectiva histórica del síndrome premenstrual

Cuando se quiere afrontar el síndrome premenstrual (SPM) desde una perspectiva histórica, es necesario remontarse a tiempos de la Grecia Antigua, donde ya se postulaba un descenso de la sangre en el periodo premenstrual desde la cabeza hasta el útero como causa de las agitaciones y cefaleas que la mujer sufría durante esos días.

Sin embargo, no es hasta 1931 cuando Robert Frank, ginecólogo norteamericano, describió la por él denominada "Tensión Premenstrual" como una unidad clínica (1,2) cuando recoge textualmente: "El grupo de mujeres al que me refiero específicamente dice tener una sensación de tensión indescriptible que aparece de 7 a 10 días antes de la menstruación y, en la mayor parte de los casos, continúa hasta el momento del sangrado. Las pacientes informan desasosiego, irritabilidad, como si quisieran desprenderse de su piel y desearan hallar alivio en acciones tontas y objetables"(1).

Posteriormente, en 1938, Israel describe sus síntomas como alteración cíclica de la personalidad, accesos emocionales exagerados y cefaleas (3).

Probablemente, y en consonancia con las aseveraciones de Cañellas, uno de los aspectos que más ha influido en el desconocimiento de esta sintomatología es que, en el pasado, dada la cuantiosa descendencia de las mujeres, existían espacios de tiempo prolongados sin menstruar y, por lo tanto, no se apreciaban síntomas continuados.

Con la incorporación masiva de la mujer al trabajo, se retrasa de manera significativa la edad al primer parto, y además, surgen otros factores asociados, como la tensión laboral, lo cual viene a acrecentar la trascendencia de todas las manifestaciones negativas que acompañan a este estado.

Son Green y Dalton los que, en 1953, lo describen por primera vez denominándolo "síndrome premenstrual", otorgándole una de las denominaciones más aceptadas en la actualidad. En 1969 Moos publica en el *American Journal of Obstetrics and Gynecology* más de 150 síntomas diferentes entre los que se citan la irritabilidad, depresión, ansiedad, dolor y tensión mamaria, cefalea, distensión abdominal, pérdida de la capacidad de concentración, aumento del apetito, aumento de peso y cambios en la libido (4).

Si bien la cohorte de síntomas que conforman el llamado Síndrome Premenstrual se ha definido de manera más o menos adecuada, aunque en tiempos relativamente recientes, no así su etiología, que permanece aún parcialmente desconocida y que ha sido objeto históricamente de numerosas hipótesis, con mayor o menor grado de acierto.

A modo de resumen, en la tabla I se recogen los hitos históricos en lo que al SPM respecta.

Es de reseñar que, en todos los años que se sabe de la existencia de este síndrome, durante largo tiempo éste ha sido trivializado por las propias mujeres y, secundariamente, por los profesionales sanitarios. Dentro de los mismos, cabe destacar también que, curiosamente, a pesar de ser un cuadro relacionado estrechamente con la menstruación y, por tanto, eminentemente ginecológico, los escasos estudios presentes en la literatura proceden de psiquiatras. Quizá sea momento de replantear la actitud del ginecólogo hacia esta frecuente entidad, confiriéndole la importancia que merece, tanto en la clínica como en el terreno de la investigación.

TABLA I  
Perspectiva histórica del SPM

Año	Autor	Hallazgo
1931	Frank	Describe la Tensión Premenstrual, que atribuye al exceso de estrógenos
1938	Israel	Describe sus síntomas característicos y lo atribuye al déficit de progesterona sumado a un factor psíquico
1947	Zondek	Sugiere una reacción de tipo alérgico a las hormonas endógenas
1950	Morton	Lo induce mediante la administración de estrógenos
1953	Green & Dalton	Primera denominación como Síndrome Premenstrual
1963	Coppen & Kessel	Encuentran relación con caracteres neuróticos
1965	Coppen	Postula la existencia de un trastorno afectivo de base
1967	Mandel	Observa un aumento de suicidio en los días premenstruales
1969	Rose	Sugiere un déficit de vitamina B implicado en la etiología
1969	Moos	Describe más de 150 síntomas asociados al SPM
1971	Kantero	Relaciona el síndrome con antecedentes maternos
1972	Friesen & Horrobin	Destacan el papel de la prolactina, que hallaban aumentada, en la génesis del SPM
1972	Takayama	Diagnostica el síndrome en mujeres con retraso mental y descarta factores emocionales como causa
1980	Craig	Sugiere como factor etiológico un exceso de prostaglandinas
1981	Reid	Destaca el papel de los opioides endógenos
1983	Abraham	Lo atribuye al déficit de prostaglandinas E1
1985	Bancroft & Bäckström	Relacionan el nivel de prostaglandinas E2 y F2 con la frecuencia y gravedad de los síntomas

*Modificado de Sosa B. El Síndrome Premenstrual, para <http://www.gineconet.com>. Diciembre de 2003*

## 2. Concepto y epidemiología

### Precisiones conceptuales

Aunque, como hemos citado, ya desde Hipócrates se hallan referencias a los cambios psicofísicos que padecen algunas mujeres en un determinado momento del ciclo menstrual, aún no ha sido posible llegar a una definición exacta y consensuada de este fenómeno que se suele denominar «síndrome premenstrual» (5).

La característica más llamativa respecto a este trastorno es, precisamente, la falta de acuerdo existente a la hora de definirlo. Ha sido denominado como *Síndrome Premenstrual*, *Trastorno disfórico de la fase lútea tardía o premenstrual* y *Síndrome de Tensión Premenstrual*. No deja de ser llamativo que un síndrome sometido a investigación durante más de sesenta años no haya conseguido consenso acerca de su definición, epidemiología, etiopatogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento (3,6).

El SPM plantea un problema esencial de definición, no existiendo una universal y reconocida por todo el mundo. Esto es debido a que trata de un término genérico para más de 150 síntomas diferentes que pueden experimentar las mujeres, en cada ciclo, entre la ovulación y el inicio de su período. Además de esta gran variabilidad sintomática cualitativa, existe una intensa variabilidad en intensidad, número, cronología y duración, dado que dicho síndrome afecta a diversos sistemas del organismo manifestándose de forma diferente en cada paciente, según su grado de sensibilidad y factores hereditarios y otra serie de factores (7).

Las precisiones conceptuales que cabe hacer a este respecto serían:

- Si tenemos en cuenta que en la nomenclatura clínica habitual "síndrome" hace referencia a un conjunto signológico y sintomatológico, "*síndrome premenstrual*" sería, por lo tanto, el conjunto de signos y síntomas que presentan algunas mujeres los días previos a la aparición de la menstruación (3).

Sin embargo, la denominación como "síndrome" presupone un mecanismo fisiopatológico concreto y definido, una documentación precisa de su clínica y un tratamiento específico con una alta tasa de éxitos. Del mismo modo, los síndromes se constituyen, por lo general, por un conjunto más o menos delimitado y constante de signos y síntomas, siempre similar. De todo ello, se deriva que la denominación como "*síndrome premenstrual*" resulta algo inadecuada, habiendo sido propuestas otras como "*estados o cambios premenstruales*" que, a juicio de los autores, no recalcan la naturaleza patológica de las mismas, por lo cual podrían ser propuestas otras, como "*alteraciones premenstruales*" o "*trastorno premenstrual*", "*patología premenstrual*" o "*cuadro clínico premenstrual*". Sin embargo, dada la amplia difusión del término "*síndrome premenstrual*", es el que vamos a adoptar para referirnos a esta entidad en el presente texto.

- Cabe destacar también que, debido a la heterogeneidad signo-sintomatológica, algunos autores han abordado la clasificación del SPM, definiendo subgrupos en función de la sintomatología y signología presente, debiéndose hablar entonces de "los SPM" en lugar de "el SPM" (8).

- Para algunos autores, la denominación más correcta es la de "trastorno disfórico premenstrual, o de la fase lútea tardía" (TDP). Sin embargo, la mayor parte de los mismos subrayan que dicho término debe reservarse para cuando los síntomas dominantes son los conductuales, como se comenta en el apartado de diagnóstico de este texto (5,6,9-15).

En criterio de los autores y siguiendo las directrices de la *American Psychiatric Association*, la denominación de SPM puede responder a cuadros de diferente intensidad y que, en caso de ser incapacitante, constituye el citado trastorno disfórico premenstrual o de la fase lútea tardía (3-8% de los casos). Este trastorno queda incluido, pues, en el concepto previo de "síndrome premenstrual", y se refiere a un subgrupo mejor diferenciado en el que predomina la sintomatología afectiva. Se trata de un trastorno de naturaleza disfórica, en el que al menos uno de los síntomas ha de referirse al estado de ánimo, con o sin sintomatología física asociada, además de presentarse con la suficiente gravedad como para interferir en el desempeño de las funciones social, familiar y/o laboral (14).

Se trata de una alteración severa y crónica que requiere de un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado (15). Sus criterios diagnósticos se recogen en el apartado de "diagnóstico del SPM" de este documento.

- Si complicada resulta la elección de un término adecuado a la naturaleza de este estado, no menos difícil es la elección de una definición adecuada, puesto que, dada la variabilidad inter e incluso intraindividual del cuadro, las definiciones enunciadas tienden a ser algo simplistas o vagas y aquellas que incorporan criterios complementarios tienden a limitar el campo (15).

De manera más o menos sencilla, puede decirse que el *síndrome premenstrual* (1) es realmente una exageración de las alteraciones psíquicas, emocionales, hormonales, metabólicas y electrolíticas, propias de la fase lútea (6, 15).

Los signos, síntomas o ambos han de aparecer en una mujer menstruante, de forma cíclica, espontánea, con patrón de fase luteínica, sin que sea condición indispensable intensidad y modo constantes en cada uno de los ciclos, pero sí se exige por parte de la mayoría de los autores la confirmación prospectiva de los síntomas durante al menos dos ciclos consecutivos antes de hacer el diagnóstico definitivo (17).

- Es importante destacar que la definición presupone la presencia de función ovárica normal, de modo que las alteraciones cíclicas presentes en algunas de las usuarias de contracepción hormonal han de ser catalogadas como efecto adverso farmacológico y no como SPM (17).

- Para algunos autores, los síntomas no deben ser exacerbación de otro trastorno añadido o subyacente, para lo que resulta de ayuda confirmar el diagnóstico mediante la recogida diaria de síntomas de manera reiterada (14). Para un número mayor de ellos, la intensificación de síntomas preexistentes también es compatible con la definición de SPM (18,19). Sin embargo, esta presencia previa siempre obligará a excluir otras patologías. Este aspecto se discute con posterioridad en este documento.

- La limitación temporal en la aparición de los síntomas es imprecisa, dado que el término "premenstrual" hace referencia tan sólo, etimológicamente, a la presencia de los mismos "antes de" la menstruación, pero no es cuantificado con qué antelación ha de presentarse la esfera sintomática para poder considerarse constitutiva de SPM, arrojando cada grupo de trabajo diferentes cifras para el periodo de comienzo de los síntomas.

- También es cierto, como recogen otros autores, que gran parte de los síntomas no desaparecen al comienzo de la menstruación, sino que permanece durante todo el periodo menstrual o parte del mismo; por esta razón algunos autores prefieren hablar de *síntomas perimenstruales* en lugar de premenstruales (7).

- También es deseable, a juicio de los autores, destacar que la inmensa mayoría de las mujeres presentan, de manera aislada, algunos de los síntomas o signos típicos del SPM que, como se ha citado anteriormente, sobrepasan la centena, sin que por ello puedan ser diagnosticadas del mismo. Estos síntomas premenstruales, si bien probablemente comparten etiología con el SPM, han de ser diferenciados del mismo. Como criterios clave a este respecto, podrían establecerse:

- La interferencia, al menos leve, en la actividad vital diaria de la paciente, en consonancia con De la Gándara (13) y Endicott (20).

- La presencia de una constelación de síntomas o signos y no de uno aislado, en consonancia con la definición de Mortola -"la denominación de síndrome premenstrual debiera aplicarse sólo a mujeres en quienes se presenta al menos uno de los síntomas conductuales y otro de los somáticos, de manera repetida, y suponiendo una disfunción, bien social, o bien laboral, durante la fase lútea del ciclo de la mujer (21)-.

La asociación de varios de aquellos síntomas, cuando no altera sensiblemente la calidad de vida de la paciente, es decir, cuando no es causa de estrés, no constituye patología, cabiendo decir que no constituye sino "la variante fisiológica" del SPM, y es vivida como tal por la mujer.

- A este respecto, cabe matizar una cuestión, y es la no implicación mutua entre los conceptos de síndrome premenstrual y dismenorrea (21, 22). Esta suele acompañar al SPM y comparte sus consecuencias, por lo que la paciente que aqueja dismenorrea ha de ser sometida a una anamnesis exhaustiva para descartar la presencia del citado cuadro, pero sin embargo, no lo constituye per se, ya que se trata de una entidad diferenciada que ha sido tradicionalmente excluida de la definición de SPM (17).

**A modo de resumen, se podría definir el SPM, por tanto, como un trastorno recurrente o cíclico que consiste en un conjunto de síntomas y signos físicos, psicoemocionales y cognitivo-conductuales, de suficiente intensidad como para alterar, al menos levemente, la actividad vital de la mujer y que se presentan o se exacerban regularmente hasta tres semanas antes de la menstruación, es decir, en la fase lútea o segunda fase del ciclo menstrual. Esta sintomatología ha de presentar alivio significativo o desaparición poco después de iniciarse la menstruación o en los primeros dos o tres días de la fase postmenstrual y no debe existir otra causa que la justifique (13,18,23).**

### Datos epidemiológicos

#### A. Prevalencia

Resulta bastante sencillo comprender, una vez expuesto el apartado anterior, cómo, sobre la base de la disparidad conceptual, y los variables criterios diagnósticos, tampoco sea factible determinar de manera concreta y unívoca la prevalencia del SPM.

- Sobre la base de criterios estrictos de diagnóstico, la prevalencia de este síndrome se estima en el 2,5 al 5% o hasta el 10% de las mujeres en edad reproductiva, sin diferencias raciales o étnicas (18,21,23). Sin embargo, en su forma más leve -experimentación de algunos síntomas característicos de duración de unos pocos días precediendo a la menstruación-, se observa hasta en un 90% de las mujeres con ciclos ovulatorios (16,21), aunque en la mayor parte de las mismas no sea motivo de consulta. Es por ello que su prevalencia en las diferentes series es tan variable.



- Sin embargo, cuando otros autores recogen sólo la prevalencia del SPM catalogable de moderado o grave, encuentran que ésta, obtenida sobre la base de criterios objetivos, oscila entre el 8% y el 32%, con lo cual existen otros factores independientes de la mera definición del SPM. La variabilidad en la cifras se debe, por tanto, también a la metodología empleada (23).

**En opinión de los autores, y con las inevitables limitaciones establecidas por el amplio abanico de definiciones, de criterios diagnósticos, de metodología en la recogida de los síntomas y signos propios de SPM, y otras variables poblacionales, que hacen imposible estimar la prevalencia media a nivel mundial dada la heterogeneidad muestral, puede decirse las prevalencias más bajas arrojadas por los diferentes estudios harían referencia realmente al denominado TDP, explicado en el apartado de precisiones conceptuales y claramente definido por sus criterios diagnósticos validados.** Sin embargo, según el trabajo de revisión de Halbreich (2003), la evaluación de datos recientemente publicados indica que la prevalencia de TDP o SPM grave podría ser superior que la estimada ajustándose a los criterios DSM-IV (28) (Tabla II).

**Para estimar de manera correcta la prevalencia real del SPM en el resto de las pacientes que no sufren TDP, probablemente no haya de hablarse, en opinión de los autores, de SPM en sentido genérico, sino referirse específicamente a subgrupos de diferentes intensidades clínicas (15), que son recogidas de manera amplia en el apartado de diagnóstico de este mismo texto. Falta, sin embargo, homogeneizar criterios entre los diferentes grupos sobre qué síntomas y en qué intensidades resultarían definitorios de cada subgrupo.**

Restaría referirse a aquellas mujeres que experimentan síntomas adversos leves en relación con el ciclo menstrual. Según la mayoría de estudios epidemiológicos, hasta un 80% o superior de mujeres en edad reproductiva experimenta uno o varios de estos síntomas que suelen sobrellevarse de forma no disruptiva (5,18,24-26). Los trabajos sobre estas modificaciones son muy escasos, relativamente recientes y no siempre generalizables a la población española, sobre la cual aparecen pocos trabajos en la literatura especializada (18).

**A criterio de los autores, la diferencia de este grupo con respecto a aquellas etiquetables de SPM leve es, si existiese, muy sutil, y ha de basarse en las repercusiones en la actividad vital diaria, como se detalló en el apartado de "precisiones conceptuales".**

## ***B. Variables epidemiológicas***

Como no podría ser de otra manera, dada la disparidad conceptual, diagnóstica y en lo que a prevalencia se refiere, los datos de que disponemos sobre variables epidemiológicas son también diferentes, y, en algunos casos, contradictorios (Tabla III).

### ***1. Factores etarios***

Probablemente, uno de los factores más estudiados dentro de la epidemiología del SPM sea su relación con la edad.

Gran parte de los autores han señalado tradicionalmente que puede iniciarse a cualquier edad de la vida reproductiva, aunque es más frecuente (12) su comienzo al final de la segunda década y mediados de la tercera (6), encontrándose la máxima incidencia de aparición entre la tercera y la

TABLA II

Estudios seleccionados sobre la prevalencia de TDP o SPM

Autor	Año	N	% de mujeres con algún síntoma	% de mujeres con síntomas graves
Bickers y Woods	1951	1500	36	
Morton	1953	249	51	
Kessel Y Coppen	1963	500	25	
Herschberg	1966	5000	32	
Clare	1977	521	75	
Taylor	1979	500	40	
Fundación para la salud	1979	2501	77	
Woods	1982	179	> 30	8
Encuesta Ifres-Gynobs	1984	629	66	
Andersch	1986	1083	92	2-3
Johnson	1988	730	87	3,2
Rivera - Tovar	1990	217		4,6
Ramcharan	1992	2650		2 - 7,3
Merikangas	1993	82		11-20
De la Gándara	1996	275	65	10-30,5
Gehlert	1997	117		1-7,1
Campbell	1997	366	33	11
Singh	1998	1052	58	
Camarero	1999	34	85	21
Hylan	1999	1045		23-31
Sveindóttir	2000	83		2-6
Spitzer	2000	3000		19
Robinson	2000	1022		4,9-16,2
Angst	2001	299		8,1
Steiner	2002	508		5,1-20,7
Cohen	2002	513		6,4
Chawla	2002	1194		4,7-12,6
Wittchen		2002	1091	5,3-18,6
García Laborda	2002	292	> 24	

Modificado de Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, Kahn LS. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD).

Psychoneuroendocrinology 2003;28 Suppl 3:1-23 y de Canelo MJ. Síndrome Premenstrual: Un problema para la mujer actual. Editores médicos, S.A. y Gineladius. 2003

**TABLA III**  
Variables epidemiológicas asociadas al SPM

Factores laborales	Influencia	Sanders (1983) Coppen y Kessel (1963) Estudios profesionales: Marvan (1998) Trabajos nocturnos: Tottedell (1995)
	No influencia	Van Keep y Lehert (1981)
Factores económicos	No relación	Van Keep y Lehert (1981)
	Nivel bajo	Shersshah (1991)
	Nivel alto	Gise <i>et al</i> (1990)
Factores sociales	Estado civil	Influencia Sanders (1983) y Coppen y Kessel (1963)
		No influencia Van Keep y Lehert
	Diferencias interculturales	Richardson (1995)
	Universalidad de los síntomas	Monagle (1993) y Gold (1994) Janiger (1973) Van Keep y Lehert (1981)
	Disminución de los síntomas con la edad	Schnurr Sternfeld (2002) Freeman (1995) Futterman, Jones, Miccio-Fonseca y Quigley (1988)
	No se modifican con la edad	Coppen y Kessel (1963) Metcalq (1992) Bruce y Goudsmit (1988)
Factores etarios	Incremento de los síntomas con la edad	Lloyd (1963) Bergsjo, Vellar Jensen (1975) Dalton (1982), Hardgrove y Abraham (1982), Moos (1968) Osofsky (1988) De la Gándara (1995)

quinta (2,9). De esta forma, la probabilidad de padecer SPM aumentaría con la edad, y así, Lloyd formula la denominación de "síndrome de los treinta". De este modo, los trastornos relacionados con la menstruación resultan dominantes hasta la veintena, mientras que la sintomatología premenstrual se incrementaría desde la treintena.

Sin embargo, estos estudios han infravalorado factores de confusión en estas pacientes que inician la cuarta década de la vida, como el inicio de la maternidad o el cese de la toma de contracepción hormonal, que implican desbalances en los niveles hormonales, o, las circunstancias sociolaborales. Cuando estos factores se corrigen, los hallazgos cambian. Así, el estudio de Schnurr encuentra correlación positiva del SPM con el trabajo fuera de casa y negativa con la edad. En el ya citado estudio de Sternfeld et al sobre 1194 mujeres, la gravedad de los síntomas aumentó con la comorbilidad y disminuyó con cada año de edad, de modo que los datos más recientes apuntan en este sentido (6).

Los estudios en mujeres de 40 a 50 años encuentran las prevalencias más bajas de SPM, mientras que los pocos estudios disponibles con adolescentes encuentran síntomas cuali y cuantitativamente muy parecidos a los de las mujeres de mayor edad.

**A criterio de los autores, de toda esta anarquía numérica puede deducirse que otros factores como la vivencia de su propia menstruación por parte de la paciente condicionarían más la presencia o no de SPM que la propia edad,** en consonancia con lo propuesto por Brooks-Gunn (18) y con el estudio de Sternfeld, donde la gravedad de los síntomas de correlacionó inversamente conforme era mejor la salud percibida (15).

### *2. Factores socioculturales, económicos y laborales*

Existen varios estudios que consideran los diferentes factores que pueden afectar a la prevalencia del SPM. Sin embargo, estos arrojan resultados muy variables (6, 28-30). Se recogen de manera esquemática dichos hallazgos en la tabla III.

En relación con el medio sociolaboral cabe destacar, a juicio de los autores, un factor que puede ser causa, pero también consecuencia del SPM, ejerciendo un efecto de retroalimentación positiva, y que es el estrés. Sea éste psíquico o físico, puede producir, mantener o exacerbar los trastornos premenstruales. De hecho, existen correlaciones descritas entre la aparición de situaciones vitalmente estresantes y la intensidad de los trastornos del humor premenstruales (31,33).

### *3. Condicionantes psíquicos y heredo-familiares*

Puede decirse que los datos sobre factores de riesgo e incidencia familiar son preliminares y poco concluyentes.

Algunos estudios sugieren que entre las causas predisponentes al padecimiento de SPM deben entrar en consideración los factores genéticos, siendo más frecuente en mujeres cuyas madres sufrieron el SPM y existiendo clara agregación familiar en las afectas de TDP, cifrándose la heredabilidad en un 30-40% (17).

**A juicio de los autores, y en consonancia con lo enunciado por Brooks-Gunn y Sternfeld, no sólo en el componente psico-neurológico, sino en el padecimiento del SPM en su conjunto, cobran una importancia decisiva factores de la personalidad, psique y circunstancias culturales que envuelven a la paciente (como estereotipos familiares o culturales, prejuicios respecto del ciclo menstrual, educación e información al respecto). Todos ellos condicionan la vivencia del ciclo menstrual y de sus eventos de una manera característica, incrementando o disminuyendo la probabilidad del padecimiento de SPM.** En este sentido, citar el estudio de Ruble (34), que en la década de los 70 encontraba una tasa significativamente mayor de dolor, retención hídrica y reacciones emocionales en un subgrupo

de mujeres que eran informadas, ficticiamente y con intención experimental, de que les restaban 2 días para comenzar la menstruación, en comparación con otro subgrupo al que se le notificaba, también sin base científica alguna, que restaban 10 días (17).

#### *4. Factores relacionados con el historial clínico personal*

- Algunos autores manifiestan que se observa un agravamiento del SPM tras los partos, especialmente, en caso de parto traumático (13), pero otros autores no encuentran correlación con la paridad (Woods, 1982). Parece lógico suponer, sin embargo, que a menor paridad, mayor número de ciclos menstruales, y así, mayor riesgo de padecimiento de SPM.
- El antecedente de histerectomía produce mejoría en la sintomatología propia del SPM, según numerosos autores (Backström et al 1981, Osborn y Gath 1990, Metcalf et al, y De la Gándara 1995), de lo cual puede deducirse la implicación uterina en la etiopatogenia del SPM (17).
- La práctica de ejercicio regular entre los hábitos vitales, puede, según Timonen y Procope, 1971, modular el estrés premenstrual.

### **C. Hallazgos epidemiológicos en España**

En cuanto a los datos epidemiológicos en España, que resultan de mayor interés en nuestra praxis diaria, existen cuatro grupos de investigadores principales que han llevado a cabo estudios de resultados dispares.

- El estudio de García Laborda fue diseñado para averiguar si existía o no correlación entre varios síntomas físicos del SPM y diversos factores en tres grupos distintos de mujeres atendidas en las consultas de Ginecología y Planificación Familiar de la Seguridad Social (puérperas, pacientes ginecológicas y pacientes que acuden para consejo contraceptivo).

Si bien se incluyen en el análisis pacientes tomadoras de anticoncepción hormonal oral, no se encontraron diferencias significativas en las comparaciones de varios síntomas físicos del SPM con el nivel de estudios (primarios, bachiller elemental y superior, diplomadas y licenciadas), pero sí con el trabajo no especializado (35). Tampoco se encuentran diferencias significativas en la relación entre el SPM con el estado civil, pero sí con los ingresos mensuales de la unidad familiar (más frecuente en ingresos inferiores a 100.000 pesetas) (26).

En este trabajo se estima, del mismo modo, la prevalencia de los diferentes síntomas premenstruales en nuestro medio (Tabla IV).

- El estudio de Camarero fue diseñado para valorar la incidencia de síntomas de TDP definido según los criterios propuestos en el DSM-IV en dos muestras de población y establecer correlaciones con diferentes factores.

La prevalencia encontrada se aproximó al 21%, muy elevada respecto a la mencionada en la literatura, que oscila entre un 2 y un 10%. Probablemente este hallazgo fuera debido, según autocritica de los propios autores, a una mayor predisposición a participar en la encuesta por parte de aquellas mujeres afectadas por síntomas premenstruales (sesgo de respuesta). El 85,3% de las encuestas afirmó tener síntomas premenstruales, siendo también este porcentaje mayor al encontrado en otros trabajos, probablemente por la misma causa anterior.

TABLA IV

Prevalencia de diferentes subgrupos de síntomas premenstruales en nuestro medio

SÍNTOMAS PREMENSTRUALES			
	Grupo 1°	Grupo 2°	Grupo 3°
Mamarios	22,973%	21,212%	23,602%
Neurovegetativos	23,986%	32,323%	22,671%
Mioarticulares	16,892%	11,111%	15,528%
Piel y mucosas	14,189%	12,121%	13,665%
Digestivos	21,959%	23,232%	24,534%

Grupo 1°: Control de natalidad. Grupo 2°: Puérperas. Grupo 3°: Ginecológicas.  
 Tomado de: *García Laborda M. Influencia cultural y laboral en varios síntomas físicos del Síndrome Premenstrual. Toko- Gin Pract 2002; 61: 80-84*

La asociación encontrada entre la creencia en la existencia del síndrome y el cese de los síntomas con la menstruación y entre la existencia de antecedentes familiares y la interferencia en las actividades habituales podría interpretarse como un dato que apoyaría la influencia de factores culturales en la base del trastorno, o incluso como un dato acerca de un cierto factor de heredabilidad del síndrome (6).

- Landa y Ruiz de Adana (1995), en Barcelona, no encontraron asociación entre el SPM y la situación cultural y socioeconómica (10).
- De la Gándara realiza en Burgos un correcto estudio epidemiológico en el que, al igual que en el estudio de García Laborda, también observa aumentos significativos en mujeres que realizan trabajos menos cualificados, y manifiestan que del 3 al 10% de las mujeres tienen síntomas que interfieren con su trabajo o vida social, 65% presenta al menos un síntoma mensualmente y hasta el 28,6% podría cumplir criterios de TDP (13). No se constatan relaciones significativas entre el trastorno disfórico premenstrual y el estado civil. Estos autores señalan también factores relacionados con la remisión del SPM, como los estados de anulación de los ciclos ováricos (menopausia, amenorrea, gestación, uso de anticonceptivos orales) y la histerectomía (De la Gándara, 1995) (6).

**En resumen, sin poder estimar la prevalencia exacta del SPM, debido, fundamentalmente, a problemas en la uniformidad de definiciones, criterios diagnósticos y metodología en los estudios, sí es posible aseverar que se trata de una entidad frecuente y de difusión mundial. La prevalencia de TDP es más constante entre los diferentes estudios, no rebasando el 10% en la mayor parte de aquellos (32). Pocos datos hay sobre la epidemiología española de SPM, en consonancia con una no mayor cantidad de datos a nivel mundial, que son, asimismo, dispares, tanto en lo referente a factores etarios, socioeconómicos, culturales, laborales, psíquicos, heredo-familiares y clínicos de las pacientes.**

### 3. Impacto sobre la calidad de vida

La Organización Mundial de la Salud (37) define el concepto de calidad de vida como la percepción que el individuo, en este caso la mujer, tiene de su situación en la vida, dentro del contexto cultural y de valores en el que vive, y en relación con sus objetivos, expectativas e intereses.

Que el SPM afecta a la calidad de vida de la mujer parece algo evidente ya que los síntomas y las molestias asociadas al mismo se asocian con tres componentes principales:

- Factores biológicos, derivados de la modificación en los niveles estrogénicos.
- Factores socioculturales determinados por el entorno de la mujer.
- Factores psicológicos, dependientes de la personalidad previa de la mujer y ampliamente citados anteriormente (38).

**El SPM repercutiría, de este modo, en la mujer como ente bio-psico-social, alterando su bienestar en estos tres niveles, cuyo estado es constitutivo de una buena o mala calidad de vida.**

Gran parte de los autores que han estudiado sobre el SPM subrayan en su definición que los síntomas de éste interfieren en el desarrollo de la actividad normal y/o deterioran las relaciones interpersonales durante su padecimiento (21).

Pero si se tiene en cuenta que hasta un 75% de las mujeres en edad reproductiva sufren SPM, cuyos síntomas aparecen de 7 a 10 días antes de la menstruación y disminuyen con la llegada del periodo, dada la cronología del mismo, podemos subrayar, como Carmen Menéndez, que este trastorno afecta, por tanto, a la mayoría de las mujeres durante una tercera parte del tiempo de su vida fértil, al menos de manera leve, lo cual dota de una magnitud difícilmente igualable a las posibles repercusiones sobre la calidad de vida que presenta esta patología y, en consonancia con ello, las consecuencias sociales, económicas, laborales y sanitarias.

Como ya recogiera el propio Frank en su primera descripción, refiriéndose a las pacientes aquejadas de SPM: "Su sufrimiento personal es intenso y se manifiesta en acciones precipitadas y algunas veces censurables. No sólo notan su propio sufrimiento, sino que también se sienten culpables frente a sus esposos y familias, porque saben bien que sus actitudes y reacciones son difíciles de soportar. Una hora o dos después del inicio del sangrado menstrual, la tensión física y mental se alivia y desaparece" (1).

Sin embargo y pese a la alta prevalencia de este cuadro, los informes acerca de puntajes de calidad de vida individual en mujeres con síndrome premenstrual se han enfocado generalmente en la evaluación de las respuestas al tratamiento, lo cual permite sólo una limitada comprensión de la influencia global de este síndrome sobre las medidas sanitarias y no tanto sobre el impacto sobre la calidad de vida per se (23).

Sí se poseen datos aislados que informan de aspectos concretos, como que el SPM causa un incremento importante en los ingresos psiquiátricos, accidentes y tentativas autolíticas durante la fase premenstrual o que probablemente, la distimia y la migraña asociadas al SPM sean los síntomas que originen mayor menoscabo de la calidad de vida (17).

Prácticamente en la revisión bibliográfica internacional sólo se encuentra a este respecto un reciente estudio (Borenstein et al, 2003), que presentó como propósito explorar la carga de enfermedad

asociada con el síndrome premenstrual, examinar la calidad de vida vinculada con la salud, la utilización de recursos sanitarios y el impacto ocupacional entre mujeres adultas que padeciesen síndrome premenstrual moderado a grave, en comparación con un grupo control.

Las diferencias observadas en cuanto a la calidad de vida vinculada con la salud fueron más pronunciadas entre las 47 mujeres (10,8%) que reunían criterios de síndrome premenstrual en dos ciclos, en comparación con aquellas sin síndrome premenstrual, respecto de los puntajes físicos del *Medical Outcomes Study Short Form 36* (SF-36) y mentales. Las mujeres con criterios de síndrome premenstrual tenían más frecuentemente puntajes por encima del valor de corte de 4 en la escala *Epidemiological Studies-Depression Scale* (CES-D 10) ( $p < 0,001$ ) (24).

**Por otra parte, a juicio de los autores, no sólo las pacientes con SPM moderado a grave, como las reclutadas en el estudio anterior, sino incluso aquellas que lo padecen en grado leve pueden verse afectadas en su calidad de vida global, o al menos en determinados aspectos de la misma. Como ya se ha citado, es precisamente esta vivencia subjetiva de deterioro en la calidad de vida por parte de la paciente lo que establecería el diagnóstico diferencial entre SPM leve y síntomas premenstruales aislados "fisiológicos". Sin embargo, una vez más, la diferenciación entre ambos resulta algo artificial, y así Marvan y Martínez manifiestan que aún en mujeres sin ser diagnosticadas de SPM, existen síntomas premenstruales aparentemente imperceptibles que afectan algunos aspectos de sus vidas diarias como la comunicación matrimonial (30).**

#### 4. Consideraciones socioeconómicas

Si, como se ha citado, El SPM afecta significativamente la calidad de vida, de esto se deriva indefectiblemente que aumente el uso de recursos sanitarios y disminuya la productividad laboral, pero, en el mismo sentido, deteriore también las relaciones sociales y familiares (24).

Como ya se ha citado, el diagnóstico de SPM requiere analizar no sólo la gravedad de los síntomas, sino su repercusión personal, familiar y socio-laboral, lo cual, en ocasiones, resulta harto complejo. Aunque no existen criterios estándar, Mortola (22) propone usar unos criterios objetivos basados en términos socioeconómicos, disfunción identificable en las relaciones de la pareja, cuidado de los hijos, aislamiento social, dificultades o problemas legales, ideas suicidas, o en la búsqueda de atención médica para un síntoma somático (17).

Pese a la alta prevalencia de este síndrome y la plétora de modalidades terapéuticas disponibles, existe poca información publicada que describa el impacto sanitario y económico de este trastorno. Algunos estudios que abordaron este aspecto hallaron una asociación entre síntomas premenstruales, utilización de recursos sanitarios y menor rendimiento laboral. Pese a que estos hallazgos avalan la significativa repercusión económica del síndrome premenstrual, se apoyaron en evaluaciones de síntomas, desempeño laboral y utilización de recursos sanitarios que fueron retrospectivas (39,40).

En el ya citado estudio de Borenstein et al (2003), los casos de síndrome premenstrual mostraron casi 9 veces más probabilidades de presentar trastornos laborales por una semana completa al mes, con reducción de la productividad e interferencia con sus relaciones interpersonales y hábitos, en comparación con las mujeres sin síndrome premenstrual (OR = 8,8) (24). Los resultados más relevantes de este estudio se recogen en la Tabla V.



En datos económicos, en el año 2002, se estimó en EE.UU que las bajas laborales asociadas con la menstruación acarrearán un costo de una media de 1692 dólares por mujer. Sin embargo, como se reseña en la Tabla VI, han de tenerse en cuenta los gastos derivados del absentismo e ineficiencia laboral (6)- que suponen los gastos indirectos derivados del problema- pero también considerar los gastos directos, como multitud de consultas médicas multidisciplinarias, empleo de recursos diagnósticos y terapéuticos, atención en servicios de Urgencias e ingresos hospitalarios. Al parecer, el descenso en la productividad justifica la mayor parte de las pérdidas económicas asociadas, al menos, al TDP (17).

TABLA V

Absentismo, productividad reducida y deterioro en casos y controles de SPM

Variable	Casos (n=125)	Controles (n=311)	OR (IC 95%)
Más de 7 días al mes con deterioro	114 <b>91,2%</b>	167 <b>54%</b>	8,8 (4,4-18,1) p<0,001
2 ó más días de trabajo perdidos al mes por razones de salud	39 <b>32,2%</b>	50 <b>16,1%</b>	2,4 (1,4-4,0) p<0,001
5 ó más días de trabajo mensuales con productividad reducida	99 <b>82,5%</b>	149 <b>49,7%</b>	4,8 (2,8-8,4) p<0,001

Modificado de Borenstein JE, Dean BB, Endicott J, y colaboradores. Health and Economic Impact of the Pre-menstrual syndrome. *The Journal of Reproductive Medicine* 2003; 48(7):515-524

TABLA VI

Impacto económico del SPM

- Gastos directos:
  - Consultas médicas multidisciplinarias
  - Empleo de recursos diagnósticos
  - Gastos terapéuticos
  - Atención en servicios de urgencias
  - Ingresos hospitalarios
- Gastos indirectos:
  - Absentismo laboral
  - Ineficiencia laboral

En datos de nuestro país también parece reafirmarse la dimensión de este síndrome: la estadística arrojada por Doval revela que "trastornos como la dismenorrea o el síndrome premenstrual causan, sólo en España, entre 63 y 97 días de baja laboral anual, suponiendo por tanto un serio problema cuyas repercusiones no son sólo físicas sino que también afectan al entorno social y laboral de la mujer".

En el mismo sentido, Díez Tejedor subraya que "el tratamiento farmacológico de la migraña premenstrual supone un gasto anual de más de 180 millones de euros, además de las pérdidas económicas relacionadas con las bajas laborales" (17).

**En resumen, existen estudios que permiten comprobar que el síndrome premenstrual se asocia con una reducción significativa de la calidad de vida vinculada con la salud y de la productividad laboral, con aumento de la utilización de recursos sanitarios. De este modo, puede considerarse el SPM como un problema de salud pública, dado que cumple algunos de los requisitos enunciados por Frank para constituirlo (afectar a un gran número de personas, ser de larga evolución, presentar un tratamiento costoso, suponer consecuencias invalidantes) (17).**

**Un diagnóstico precoz y un tratamiento individualizado y certero serán necesarios no sólo para mejorar la calidad de vida de la paciente afecta del síndrome, sino para reducir el "costo social" asociado al mismo.**

### Bibliografía

1. Frank RT. The hormonal causes of premenstrual tension. Arch Neurol Psychiatry 1931;26:1051-7.
2. López Romero A, De Miguel Sánchez C. Una paciente con un síndrome premenstrual. Med Integr 1996;28:9-13.
3. O'Dowd M, Philipp E. Historia de la ginecología y obstetricia. Barcelona: Edika Med; 1998.
4. Moos RH. Typology of menstrual cycle symptoms. Am J Obstet Gynecol 1969; 103:390-402.
5. Otero Camprubí A. Síndrome disfórico premenstrual. Psiquiatría y Atención Primaria, Abril 2001.
6. Camarero M, Godrid M, García MA, Martínez J. Trastorno disfórico premenstrual: Estudio epidemiológico descriptivo, 1999.
7. Protocolo de actuación en el SPM. Material de documentación publicado en correofarmacéutico.com el 05/07/2004.
8. Tamborini A, Taurelle R. Syndromes prémenstruels. Encycl. Méd. Chir. (paris- France), Gynécologie 161-C10, 13p, 1994.
9. Ugarriza DN, Klingner S, O'Brien S. Premenstrual syndrome: diagnosis and intervention. Nurse Pract 1998; (9):40-45. 49-52.
10. Landa Goñi J, Ruiz de Adana R. Alteraciones Ginecológicas. En: Martín Zurro A, Cano Pérez JF. Atención Primaria: Conceptos, organización y práctica clínica. 3ª ed. Barcelona: Mosby/ Doyma Libros SA; 1995. p. 884-5.

11. Gastó C, Pintor L. Enfermedades orgánicas que inducen síntomas mentales. En: Trastornos mentales en Patología Médica. Madrid: Grupo Aula Médica SA; 1998. p. 22-81.
12. Gold JH, Severino SK. Premenstrual Dysphorias: Myths and Realities. Ed. American Psychiatric Press, Inc., Washington, D.C., 1994.
13. De la Gándara Martín JJ, De Diego Herrero E. Trastorno disfórico premenstrual: un estudio epidemiológico. Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines 1996;24(3):111-7.
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. Fourth Edition. Washington, D.C., 1994.
15. Sternfeld B, Swindle R, Chawla A, Long S, Kennedy S. Severity of Premenstrual Symptoms in a Health Maintenance Organization Population. Obstetrics and Gynecology 2002;99(6): 1014-1024.
16. Rubinow DR, Roy-Byrne PP. Premenstrual syndromes: overview from a methodologic perspective. Am J Psychiatry 1984; 141: 163-70.
17. Ación Álvarez P. Protocolos: Síndrome premenstrual.
18. Cancelo MJ. Síndrome Premenstrual: Un problema para la mujer actual. Editores médicos, S.A. y Gineladius. 2003.
19. Borrás Sansaloni C, Pérez Pareja FJ, Palmer Poi AL. Ciclo menstrual y respuestas emocionales. Psicología Conductual 1994; 2 (1): 91-107.
20. Endicott J, Hallbreich U, Schachat S, Nee J. Premenstrual changes and afective disorders. Psychosom Med 1981; 43: 519-529.
21. Mortola JF. Premenstrual syndrome. Pathophysiologic considerations. N Engl J Med 1998;338:256-57.
22. García Laborda M. Estudio de algunos aspectos epidemiológicos de la dismenorrea. Toko-Gin Pract 2002; 61 (658): 7-10.
23. "La mujer, la regla y la píldora". IX Seminario del Equipo Daphne. Palma de Mallorca.
24. Borenstein JE, Dean BB, Endicott J, Wong J, Brown C, Dickerson V, et al. Health and economic impact of the premenstrual syndrome. The Journal of Reproductive Medicine 2003; 48(7):515-524.
25. Keyer WR. Valoración general de los síntomas premenstruales. En: Johnson SR. Clínicas Obstétricas Ginecológicas. México: Interamericana 1987;2:377-86.
26. Ader DN, Shriver CD. Ciclical mastalgia: Prevalence and impact in an outpatient breast clinic sample. J Am Coll Surg 1997;185:466-70.
27. García Laborda M. Estudio socioeconómico del síndrome premenstrual. Toko-Gin Pract 2001; 60 (657):429-433.
28. Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, Kahn LS. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). Psychoneuroendocrinology 2003;28 Suppl 3:1-23.
29. Van Keep PA, Lehert P. The premenstrual syndrome-an epidemiological and statistical exercise. En: Van Keep PA, Utian WH, eds. The premenstrual syndrome. Lancaster, England: MTP Press Limited 1981:31-42.

30. Marvan ML, Díaz-Erosa M, Montesinos A. Premenstrual syndrome in Mexican women with different levels. *J Psychol* 1998;132:517-26.
31. Totterdell P, Spelten E, Pokorski J. The effect of nightwork on psychological changes during the menstrual cycle. *J Adv Nurs* 1995;21:996-1005.
32. Morgan M, Rapkin AJ, D'Elia L, Reading A, Goldman L. Cognitive functioning in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1996;88(6):961-6.
33. Grady-Weliky TA. Clinical practice. Premenstrual dysphoric disorder. *N Engl J Med* 2003;348(5):433-8.
34. Ruble DN. Premenstrual symptoms: A reinterpretation. *Science* 1977; 197:291-292.
35. García Laborda M. Influencia de la dismenorrea, las relaciones sexuales y los anticonceptivos orales en el síndrome premenstrual. *Toko-Gin Pract* 2002;61(659): 75-79.
36. García Laborda M. Influencia cultural y laboral en varios síntomas físicos del síndrome premenstrual. *Toko-Gin Pract* 2002; 61(659): 80-84.
37. Organización Mundial de la Salud. Quality of life assessment. International perspectives. Berlin. Springer Velag. 1994.
38. Ferrer Barriendos J. Concepto de calidad de vida. Evaluación del climaterio. Editorial Garsi. 1999.
39. Robinson RL, Swindle RW. Premenstrual symptom severity: impact on social functioning and treatment-seeking behaviors. *J Womens Health Gen Based Med* 2000;9(7):757-68.
40. Hylan TR, Sundell K, Judge R. The impact of premenstrual symptomatology on functioning and treatment-seeking behavior: experience from the United States, United Kingdom and France. *J Womens Health Gen Based Med* 1999;8:1043-1052.

## II. ETIOLOGÍA Y BASES FISIOPATOLÓGICAS DEL SÍNDROME PREMENSTRUAL

Sobre la etiología del SPM, podemos aseverar que no hay una única causa identificable. Se han propuesto varios factores etiológicos, pero en el transcurso de más de 50 años de investigación, no se ha logrado formular una hipótesis unificadora para la fisiopatología del SPM.

Se han postulado múltiples factores que podrían vincularse al SPM (hormonales o endocrinos, neuronales o del Sistema Nervioso Central (SNC)), estrés y rasgos de personalidad, genéticos o hereditarios e incluso nutricionales.

Como mecanismos fisiopatológicos se han barajado modificaciones hormonales ováricas, endocrinas y neuronales:

- Bajos niveles de progesterona
- Altos niveles de estrógenos / descenso de estrógenos
- Cambios del cociente estrógeno / progesterona
- Aumento de la actividad renina / angiotensina / aldosterona
- Aumento de la actividad suprarrenal
- Descenso de endorfinas endógenas
- Modificaciones de la respuesta a las prostaglandinas
- Secreción excesiva de prolactina
- Déficit de vitaminas (calcio y magnesio y vitamina B6)

### 1. Factores hormonales ováricos

Las modificaciones hormonales ováricas se empezaron a estudiar debido a que se observó que la presencia de los síntomas se asociaba con la segunda mitad del ciclo menstrual y que desaparecían con la menstruación. Esto parecía indicar una relación con la actividad del cuerpo lúteo. Se ha postulado que las variaciones postmenstrual, periovulatoria y premenstrual de estrógenos, progesterona y alopregnenolona se relacionaban con el SPM. A estas modificaciones se añadía la necesidad de ovulación y de formación de cuerpo lúteo para que se produjera el cuadro.

También se observó que las mujeres que reciben terapia hormonal sustitutiva (THS) secuencial podrían presentar sintomatología similar a la del SPM en las fases finales del tratamiento, sintomatología que se agrava si se elevan las dosis de estrógenos, pero no así al aumentar las dosis de progesterona (1). Por otro lado se observó que el SPM no se produce en mujeres ovariectomizadas o con ausencia de ovulación provocada por análogos de la GNRH o danazol (2). Cuando la supresión de la ovulación se hace con anovuladores orales se observan diferencias según el tipo de preparado utilizado (monofásico, bifásico o trifásico) e incluso con el tipo de gestágeno utilizado. Así, posiblemente algunos progestágenos muestren un efecto positivo y otros negativo (3).

De todas formas, no se ha observado en la mayoría de los estudios ninguna anomalía en los niveles séricos de estrógenos y progesterona en mujeres con SPM, sin ninguna diferencia entre ellas y mujeres sin síndrome. Lo que sí se ha demostrado es que las mujeres afectadas presentan un modelo pulsátil de frecuencia alta y amplitud baja de progesterona que se relaciona temporalmente con la secreción del LH. Esto mismo se ha observado con la secreción de LH (4) en fase premenstrual de mujeres con SPM, lo cual no se observa en mujeres control. También se ha observado que fluctuaciones altas en la progesterona y, en menor grado, de estrógeno y sobre todo, la fluctuación a ritmos diferentes, se correlacionan significativamente con la gravedad de los síntomas.

**A modo de resumen, cabe decir que los niveles elevados de hormonas gonadales y sus fluctuaciones pueden no ser la única causa de SPM pero sí pueden determinar una sintomatología más grave en mujeres más sensibles (5) y que la respuesta anómala a niveles hormonales normales de esteroides ováricos es característica del SPM.** Un aspecto importante a tener en cuenta es que existe un tiempo desde que se producen los cambios hormonales hasta que se manifiesta la sintomatología -un intervalo de 4-6 días-; de ahí que el tratamiento en fase lútea tardía no resulte eficaz y se necesite instaurar tratamiento desde fase lútea temprana.

## 2. Interacciones entre las hormonas gonadales y otros sistemas

Las hormonas gonadales interactúan con otros sistemas como el SNC, cardiovascular y otros sistemas reguladores. Por lo tanto, es de esperar que las fluctuaciones relacionadas con la menstruación puedan provocar modificaciones en la actividad de otros sistemas que puedan justificar la cohorte de síntomas del SPM.

### A. Teoría de la retención de líquidos

Se han relacionado los cambios hormonales con modificaciones en el metabolismo hidrosalino y la consecuente retención hídrica manifestada por las mujeres afectas de SPM.

Los estrógenos estimulan el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) induciendo la síntesis de angiotensina en el hígado; por eso los estrógenos y con una relación dosis-efecto clara, favorecen la retención hídrica. La progesterona tiene una acción natiurética por competir con la aldosterona a nivel de receptor, esta acción puede reducir la acción de retención hídrica de los estrógenos (6). Sin embargo, este efecto antiminerocorticoide no lo poseen la mayoría de los progestágenos sintéticos (sólo la drospirinona ha demostrado esta acción).

De este modo, la base fisiológica sería que el descenso brusco de la progesterona antes de la menstruación favorecería la retención hidrosalina inducida por los estrógenos. De todas formas, se ha observado que la cantidad total de sodio y agua no se modifica sustancialmente, dado que no hay incremento real del peso corporal, sino que el edema es producido fundamentalmente por extravasación de líquidos al espacio extravascular. Tampoco se ha conseguido demostrar diferencias significativas de los niveles séricos de aldosterona entre mujeres con SPM y controles asintomáticos (7).

### B. Interacción entre hormonas gonadales y procesos neurológicos

El SNC es un órgano diana de los esteroides sexuales y presenta receptores hormonales específicos. Existen receptores a la progesterona en el sistema límbico, muy relacionados con la respuesta emocional; no obstante el nexo de unión más plausible entre hormonas ováricas y SNC sería a través de una acción moduladora sobre los diferentes sistemas de neurotransmisores (catecolaminas,

endorfinas, dopamina, gaba y serotonina) (8), todos ellos implicados en la regulación de las funciones del humor, cognitivas y del comportamiento.

Teóricamente el estrógeno tendría una acción de excitabilidad neural y la progesterona podría tener un efecto inhibitor en la mayoría de la actividad neuronal. Los metabolitos y los precursores de la progesterona merecen mención especial por sus propiedades neuroactivas; el principal metabolito con acciones neuroactivas es la alopregnenolona.

### **1. Interacciones con opioides endógenos**

La actividad de estos compuestos en el cerebro se encuentra incrementada tanto por los estrógenos como por la progesterona y dicha actividad aumenta a lo largo del ciclo. Se ha propuesto que en la fase lútea final se produce un descenso brusco que provoca supresión opiácea. También se han observado niveles más bajos de  $\beta$ -endorfinas premenstrualmente en mujeres afectadas de SPM que en controles, pero otros estudios presentan resultados contradictorios (9).

Tras la administración de naloxona, un antagonista de opiáceos, se ha apreciado agravación de SPM y la inducción de síntomas en voluntarias normales.

No obstante, queda por confirmar que los niveles plasmáticos que analizamos reflejan la situación real a nivel de SNC.

### **2. Interacciones con el GABA**

El ácido gammaaminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitor cerebral. A nivel de su receptor actúan las benzodiazepinas y los barbitúricos dando lugar a sus efectos sedativos. El metabolito de la progesterona, alopregnenolona, se fija con gran afinidad al receptor del GABA-A e incrementa su sensibilidad al GABA, determinando sedación. El sistema GABA ha estado implicado en síntomas relacionados con la menstruación, tales como la ansiedad, irritabilidad y agravamiento premenstrual de la epilepsia.

Los niveles de alopregnenolona están altamente correlacionados con niveles de progesterona durante el ciclo menstrual y fluctuaciones en estos niveles hormonales pueden dar lugar a cambios en la sensibilidad de GABA-A. Se han observado niveles bajos de alopregnenolona en la fase lútea de mujeres con SPM comparando con pacientes control. Así mismo, se han visto niveles bajos plasmáticos de GABA en fase lútea tardía de las mujeres con SPM y no en controles (10,11).

Estudios de espectroscopia de resonancia magnética de protones han permitido medir niveles de GABA cortical y se han observado diferencias significativas entre mujeres con SPM disfórico y controles en fase lútea tardía, encontrándose niveles más bajos en las mujeres afectas.

### **3. Interacciones con las catecolaminas**

Se ha observado en roedores que la actividad de las enzimas encargadas de la degradación de las catecolaminas, la monoaminoxidasa (MAO) y la catecol-o-metiltransferasa, disminuyen debido a la acción del estradiol y se incrementan debido a la acción de la progesterona (8). La actividad de la MAO plaquetaria es un reflejo de la actividad MAO cerebral.

Se observó que la actividad MAO se modifica a lo largo del ciclo con un máximo durante el periodo periovulatorio y un mínimo 5-10 días después de éste.

Las implicaciones clínicas de este hallazgo en el SPM son, sin embargo, de difícil interpretación.

### **4. Interacciones con prostaglandinas cerebrales**

Se planteó que bajo la acción de estrógeno y progesterona existían fluctuaciones periódicas de los niveles de prostaglandinas cerebrales que actuarían modulando la acción de neurotransmisores (8). Sin embargo la manipulación farmacológica del metabolismo de las prostaglandinas da lugar a resultados dispares, pues se han descrito mejorías en el SPM tanto con precursores de las prostaglandinas como con inhibidores de la prostaglandín-sintetasa (12).

### **5. Interacciones con el sistema serotoninérgico**

La Serotonina o 5-Hidroxitriptamina (5-HT) parece tener un papel central en la sintomatología psíquica del SPM.

El estrógeno aumenta la respuesta postsináptica serotoninérgica y también el número de receptores serotoninérgicos y aumenta la síntesis 5-HT. Actúa como un agonista 5-HT.

La administración periódica de inyecciones de progesterona produce un aumento de la recaptación de 5-HT en varias áreas del cerebro así como un aumento del turnover de 5-HT.

La medición urinaria a lo largo del ciclo menstrual de un metabolito de la 5-HT (5 Hidroxiindolacético) muestra un máximo en la fase lútea media y un mínimo en la fase lútea tardía coincidiendo con el momento de mayor gravedad sintomática; lo mismo se observa en el nivel plaquetario de 5-HT (13). De todas formas el argumento principal de la importancia de la 5-HT en la fisiopatología del SPM deriva de la excelente respuesta terapéutica de los inhibidores de la recaptación de la serotonina (14,15). Un agudo descenso de triptófano (precursor de serotonina) agrava los síntomas de SPM disfórico.

Parece pues existir bastante consenso en el sentido de que una disregulación de la serotonina puede ser la principal causa del SPM disfórico junto a otros neurotransmisores. Agentes serotoninérgicos son eficaces al administrarlos sólo en fase lútea pero no cuando se administran sólo en fase lútea tardía.

### **3. Factores genéticos o hereditarios**

Se ha visto que los acontecimientos reproductivos a lo largo de la vida de las mujeres son similares en la mayoría de ellas, pero, sin embargo, sólo un grupo pequeño desarrolla disforia durante o en respuesta a esos acontecimientos. Se habla de una "Predisposición".

Existen varios estudios sobre gemelas y SPM. Di Raimondo en Italia en 1964, citado por Glick (16), informa acerca de un 75% de concordancia en el SPM entre ellas, no existiendo diferencias significativas entre gemelas monocigóticas (MC) y dicigóticas (DC). London (1993) (17), en un estudio de 157 pares de MC y 143 pares de DC mostró que la correlación de gemelas monocigóticas superaban a los de las dicigóticas en cada subescala de un cuestionario de SPM y, de este modo, existen varios estudios que refuerzan la mayor relación en gemelas monocigóticas.

La idea de que algunas mujeres puedan ser más sensibles a los cambios hormonales se basa en varios estudios, como, por ejemplo, que pueden desencadenarse síntomas parecidos a SPM en mujeres menopáusicas a las que se les administra terapia hormonal sustitutiva y tienen antecedentes de SPM. Asimismo, parece haber una línea de continuidad entre depresión postparto, disforia premenstrual, disforia inducida por anticonceptivos orales y depresión en perimenopausia (18).



Lo que aun no está claro es si la sensibilidad aumentada se determina genéticamente o evoluciona dinámicamente.

Se han intentado relacionar los llamados factores de vulnerabilidad medioambientales que sugieren un incremento de depresión en general (pérdida de padres prematura, educación paterna patógena, abuso sexual en la infancia, otras adversidades en la infancia, acontecimientos estresantes recientes y dificultades interpersonales) como cofactor junto con riesgos genéticos y de personalidad como explicación de la vulnerabilidad antes comentada (19).

#### **4. Otros factores**

##### **Deficiencias de vitaminas y minerales**

No ha sido identificada deficiencia nutricional sistemática alguna. Dado que la piridoxina actúa como coenzima en la biosíntesis de dopamina y serotonina se pensó que una disminución del nivel cerebral de B6 podría ser causa de algunos de los síntomas del SPM, si bien este hecho no se puede comprobar en la práctica clínica.

También se habló de posibles deficiencias de vitamina A, B, zinc, magnesio y calcio. Los datos sobre la eficacia que puedan presentar estos compuestos son insuficientes o contradictorios.

##### **Factores psicoafectivos, emocionales o psicológicos**

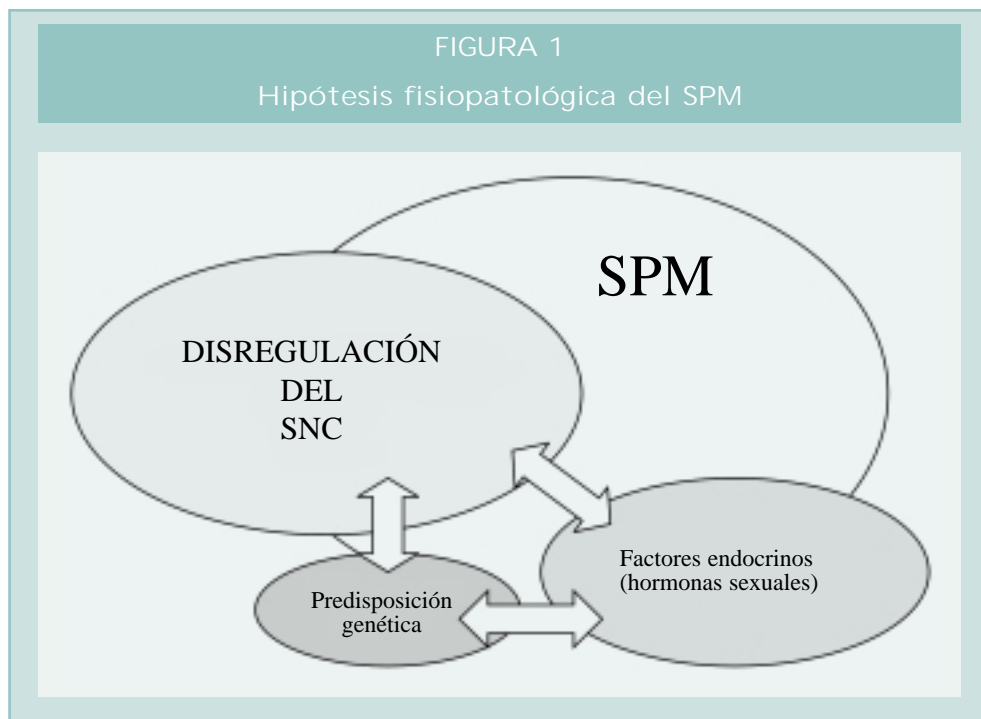
Lo más solidamente establecido a este respecto es la existencia de una mayor prevalencia de trastornos afectivos previos (20).

- Los condicionantes psíquicos cobran mayor relevancia en las pacientes afectas de TDP, donde existe mayor prevalencia de historia familiar o personal de desórdenes en el estado anímico, de depresión puerperal, o depresión mayor (que se observa hasta en el 30% de las pacientes). Así, en mujeres con TDP se observan tasas más altas de distimia, fobias, manía, obsesiones y abuso de sustancias. La interrelación entre depresión y TDP no es difícil de explicar si tenemos en cuenta que ambas parecen relacionarse con niveles inadecuados de serotonina, y que además el SPM es exacerbado con el agotamiento de triptófano, el precursor de la serotonina.

Existe también una mayor incidencia de TDP en pacientes con trastornos de ansiedad. La alopregnenolona, el ya citado metabolito de la progesterona implicado en los receptores GABA, podría explicar la relación entre síntomas de ansiedad y ciclo menstrual.

- No es de extrañar que esto ocurra en este subgrupo de pacientes concretas, dado que el TDP constituye una verdadera psicopatía, sin embargo, estos factores condicionan enormemente el componente neuropsíquico del SPM no catalogable de TDP. De hecho, en opinión de un gran número de autores, los trastornos psico-conductuales del SPM no constituirían sino la exacerbación cíclica, por fenómenos biológicos, de trastornos neuróticos subyacentes y preexistentes.

La relaciones entre las diferentes patologías psiquiátricas y el SPM o, más frecuentemente, el TDP, se exponen en el apartado de "Sintomatología Clínica".



### Anomalía en el circuito temporo-límbico

Se estudió a partir de la observación de que las mujeres epilépticas experimentan con frecuencia una agravación premenstrual de la misma e igual parece ocurrir con los síntomas afectivos. Este trastorno puede ser hereditario o adquirido, existiendo una correlación de casi un 50% de disforia premenstrual en mujeres con epilepsia, mucho mayor que en mujeres con trastorno bipolar (15%).

Se ha postulado por Blumer la posibilidad de tratamiento de la disforia premenstrual con antiepilépticos y antidepressivos (21). Esta opción se comenta en el apartado correspondiente.

### 5. Mecanismos fisiopatológicos del SPM

Si bien se ha expuesto que etiología de los síntomas premenstruales es multifactorial, fisiopatológicamente se puede considerar que se partiría de una predisposición genética al SPM que se manifiesta con la propensión a disregulación del SNC y a mecanismos de adaptación perjudiciales. La hipersensibilidad del individuo a los cambios (fluctuaciones) de las hormonas gonadales es un factor contribuyente a la vulnerabilidad a padecer trastornos en otros periodos de cambio o inestabilidad hormonal como postparto y periodo perimenopáusico.

Con esta predisposición genética la sintomatología del SPM está provocada por cambios en los niveles de hormonas gonadales a partir de la ovulación y sobre todo durante la fase luteínica. Estos cambios hormonales influyen en múltiples conexiones del SNC.

La disregulación del SNC puede valorarse como un trastorno de homeostasis o modificaciones del sistema de neurotransmisores; estos también pueden ser provocados por cambios bruscos hormonales o por una hipersensibilidad. Otro aspecto importante es que la disregulación del SNC es un estado patológico que se puede asociar con síntomas disfóricos. Los síntomas pueden ser resultado de una afectación del equilibrio entre dos o más sistemas específicos o simplemente de la alteración de un sistema único.

La incidencia de los síntomas y su gravedad tienen un carácter individual y dependen del ambiente de la mujer, de la percepción que haga de los síntomas y de su habilidad para sobrellevarlos; en esto influyen experiencias pasadas además de la interacción de los distintos sistemas de SNC afectados por las modificaciones hormonales.

En el síndrome premenstrual se produce, como en todo desequilibrio, un mecanismo de adaptación biológica que devuelve los distintos sistemas a un funcionamiento equilibrado y los síntomas desaparecen espontáneamente incluso en las pacientes más graves. El mecanismo de adaptación y por qué desaparecen los síntomas no se conoce (22).

**En definitiva, se trataría de una especial sensibilidad individual de los diferentes sistemas de neurotransmisores del SNC al efecto modulador de las hormonas sexuales (Figura 1).**

## Bibliografía

1. Backstrom T, Andreen L, Bierzmiece V, et al. The Role of Hormones and Hormonal treatments in Premenstrual Syndrome. *CNS Drugs* 2003; 17(5): 325-42.
2. Borenstein JE, Brown CS, Chuong CF et al. An evidence-based approach to the management of premenstrual syndrome: Report of Findings of a modified Delphi panel. Lynx Health Inc. Los Angeles 2003.
3. Kahn LS, Halbreich U. Oral Contraceptives and mood. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2:1367-82.
4. Facchinetti F, Genazzani AD, Martignoni E et al. Neuroendocrine changes in luteal function in patients with premenstrual syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1993;76: 1123-27.
5. Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA et al. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N Eng J Med* 1998; 338: 209-16.
6. Gianetto-Berruti A, Feyles V. Premenstrual Syndrome. *Minerva Synecol* 2002; 53 (2): 85-95.
7. Rosenstein DL, Kalogera KT, Kalafut M et al. Peripheal measures of argenine vasopressin, atrial natriuretic peptide and adrenocorticotropic hormone in premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1996; 21:347-59.
8. Backstrom T. Neuroendocrinology of premenstrual syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35: 612-28.
9. Cluong CF, Hsi BP, Gibbons WE. Periovlatory Beta-Endorphin Levels in Premenstrual Syndrome. *Obstet-Gynecol* 1994; 83:775-60.

10. Halbreich U, Petty F, Yonkens K et al. Low plasma gamma - aminobutyraacid levels during the late luteal phase of women with premenstrual dysphoric disorders. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 718-20.
11. Wang M, Backstrom T, Sundstrom I, Wahlstrom G, Olsson T, Zhu D, et al. Neuroactive steroids and central nervous system disorders. *Int Rev Neurobiol* 2001; 46:421-59.
12. Jakubowicz DL, Soddan E, Dewkunt J. The treatment of premenstrual tension with mefenamic acid: Analysis of Prostaglandin concentrations. *Br Obstet Gynecol* 1984; 91: 78-84.
13. Rapkin AJ. The role of Serotonin in Premenstrual Syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35: 629-36.
14. Steiner M, Steimberg S, Stewart D et al. Fluoxetine in the treatment of Premenstrual Dysphoria. Canadian Fluoxetine / Premenstrual Dysphoria Collaborative Study Group. *New Engl J Med* 1995; 332: 1529-34.
15. Kessell B. Premenstrual Syndrome Advances in Diagnosis and Treatment. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2000; 27(23):625-39.
16. Glick H, Endicott J, Nee J. Premenstrual Changes: are they familial? *Acta Psychiatry Scand* 1993; 88: 149-55.
17. Condon JT. The Premenstrual Syndrome: a twin study. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 48-86.
18. Steward DE, Boydell KM. Psychologic distress during menopause: associations across the reproductive life cycle. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 1993; 23:157-62.
19. Halbreich U, Alt IH, Pau L. Premenstrual changes impaired hormonal homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17: 173-94.
20. Gastó C, Pintor L. Enfermedades orgánicas que inducen síntomas mentales. En: *Trastornos mentales en Patología Médica*. Madrid: Grupo Aula Médica SA; 1998. p. 22-81.
21. Blumer D, Herzog AG, Himmelhoch J, et al. To what extent do premenstrual and interictal dysphoric disorder overlap?. Significance for therapy. *J Affective Disorders* 1998(b); 48: 215 -25.
22. Halbreich U. The Etiology, biology and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 55-59.

### III. SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA DEL SÍNDROME PREMENSTRUAL

Si bien, es difícil realizar una división estricta entre síntomas psíquicos y somáticos, puesto que en algunos casos ambas se superponen y, además, frecuentemente ambos se imbrican en el cortejo clínico de cada paciente, se exponen ambos grupos sintomáticos por separado, en aras de una estructuración más comprensible de los mismos.

#### 1. Síntomas somáticos

Desde la descripción original publicada por Frank en 1931, que acuña el término en una serie sobre 15 mujeres (1) se han incorporado alrededor de 150 síntomas como posibles manifestaciones premenstruales.

El problema se plantea porque no se ha podido confirmar un patrón de síntomas asociado que puedan relacionarse con factores etiológicos específicos en la mujer con SPM.

Entre la bibliografía revisada se encuentra un conjunto de síntomas somáticos asociados con frecuencia con el SPM que engloba la mayoría de síntomas recogidos por los distintos autores (2):

**DOLOR:** Cefalea, hipersensibilidad mamaria, dolor articular y dolor muscular.

**NEUROVEGETATIVOS:** Insomnio, anorexia, avidez por ciertos alimentos, fatiga, letargia, agitación y alteración de la libido.

**ALTERACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO:** Náuseas, diarreas, palpitaciones.

**ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:** Convulsiones, mareos, vértigos, parestesias y temblores.

**TRASTORNOS HIDRO-ELECTROLÍTICOS:** Distensión abdominal, aumento de peso, oliguria y edemas.

**TRASTORNOS DERMATOLÓGICOS:** Acné, piel grasa, cabello grasoso, cabello seco, hirsutismo.

De ellos, los síntomas somáticos asociados con más frecuencia son:

- Tensión mamaria: aumento del volumen de las mamas, acompañado de dolorimiento (mastodinia).
- Distensión abdominal, que se acompaña de tensión dolorosa del abdomen y de ganancia ponderal premenstrual.
- Artralgias, mialgias, cefaleas, edemas periféricos y alteraciones del hábito intestinal.

Un aspecto importante de la sintomatología es la variabilidad interpersonal en la presentación clínica del síndrome. Sin embargo, la variabilidad intrapersonal es mínima, esto es, cada paciente presenta un cuadro bastante reproducible mes a mes (3).

## 2. Síntomas psíquicos

La sintomatología psíquica premenstrual es extraordinariamente frecuente. La mayoría de los recuentos de síntomas provienen de estudios realizados en clínicas ginecológicas o psiquiátricas que hablan poco de lo que sucede en la población general. Los estudios comunitarios son menos frecuentes en la literatura especializada. Cabe destacar el estudio de Angst y cols. (4) sobre la epidemiología de los síntomas premenstruales y menstruales en una cohorte representativa de la población del cantón de Zurich estudiada desde 1978 hasta 1993. En este estudio, los síntomas con mayor prevalencia fueron la irritabilidad en el 44,6% y el ánimo deprimido en el 29,1%. El resto de los síntomas estudiados fueron "nerviosismo", que se dio en el 23,3%, tensión en el 22,3%, hiperactividad en el 6,3%, ansiedad en el 3,1% y euforia en el 2,8%. Aproximadamente una cuarta parte de las mujeres estudiadas no presentaron ninguno de los siete síntomas. Para esta población, un 8,1% presenta un grado de estrés alto, es decir una repercusión importante en su estilo de vida. La conclusión de este estudio es que irritabilidad y tensión son los elementos nucleares del síndrome premenstrual. Más de la mitad de las mujeres con SPM refieren también depresión y ansiedad. Sin embargo hay una proporción importante de mujeres que manifiestan estos síntomas nucleares sin depresión, y por lo tanto para los autores habría dos subtipos de SPM, en consonancia con el expuesto en el apartado de "Precisiones conceptuales".

Los síntomas psíquicos más comúnmente relacionados con el SPM, según Freeman, (5) serían los que se recogen en la Tabla 1.

En la descripción de De Rubinow (2) se hace referencia, de modo paralelo, a:

**ALTERACIONES DE LA CONDUCTA:** Disminución de la eficiencia, aislamiento social.

**AFFECTIVOS:** Tristeza, cólera, ansiedad, irritabilidad y labilidad emocional.

**COGNITIVOS:** Disminución de la concentración, indecisión, pensamientos suicidas, ideación paranoide.

TABLA I Sintomatología clínica del SPM		
Cognitivos y conductuales	Del ánimo	Somáticos
Trastornos del sueño Cambios en el apetito Disminución de la concentración Disminución del interés Retraimiento social	Irritabilidad Oscilaciones del ánimo Ansiedad/tensión Depresión Sentimiento de falta de control	Dolor Síntomas neurovegetativos Alteración del sistema nervioso autónomo Alteraciones del sistema nervioso central Trastornos hidro-electrolíticos Trastornos dermatológicos

Estos síntomas conductuales y del ánimo son los que más disconfort producen a las mujeres y son los que las llevan a tomar medicación más frecuentemente. Sin embargo, las mujeres que típicamente refieren el mayor incremento premenstrual de los síntomas se refieren a los físicos en vez de a los psíquicos más característicos.

Los síntomas psíquicos, como se recoge en el apartado de "Diagnóstico", son más importantes desde el punto de vista definitorio del TDP que los físicos, como si el DSM-IV minimizase los síntomas físicos, lo que constituiría un obstáculo para la comprensión de la fisiopatología del trastorno.

La característica común a todos los síntomas, fueren psíquicos o físicos, es que aparecen antes de la menstruación, que afectan a la rutina diaria o al trabajo de las mujeres que padecen SPM y que dicha sintomatología desaparece con la menstruación, siguiéndose de un periodo libre de síntomas hasta el siguiente periodo premenstrual, como ya se reseñó en el apartado de "precisiones conceptuales".

Aunque lo típico de la sintomatología es su aparición en la fase lútea, hay una considerable variación en la duración de los síntomas. La mayoría de las mujeres que solicitan tratamiento experimentan los síntomas una o dos semanas, pero se han observado otros patrones. Algunas mujeres experimentan el disconfort unos días alrededor de la ovulación y luego otra vez en la semana premenstrual; por el contrario, otras pueden padecer las molestias solamente unos días antes de la regla.

La afectación de la vida diaria es un criterio fundamental para valorar la gravedad del SPM. Hay un deterioro de las relaciones familiares, sociales, laborales y en la actividad sexual que afecta entre el 15 y el 30% de las que padecen este trastorno. Un estudio de Pearlstein (6) registra cómo las mujeres que reúnen los criterios de TDP del DSM-IV durante la fase folicular presentan un ajuste social similar a la población general, mientras durante la fase lútea este ajuste es superponible a las mujeres con depresión mayor.

Otras cuestiones de interés como la edad de aparición de la sintomatología, síntomas que constituyen criterio diagnóstico, etc. son expuestos con detalle en otros apartados de este documento.

### **3. Síndrome premenstrual y relación con patología psiquiátrica**

No se puede hablar de que haya diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de enfermedades psiquiátricas entre varones (36%) y mujeres (30%) a lo largo de la vida, pero las diferencias de género son importantes si nos referimos a trastornos concretos. Por ejemplo, en mujeres se dan con mayor frecuencia trastornos de pánico, fóbicos, de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo o trastornos del ánimo. No hay diferencia en cuanto a la presencia a lo largo de la vida de esquizofrenia y las alteraciones cognitivas (7).

A la hora de tratar la relación entre patología psiquiátrica y SPM, es preciso realizar un enfoque desde una doble perspectiva: por un lado, teniendo en cuenta el problema de la co-morbilidad, es decir, aquella situación real de coincidencia del padecimiento psicológico con el premenstrual, lo cual plantea problemas desde las perspectivas de una común etiología, de diagnóstico y de tratamiento. En segundo lugar, tratando el problema de la posible agravación premenstrual de los trastornos psicopatológicos.

El problema del TDP y la comorbilidad psiquiátrica ha sido revisado ampliamente por Kim y cols. (8) donde analizan las 30 publicaciones recientes más sobresalientes sobre el tema.

### **A. TDP y trastornos del ánimo**

#### ***TDP y depresión mayor***

Para poder hablar de depresión mayor una persona debería padecer al menos durante dos semanas como mínimo ánimo deprimido, disminución del interés o el placer o ambos por las actividades, incluido el sexo, sentimientos de culpa, desesperación e inutilidad, pensamientos suicidas recurrentes, trastornos del sueño (insomnio o hipersomnio), cambios en el apetito o peso, dificultad de concentración o atención, cansancio y trastornos psicomotores. De todos ellos uno de los dos primeros debe estar y al menos cuatro de los psicológicos. Estos síntomas no pueden ser explicados por otras afecciones médicas, medicación o adicciones.

Se puede afirmar que los estudios prospectivos sugieren que hay entre un 12 y un 25% de trastornos depresivos no estacionales en mujeres con TDP (9) y, cuando se hacen estudios retrospectivos de SPM, la prevalencia de trastornos depresivos se eleva al 18-69%. Esto plantea la necesidad para el médico de saber que existe una alta posibilidad de tener una paciente con una depresión entre aquellas mujeres que se quejan de síntomas premenstruales.

Una cuestión interesante es la relación entre depresión postparto y síntomas premenstruales. Hay estudios que encuentran una alta tasa de depresión postparto en mujeres con TDP como es el caso de Critchlow y cols. (10) en el 66% de su muestra, aunque no hay estudios prospectivos al respecto. Esto demuestra las estrechas relaciones entre serotonina y el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, lo que explicaría la existencia de un subgrupo de mujeres que son más susceptibles de desarrollar síntomas emocionales en relación con los eventos reproductivos.

#### ***TDP y trastorno afectivo estacional***

Este síndrome se caracteriza por la presencia de episodios depresivos recurrentes que se dan más en invierno y que se acompañan de ingesta excesiva de alimentos, dormir en exceso, avidez por los carbohidratos y ganancia de peso. La interconexión entre ambos trastornos está clara, basada en que existe un agravamiento estacional para el TDP; éste llega a darse casi en la mitad de los casos de mujeres con trastorno estacional, en la remisión del verano y además parece existir una incidencia elevada de trastornos afectivos en parientes de primer grado de pacientes que padecen simultáneamente TDP y trastorno afectivo estacional, con respecto a los de pacientes que padecen sólo este último. Parece pues, que el subgrupo de mujeres con ambos trastornos debería ser tratado de forma apropiada. La mayoría de los estudios recomiendan que el mejor tratamiento para estas pacientes serían los ISRS, incrementando la dosis en la fase lútea si es necesario.

#### ***TDP y trastorno bipolar***

Hay discusión sobre la influencia del ciclo genital en la aparición de las oscilaciones del trastorno bipolar; aunque hay algunas descripciones de casos en que las crisis maníacas son más frecuentes



antes de la menstruación, no hay un solo estudio prospectivo que haya encontrado relación entre TDP y oscilaciones del ánimo en el trastorno bipolar.

## B. TDP y trastornos de ansiedad

Estos trastornos constituyen la patología más frecuente.

Tal y como sucede con los trastornos del ánimo, los de ansiedad ocurren más comúnmente en mujeres con TDP que en población control. Fava y cols. (11) encuentra que el 59% de las mujeres con PMDD tienen además un trastorno de ansiedad concomitante, siendo el trastorno generalizado de ansiedad el más frecuente. Este mismo grupo en un estudio prospectivo en mujeres que recibían tratamiento por SPM, encuentran un 25% de trastorno generalizado, 25% de trastorno de pánico, 23% de fobia social y 11% de trastorno obsesivo compulsivo; probablemente algunas pacientes presenten más de un diagnóstico simultáneamente (12). En cuanto al síndrome de estrés post-traumático no existen referencias claras en la literatura.

Queda claro el solapamiento de TDP y trastornos de ansiedad. Las pacientes con TDP se comportan de forma similar a las que padecen trastornos de pánico en los ataques de pánico inducidos con CO<sub>2</sub> a diferencia de lo que ocurre con deprimidas o control.

## C. TDP y esquizofrenia

No hay estudios prospectivos en los que se pueda demostrar claramente una relación de comorbilidad entre ambas entidades.

**En resumen, la coincidencia de trastornos afectivos y de ansiedad en mujeres con TDP es evidente y esto crea un problema diagnóstico de primer orden.** Las mujeres con trastornos psicopatológicos no quedan sin síntomas en la fase folicular y si aplicamos el criterio de agravamiento del 30 ó 50% en la fase lútea en estas mujeres difícilmente se va a cumplir dicha condición. Cabría debatir si el empeoramiento de los síntomas en la fase premenstrual se trata de un empeoramiento de su proceso psiquiátrico preexistente o es un TDP superpuesto. Para Kim et al. (8) sería significativa la aparición de nuevos síntomas en el periodo premenstrual que señalarían un TDP superpuesto a la patología psiquiátrica, mientras que si sólo es que los síntomas se agravan en el periodo premenstrual no deberíamos pensar en coexistencia de dos procesos. Este aspecto se detalla en el apartado de "Abordaje diagnóstico". En cuanto a la exacerbación premenstrual de la morbilidad psiquiátrica presenta dificultades tendiendo en cuenta de que no existe un criterio estandarizado sobre lo que se entiende por tal agravación. Este tema ha sido tratado en un trabajo reciente (13) que ha puesto de manifiesto la alta exacerbación premenstrual de los trastornos psiquiátricos, sobre todo los de ansiedad y depresivos, mientras que el agravamiento encontrado en la esquizofrenia fue menos importante. En cualquier caso, se sabe que el 45-50% de ingresos de mujeres premenopáusicas por razones psiquiátricas ocurren durante la fases premenstrual o menstrual del ciclo. Esto es debido a que el periodo premenstrual aumenta la vulnerabilidad para el comienzo de un episodio depresivo. Además se ha señalado exacerbación premenstrual de síntomas de ansiedad, conducta suicida, aumento de frecuencia de ataques de pánico en pacientes con trastorno de pánico, síntomas de depresión, esquizofrenia, trastornos psicóticos en general y trastornos alimentarios.

Más complicada es la verificación de la exacerbación premenstrual del trastorno de ansiedad generalizado o el trastorno depresivo por el solapamiento de los síntomas preexistentes y los síntomas SPM. Los resultados del trabajo citado anteriormente (13), indican que las pacientes con depresión crónica y trastorno generalizado de ansiedad refirieron altas cifras de SPM (70%) y de exacerbación premenstrual (50%).

### Bibliografía

1. Frank RT. The hormonal basis of premenstrual tension: *Arch Neurol Psychiatry* 1931; 26: 1053-7.
2. De Rubinow D, Roy-Byrne P. Premenstrual syndromes: overview from a methodologic perspective. *Am J Psychiatry* 1984; 141:63.
3. Jonhson SR. Clinician's approach to the diagnosis and management of premenstrual syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35:637-57.
4. Angst J, Sellaro R, Stolar M, Merikangas KR, Endicott J. The epidemiology of psychological symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 110-116.
5. Freeman EW. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: definitions and diagnosis. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 25-37.
6. Pearlstein TB, Halbreich U, Baltzar ED, et al. Psychosocial functioning in women with premenstrual dysphoric disorder before and after treatment with sertraline and placebo. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 101-109.
7. Fallon SK, Severino SK. Gender differences in psychopathology. En Wallis et al (ed): *Textbook of Women's Health*. Lippincott-Raven, 1998. Philadelphia.
8. Kim DR, Gyulai L, Freeman EW et al. Premenstrual dysphoric disorder and psychiatric co-morbidity. *Arch Womens Ment Health* 2004; 7:37-47.
9. Wittchen HU, Becker E, Lieber R, Krause P. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med* 2002; 32: 119-132.
10. Critchlow D, Bond A, Wingrove M. Mood disorder history and personality assessment in premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 688-693.
11. Fava M, Pedrazzi F, Guaraldi GP, et al. Comorbid anxiety and depression among patients with late luteal phase dysphoric disorder. *J Anxiety Disord* 1992; 6:325-335.
12. Facchinetti F, Romano G, Fava M, Genazzani AR (1992). Lactate infusion induces panic attacks in patients with premenstrual syndrome 1992; 54: 288-296.
13. Hsiao MC, Hsiao CC, Liu CY. Premenstrual symptoms and premenstrual exacerbation in patients with psychiatric disorders. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2004; 58: 186-190.

## IV. ABORDAJE DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME PREMENSTRUAL

### 1. Introducción

La elevada prevalencia de molestias premenstruales leves entre la población general ha condicionado la trivialización de las formas más serias de esta condición.

Ello lleva a la necesidad de realizar un correcto diagnóstico de esta entidad y de sus formas particulares de presentación, lo que permitirá un abordaje terapéutico adecuado.

Por otra parte, la evaluación del SPM ha sido llevada a cabo de manera poco adecuada por la falta de acuerdo sobre las definiciones o los criterios diagnósticos, lo que ha supuesto que, en ocasiones, los protocolos terapéuticos se basen en estudios de diseños deficientes ya que los criterios de inclusión considerados para el diagnóstico de SPM difieren de manera notable de unos estudios a otros.

### 2. Categorías diagnósticas

El diagnóstico se basa en la presencia de síntomas físicos, psíquicos o ambos, los cuales han sido ya descritos en el capítulo anterior.

Como también se ha destacado ya con anterioridad en este Documento, para la *American Psychiatric Association* (APA), el SPM agrupa una serie de síntomas, más de 100, de intensidad heterogénea, tanto físicos como psíquicos, que ocurren o se intensifican la semana anterior a que una mujer presente su periodo menstrual y desaparecen unos pocos días después. La intensidad de éstos varía desde leve a incapacitante y en este último caso constituye el TDP (3-8% de los casos). La intensidad es siempre suficiente como para al menos interferir en la rutina diaria.

Para establecer un adecuado diagnóstico y por tanto la estrategia terapéutica, se podrían diferenciar tres categorías:

#### **Molestia (denominada por algunos autores "molimia") premenstrual**

Esta denominación hace referencia a la presencia de síntomas premenstruales que no interfieren con la actividad diaria de la mujer, aunque pueden ser referidos como incómodos o estresantes por ella.

#### **Síndrome premenstrual**

Es definido en el ICD-10 (*Tenth Revision of the International Classification of Diseases*).

Requiere para su diagnóstico tan solo la historia de síntomas físicos o cambios de humor, con la condición de que estos tengan una ocurrencia cíclica.

## Trastorno disfórico premenstrual

Se trata de una entidad cuyos criterios diagnósticos fueron señalados en 1994 en el DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) de la *American Psychiatric Association*.

Esta entidad incluye criterios diagnósticos bien establecidos y precisa para su diagnóstico la documentación prospectiva de los síntomas durante al menos dos ciclos, siendo estos causa de alteraciones en la funcionalidad de la mujer.

## 3. Criterios diagnósticos en el SPM

Como se ha citado, para el diagnóstico de SPM, el ICD-10 requiere sólo la historia de síntomas físicos o psíquicos que ocurren de manera cíclica, es decir, no se requiere para establecer el diagnóstico la documentación prospectiva de los síntomas. Esto tiene el inconveniente de que, según ello, podrían ser incluidas en este grupo pacientes con SPM, pero también pacientes con TDP e incluso pacientes que no pertenecen a uno u otro grupo. Por este motivo, parece razonable considerar la realización de un registro prospectivo de síntomas en todas las pacientes en las que se sospecha síndrome premenstrual, pudiéndose así perfilar a las pacientes que demuestran cambios cíclicos físicos o psíquicos que no reúnen criterios de TDP catalogándolas como SPM.

Por otra parte, el registro prospectivo resulta de utilidad ya que las pacientes pueden o bien no relacionar claramente los síntomas con el ciclo o por el contrario sobreenfatizar esta relación, permitiendo obtener una mayor objetividad en esta relación.

Se ha constatado cómo la utilización de la historia retrospectiva de síntomas menstruales en lugar de la prospectiva lleva a un sobrediagnóstico de SPM.

**Así pues, aunque puede realizarse un diagnóstico provisional basándose en la descripción sintomática, el diagnóstico debe ser confirmado con un diario prospectivo durante al menos dos ciclos consecutivos.**

Pese a que los síntomas de la esfera psíquica inherentes al SPM se solapan con los del TDP, existe una diferencia clave, que consiste en la gravedad de éstos. Para poder diagnosticar un TDP, es imprescindible que la intensidad de los síntomas sea suficiente como para interferir en la esfera socio-laboral de la paciente.

Los criterios diagnósticos del TDP son claros y definidos por el DSM-IV, y se recogen en la Tabla 1.

Resulta esencial para el diagnóstico que los síntomas ocurran durante el periodo postovulatorio-premenstrual y remitan en relación con el final del sangrado menstrual y, además, el diagnóstico debe ser hecho en ausencia de terapia hormonal como la toma de anticonceptivos orales, que pueden inducir a confusión al mejorar o empeorar determinados síntomas, como ya se aclaró en el apartado de "precisiones conceptuales".

- Como criterios diagnósticos del SPM, para el NIMH (*National Institute of Mental Health*), se requiere la documentación de un incremento de al menos un 30% en la severidad de los síntomas (utilizando un instrumento de medida estandarizado) en los 5 días anteriores a la menstruación respecto a los 5 posteriores y documentación de estos cambios en un diario de síntomas por al menos dos ciclos consecutivos (1).

## TABLA I

### Criterios de investigación para el trastorno disfórico premenstrual

#### Criterios de investigación para el trastorno disfórico premenstrual

- A. Cinco (o más) de los siguientes síntomas durante la mayor parte del día de la última semana de la fase lútea de la mayoría de los ciclos menstruales del último año, que empiezan a remitir 2 días después del inicio de la fase folicular y que desaparecen completamente en la semana siguiente a la menstruación, teniendo en cuenta que al menos uno de estos síntomas debe ser alguno de los cuatro primeros:
1. Estado de ánimo deprimido, sentimientos de desesperanza e ideas de desaprobar acusadas.
  2. Ansiedad, tensión, sensación de agobio o de estar "al límite".
  3. Labilidad emocional evidente (p. ej.: ataques de tristeza, llanto o hipersensibilidad ante el rechazo).
  4. Enfado, irritabilidad o aumento de conflictos interpersonales de forma acusada y persistente.
  5. Pérdida del interés por las actividades cotidianas (p. ej.: trabajo, escuela, amigos, aficiones).
  6. Sensación subjetiva de dificultad para concentrarse.
  7. Letargia, fatigabilidad fácil o falta evidente de energía.
  8. Cambios significativos del apetito, atracones o antojos por determinadas comidas.
  9. Hipersomnia o insomnio.
  10. Sensación subjetiva de estar rebasada o fuera de control.
  11. Otros síntomas físicos como hipersensibilidad o aumento del tamaño mamario, dolores de cabeza, molestias articulares o musculares, sensación de hinchazón o ganancia de peso.

Nota: en las mujeres fértiles la fase corresponde al período de tiempo comprendido entre la ovulación y el inicio de la hemorragia menstrual, que da paso a la fase folicular. En las mujeres amenorreicas (p. ej.: las que ha sido hysterectomizadas), la determinación de las fases lútea y folicular puede requerir la cuantificación analítica de las hormonas reproductoras circulantes.

- B. Estas alteraciones interfieren acusadamente con el trabajo, la escuela, las actividades sociales habituales o las relaciones interpersonales (p. ej.: evitación de actividades sociales, disminución de la productividad y eficiencia en el ámbito laboral o académico).
- C. La alteración no representa una simple exacerbación de síntomas de otro trastorno, por ejemplo, trastorno depresivo mayor, trastorno de angustia, trastorno distímico o trastorno de la personalidad (si bien en ocasiones el trastorno disfórico premenstrual se añade también a cualquiera de estos trastornos).
- D. Los criterios A, B y C deben ser corroborados por técnicas de valoración diaria y prospectiva de los síntomas en al menos dos ciclos consecutivos. (El diagnóstico puede establecerse provisionalmente a la espera de dicha confirmación).

Tomado de DSM-IV (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales). Ed. Masson, Barcelona 1995

- La *University of California at San Diego* (2) sugiere unos criterios diagnósticos diferentes basados en la presencia de al menos uno de los siguientes síntomas afectivos y somáticos durante los cinco días previos a la menstruación en cada uno de los tres ciclos previos:

Síntomas afectivos: depresión, irritabilidad, ansiedad, confusión, aislamiento social.

Síntomas somáticos: tensión mamaria, hinchazón abdominal, dolor de cabeza, calambres.

Los síntomas deben aliviarse entre los días 4 y 13 del ciclo.

- El *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) recomienda utilizar los criterios diagnósticos desarrollados por la Universidad de California en San Diego y el *National Institute of Mental Health*. En mujeres con síntomas graves y una significativa disfunción, deben ser empleados los criterios de investigación diagnóstica del TDP del DSM-IV (3).
- Uno de los problemas de que adolecen los estudios clínicos es la falta de unanimidad en el establecimiento de los criterios diagnósticos. Otra dificultad que aparece en la práctica clínica consiste en establecer el nivel de gravedad de los síntomas, intentando diferentes autores establecer patrones de frecuencia e intensidad que ayuden a establecer el diagnóstico.

El grupo de Sternfeld (4), con el objetivo de describir la gravedad de los síntomas físicos y emocionales, recoge la intensidad de síntomas en una escala de 1 a 6, donde 1 corresponde a la ausencia de síntomas y 6 a intensidad máxima, categorizando los síntomas en mínimos, moderados o graves (Tabla II).

TABLA II  
Clasificación sintomatológica del SPM

<b>MINIMOS</b>	Sin puntuaciones superiores a 5 puntos en la escala de síntomas en la fase lútea pero con puntuaciones superiores en fase lútea que folicular.
<b>MODERADOS</b>	Al menos un síntoma con puntuación 5 ó 6 documentado en fase lútea en al menos un ciclo y no encontrado en fase folicular con una intensidad tal.
<b>GRAVES</b>	Criterios de TDPM *en un ciclo y una puntuación de 5-6 durante la fase lútea del otro sin haberse observado en la folicular del mismo.
<b>TDP (*)</b>	Según la definición del DSM-IV

(\*) TDP: Trastorno Disfórico Premenstrual

Tomado de Sternfeld B, Swindle R, Chawla A, Stacey Long MS, Kennedy S. Severity of menstrual symptoms in health maintenance organization population. *Obstet Gynecol* (US) 2002; 99(6):1014-24

#### 4. Diagnóstico diferencial con otras entidades médico-psiquiátricas

Es importante tener en cuenta que ambos, SPM y TDP, son diagnósticos de exclusión debiendo además ser descartados otros trastornos médicos y psiquiátricos. De este modo, De la Gándara y cols. (5) subrayan la necesidad de establecer un diagnóstico diferencial entre SPM, SPM asociado a otro trastorno (que en principio no aumente su intensidad en fase lútea), exacerbación cíclica de otro trastorno, y la presencia de trastornos que pueden compartir sintomatología con el SPM, pero son de carácter no cíclico. Así, por ejemplo, debe ser considerado fuera de la entidad estudiada la **exacerbación premenstrual** de síntomas que proceden de algunas condiciones médicas o psiquiátricas, y que responden a los cambios cíclicos de los esteroides ováricos y en las que los síntomas recurren o empeoran en la fase lútea tardía o en la fase menstrual temprana. Esta exacerbación premenstrual de síntomas puede ocurrir en el caso del lupus eritematoso, trastornos tiroideos, colon irritable, migraña, asma, síndrome de fatiga crónica y alergias o algunos cuadros psiquiátricos como la depresión, cuadros de pánico o la ansiedad (6). Estas exacerbaciones premenstruales no deben ser etiquetadas como SPM o TDP, debiéndose mantener su diagnóstico primario. Es característico de ellas que el acné suele acaecer durante el sangrado menstrual

El diagnóstico diferencial del SPM se plantea de este modo con situaciones como (7):

- Efectos secundarios de los contraceptivos orales
- Efectos secundarios de otras drogas
- Dismenorrea
- Trastornos de la alimentación
- Abuso de sustancias
- Depresión
- Diabetes
- Anemia
- Enfermedades tiroideas
- Endometriosis
- Otras alteraciones psiquiátricas

**El diagnóstico diferencial se llevará a cabo con la colaboración de una cuidadosa historia clínica (médica y psiquiátrica), exploración física y test orientados a descartar los cuadros señalados teniendo en consideración que un aspecto fundamental y necesario para el diagnóstico de SPM es la presencia de días libres de síntomas, circunstancia que no suele estar presente en los cuadros señalados.**

#### 5. Métodos diagnósticos

- Aparte de una historia médica completa, y un examen físico y pélvico, los procedimientos para el diagnóstico del SPM son muy limitados hoy en día. La historia clínica es el elemento más importante al establecer la relación temporal de los síntomas con el ciclo menstrual, debiendo constatare la presencia de días libres de síntomas (8).
- No hay hallazgos en el examen físico o pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico del síndrome premenstrual. Así, la evaluación de los niveles de estrógenos o de progesterona a lo

largo del ciclo, ha producido resultados contradictorios y, por tanto, no aplicables a la práctica clínica para realizar un diagnóstico de la entidad.

- En algunos casos, es precisa una evaluación psiquiátrica con el fin de descartar otras causas potenciales para los síntomas que puedan ser atribuidos a este síndrome.

Una vez realizado esto, se debe indicar la práctica de un registro diario de síntomas indicando su presencia o ausencia y su gravedad, al menos durante los siguientes dos ciclos.

Con ello, podrá establecerse uno de los criterios necesarios para el diagnóstico que consiste en la presencia de días libres de síntomas en la fase folicular.

Es fundamental que el médico explique a la paciente la importancia de realizar un diario en el que exprese su humor y detalle cualquier tipo de síntoma durante al menos dos meses, ya que si éstos conciernen a un SPM comenzarán una o dos semanas antes de la menstruación y se resolverán unos pocos días después (9). Para algunos autores resulta más útil anotar los síntomas físicos y los cambios de humor por separado para no realizar asociaciones incorrectas.

Esta necesidad de efectuar la recogida diaria de síntomas encuentra su justificación en que se ha observado que la descripción retrospectiva de síntomas no estima adecuadamente la severidad, características y ciclicidad de éstos; los estudios prospectivos dotan sin embargo de una perspectiva más ajustada a la realidad de este fenómeno.

En un intento de establecer instrumentos objetivos de evaluación de los síntomas, se han diseñado gran cantidad de cuestionarios y escalas de valoración que pueden ser utilizados en el SPM.

- Históricamente, el Calendario de Síntomas de Dalton fue el primero que se utilizó en recogida prospectiva de datos (10) Este instrumento, con algunas actualizaciones, es muy utilizado en los Servicios de Atención Primaria.
- En los años 60, Moos desarrolló un cuestionario de 47 síntomas (*Menstrual Distress Questionnaire*) (11) que ha sido una base importante para estudios ulteriores, pero resultó ser insuficiente a la hora de valorar los aspectos psicológicos, emocionales y conductuales.
- Abraham, en los años 80, elaboró otro cuestionario de 19 preguntas basándose en la experiencia clínica y de la literatura científica publicada hasta entonces, subclasificando a las mujeres con síntomas premenstruales en 4 grupos:
  1. Ansiedad.
  2. Retención de líquidos.
  3. Accesos bulímicos.
  4. Animo depresivo y cambios de humor.

A pesar de su amplia difusión, este test no posee la consistencia e índices de especificidad y sensibilidad necesarios al no utilizar procedimientos psicométricos estandarizados.

- El grupo de Rubinow (12) caracteriza, con metodología apropiada, los síntomas más relevantes del SPM y que se recogen en la Tabla III.
- También ha tenido una amplia aceptación, en parte debido a su sencillez, el cuestionario de *Duke Epidemiologic Catchment Area (ECA)*, utilizado en muchos ensayos clínicos y ha supuesto una aportación a la metodología clínica de la investigación sobre el SPM (Tabla IV).



TABLA III

Tabla de síntomas asociados al SPM

Afectivo	Dolor	Autónomo	Balace Hídrico	Cognitivo	Neurovegetativo	Dermat.	Conductual
Tristeza	Cefalea	Náuseas	↑ Peso	↓ Concentración	Insomnio	Acné	↓ Motivación
Ansiedad	Mastalgia	Palpitaciones	Oliguria	Indecisión	Letargia	Pelo graso	↓ Eficiencia
Irritabilidad	Musc-esq	Sofocos	Edema	Paranoia	Anorexia/bulimia		Aislamiento social
Labilidad					Fatiga		

Tomado de Rubinow DR, Roy-Byrne P. Premenstrual syndrome: overview from a methodologic perspective. *Am J Psychiatr* 1984;141:2.

TABLA IV

Cuestionario de *Duke Epidemiologic Catchment Area (ECA)*

1. ¿Se siente deprimida o triste?
2. ¿Padece repentinos cambios de humor?
3. ¿Siente que todo es demasiado para usted?
4. ¿Le apetecen alimentos específicos como el chocolate, dulces...?
5. ¿Se siente falta de energía?
6. ¿Se siente sobrecargada por su actividad cotidiana?
7. ¿Está irritable?

En resumen, el listado de los instrumentos utilizados en el estudio del SPM es amplio y no existe unanimidad en cuanto a cuál de ellos resulte más efectivo:

- *Daily Rating Form*
- *Menstrual Distress Questionnaire*
- *Premenstrual Assessment Form*
- *Calendar of Premenstrual Experiences*

- *Prospective Record of the Impact and Severity of Menstrual Symptoms*
- *Daily Record of Severity of Problems*

La valoración de los síntomas puede llevarse a cabo mediante escalas analógicas visuales o bien mediante escalas ordinales. La utilización de estas escalas resulta imprescindible en el marco de la investigación, pero en la práctica clínica, una alternativa ampliamente aceptada consiste en que la paciente realice un "calendario informal de síntomas" a lo largo de dos ciclos, en el que se recojan los síntomas físicos, emocionales y la repercusión que estos tengan en la vida cotidiana de la mujer. Ello permitirá establecer la presencia sintomática, momento de aparición y severidad de los mismos.

En general se considera como criterio diagnóstico un incremento de las puntuaciones de la fase folicular a la fase lútea. Algunos autores requieren un aumento intraciclo del 50% para iniciar el tratamiento.

En la Tabla V se incluye un ejemplo de calendario de síntomas.

### 6. Algoritmo diagnóstico

**Ante una paciente probablemente afecta de síndrome premenstrual la sistemática de estudio consistiría en:**

1. Realización de historia clínica detallada incluyendo la descripción de los síntomas y duración de los mismos, así como su relación con el ciclo menstrual. Deben ser consignados los problemas reproductivos, dismenorrea, abortos espontáneos, fluctuaciones de peso, intolerancia a los anticonceptivos orales así como la historia familiar y personal de otras dolencias crónicas, físicas o psicológicas.
2. Evaluación de diagnósticos diferenciales mediante la exploración física o pruebas complementarias específicas.
3. Observación prospectiva de los síntomas mediante la autoevaluación diaria de su presencia e intensidad por al menos dos ciclos.
4. Evaluación del registro de calendario, estableciendo el diagnóstico.
5. Eventual valoración psiquiátrica.
6. Indicación terapéutica.

El **esquema del manejo clínico** o algoritmo para diferenciar los síntomas premenstruales del síndrome premenstrual (SPM) o del trastorno disfórico premenstrual (TDP) se expone en la **figura 1**.

**En resumen: A criterio de los autores y siguiendo las directrices del *American College Obstetrics and Gynecologist* (13), el diagnóstico de SPM debe incluir:**

- **Síntomas concordantes con SPM.**
- **Aparición de estos síntomas en la fase lútea (últimas dos semanas del ciclo menstrual).**
- **Alivio de estos síntomas en la fase folicular.**
- **Interferencia de los síntomas con la actividad vital de la mujer.**

- Exclusión de otros cuadros.

Se recomienda que el diagnóstico se base en el registro sintomático realizado por la mujer durante al menos dos ciclos.

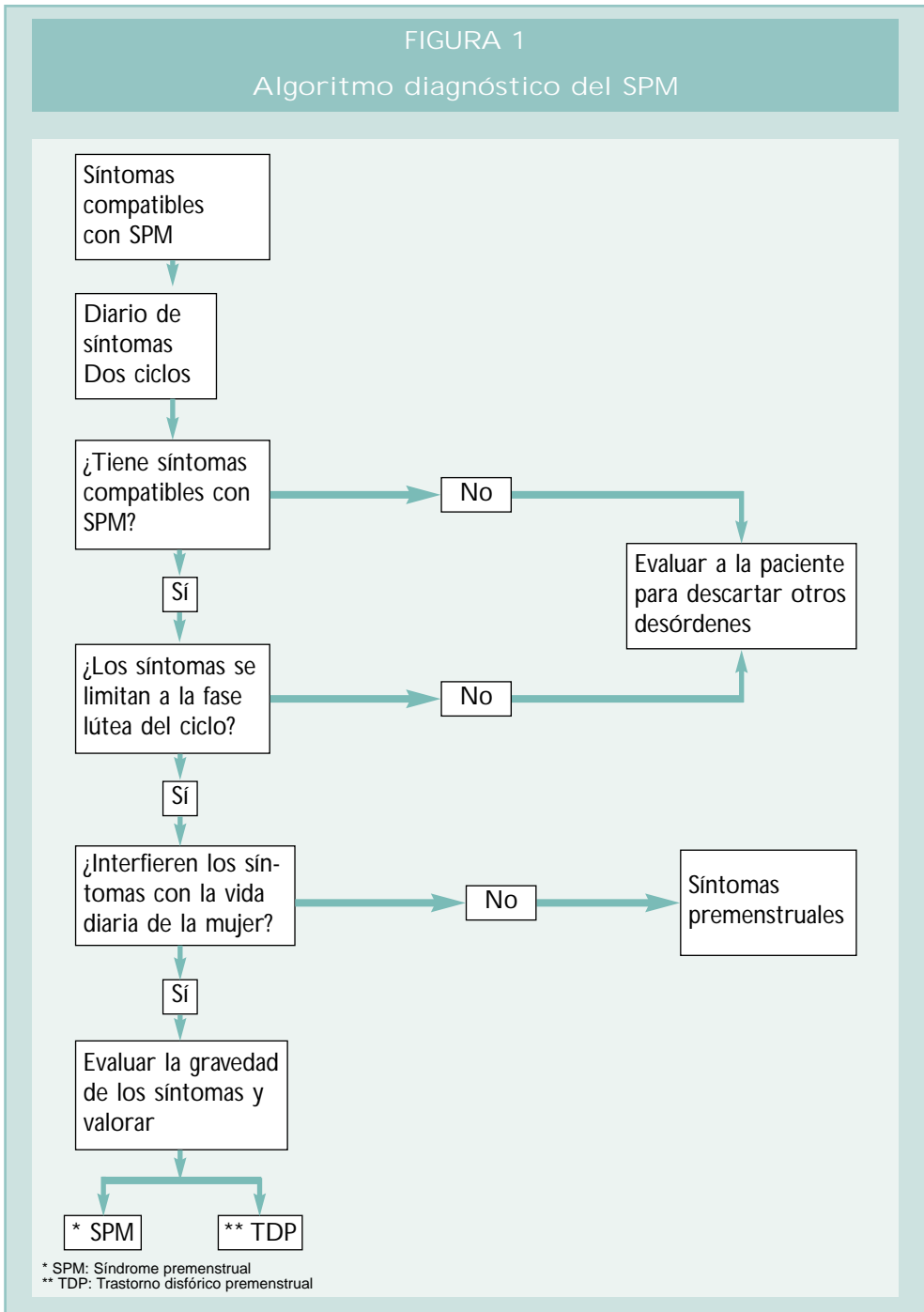
**TABLA V**  
**Calendario de síntomas asociados al SPM**

Name: \_\_\_\_\_ Month: \_\_\_\_\_

Write the date in the first row, starting with today. Circle the days of your menstrual period.  
 Each day rate the severity of your symptoms: 1 = no symptoms; 2 = mild symptoms; 3 = moderate symptoms; 4 = severe symptoms.

Date	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Irritability or tension																															
Anger or short temper																															
Anxiety or nervousness																															
Depression or sadness																															
Crying or tearfulness																															
Relationship problems																															
Tiredness or lack of energy																															
Insomnia																															
Changes in sexual interest																															
Food cravings or overeating																															
Difficulty concentrating																															
Feeling overwhelmed																															
Headaches																															
Breast tenderness or swelling																															
Back pain																															
Abdominal pain																															
Muscle and joint pain																															
Weight gain																															
Nausea																															
Other (please specify)																															
Other (please specify)																															

*Tomado de Chihal HJ. Premenstrual Syndrome: A Clinic Manual ed 2, Dallas, Essential Medical Information Systems, 1989*



## BIBLIOGRAFÍA

1. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 15, April 2000. Premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 2000;95:1-9.
2. Kessel B. Premenstrual syndrome. Advances in diagnosis and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27:625-39.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
4. Sternfeld B, Swindle R, Chawla A, Stacey Long MS, Kennedy S. Severity of menstrual symptoms in health maintenance organization population. *Obstet Gynecol (US)* 2002; 99(6)-1014-24.
5. De la Gándara Martín JJ, De Diego Herrero E. Trastorno disfórico premenstrual: un estudio epidemiológico. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1996;24(3):111-7.
6. Cancelo MJ. Síndrome Premenstrual: Un problema para la mujer actual. Editores médicos, S.A. y Gineladius. 2003.
7. Johnson SR. Clinician's approach to the diagnosis and management of premenstrual syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35(3):637-657.
8. Ling F. Recognizing and treating premenstrual dysphoric disorder: The obstetric and gynecologic, and primary care practices. *Journal Clinical Psychiatry* 2000;(suppl 61): 9-16.
9. Endicott J. History, evolution, and diagnosis of premenstrual dysphoric disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2000;61(Suppl. 12), 5-7.
10. Dalton K. *The Premenstrual Syndrome*. Springfield, Illinois, Charles C Thomas, 1984.
11. Moss RH. The development of a menstrual distress questionnaire. *Psychosom Med* 1968;30: 853.
12. Rubinow DR, Roy-Byrne P. Premenstrual syndrome: overview from a methodologic perspective. *Am J Psychiatr* 1984;141:2.
13. ACOG committee opinion. Premenstrual syndrome. Number 155--April 1995 (replaces no. 66, January 1989) Committee on Gynecologic Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynecol Obstet* 1995;50(1):80-4.

## V. ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL SÍNDROME PREMENSTRUAL

Una vez identificado el cuadro y valorada su severidad, lo que procede es realizar el tratamiento. Muchas y diversas han sido las terapias propuestas para mitigar los síntomas del cuadro, lo cual nos indica que, al menos hasta el momento, no existía un tratamiento claro superior a los demás.

Desde el punto de vista histórico, Hipócrates recomendaba la aplicación de calor en los genitales externos o en el abdomen, calentando una mezcla de vino, hinojo y esencia de rosa. A lo largo de los siglos se idearon otros métodos para la aplicación de calor, incluidas compresas calientes, almohadillas térmicas, bolsas de agua caliente y moxibustión. A modo de curiosidad comentaremos que esta última técnica es un método aún utilizado por los chinos, que consiste en quemar la raíz de moxa pulverizada, y colocarla sobre rebanadas de jengibre en distintas zonas del abdomen.

Modernamente también han sido numerosos los tratamientos empleados, con mayor o menor éxito, en el tratamiento del SPM: ejercicio físico, tratamientos hormonales, psicotropos, cirugía, etc. A continuación se detallan esas opciones terapéuticas.

### 1. Tratamientos médicos

#### A. Hormonales

##### *Anticonceptivos hormonales sin drospirenona*

El uso de anticonceptivos hormonales (ACH) para el tratamiento del SPM ha sido motivo de debate. A finales de los años 60 y principios del 70 del siglo pasado, hubo comunicaciones anecdóticas que indicaban aumento de la sintomatología premenstrual en mujeres con SPM tratadas con ACH, seguramente como consecuencia del efecto deletéreo de los estrógenos a altas dosis.

Sin embargo, en 1974 el *Royal College of General Practitioners* informó que la incidencia de SPM entre las usuarias de anticonceptivos orales era 29% menor que entre las que no utilizaban la píldora. Esta comunicación provenía únicamente de datos observacionales, por lo que su valor era limitado. Pero tuvo la virtud de inducir la puesta en marcha de dos ensayos clínicos controlados con placebo, que hasta la fecha, son los únicos realizados.

En el primero de ellos se incluyeron 51 mujeres, y Morris no encontró diferencia alguna entre aquellas que utilizaron una píldora con 80 microgramos de mestranol y 2 mg de noretindrona y las que tomaron únicamente placebo (1).

En el segundo estudio, un ensayo cruzado doble ciego, con placebo y un anticonceptivo con 75 microgramos de mestranol y 5 mg de noretinodrel, Silbergeld encontró una mejoría de la irritabilidad y de los cambios de humor, y un empeoramiento de otros síntomas premenstruales, como fatiga, ansiedad, hinchazón y tensión mamaria. La depresión fue similar en los dos grupos (2).

**En la actualidad, la mayoría de los autores no consideran a los anticonceptivos orales sin drospirenona como tratamiento de elección del SPM, al menos como elemento único (3).**

### ***Anticonceptivos hormonales con drospirenona***

La drospirenona es un nuevo gestágeno, derivado de la espironolactona (diurético antagonista competitivo de la aldosterona), que conserva en gran medida la capacidad de inhibir competitivamente el receptor de la aldosterona. Esta característica le hace ser diferente de los demás gestágenos, ya que al igual que la progesterona natural tiene un efecto natriurético. Este hecho se manifiesta en una mejoría sustancial del SPM, como ponen de manifiesto diversos trabajos recientes (4,5) **Por lo tanto, los anticonceptivos con drospirenona son una buena opción terapéutica en aquellas pacientes con SPM que deseen tomar ACH.** Pese a que podría pensarse que su utilidad se limita a los casos leves o moderados, también son una alternativa cuando el SPM es grave, ya que la drospirenona ha mostrado ser eficaz en estos cuadros (6,7).

Una ventaja adicional del uso de la drospirenona como gestágeno anticonceptivo es que el antagonismo de la aldosterona reduce el efecto de retención hidrosalina inducida por el etinilestradiol, la cual es responsable de algunos de los efectos desagradables de los anticonceptivos orales, como la mastodinia, las náuseas, o el aumento de peso inicial que se produce al comenzar un tratamiento con anticonceptivos orales. Es por ello que los efectos secundarios de los anticonceptivos orales con drospirenona son, en estos aspectos, sensiblemente menores que los del resto (8-10).

Por otro lado, la acción de la drospirenona va más allá de la mejoría del SPM, y existen ya datos de que utilizado con 30 microgramos de etinilestradiol, a la dosis de 3 mg, como anticonceptivo parece producir una apreciable mejoría en la sensación de bienestar, y por tanto de la calidad de vida de la usuaria. En este sentido son numerosos los estudios efectuados, todos coincidentes en el hecho comentado (11-15).

### ***Progesterona y progestágenos***

Es el tratamiento hormonal más antiguo y que más se ha utilizado. Se ha administrado durante la fase lútea en dosis diarias de entre 50 y 800 mg, por diferentes vías: vaginal, rectal, intramuscular y oral.

A pesar del amplio uso que ha tenido la progesterona natural, sólo en un estudio transversal doble ciego y aleatorizado se demostró que podría ser más eficaz que el placebo en el tratamiento del SPM. Utilizando la progesterona micronizada por vía oral en dosis de 300 mg/día en 23 mujeres, Dennerstein encontró un efecto superior al del placebo en ciertos síntomas, como ansiedad, depresión, estrés, hinchazón, retención de agua y sofocos (16). La mejoría fue máxima durante el primer mes de tratamiento.

Por el contrario, otros muchos estudios doble ciego con placebo, en los que se utilizó la progesterona por vía vaginal, rectal o intramuscular, no han encontrado una mayor eficacia frente a placebo (17-19). El estudio más reciente incluyó 121 pacientes que emplearon entre 400 y 800 mg de progesterona por día, por vía vaginal durante dos meses (20).

También se han empleado progestágenos sintéticos para el tratamiento del SPM, como la medroxi-progesterona, el nomegestrol y la retroprogesterona. Los resultados son poco valorables por ser escasos, estar hechos en pocas pacientes y ser contradictorios en ocasiones.

**Únicamente merece la pena comentar la tibolona. Con este gestágeno, 19-norderivado de primera generación, se ha efectuado un ensayo clínico doble ciego frente a placebo, con buenos resultados (21).**

### **Danazol**

En diferentes estudios doble ciego, el danazol administrado en forma continua en dosis de 100, 200 ó 400 mg por día se ha mostrado significativamente eficaz en mejorar numerosos síntomas premenstruales: depresión, irritabilidad, ansiedad, apatía y mastodinia (22-25).

Watts cree que en el SPM la posología de 200 mg por día es la más eficaz, en relación con la minimización de los efectos secundarios (26). Con una dosis de 200 mg por día no todos los ciclos son anovulatorios. En un estudio que emplea esta posología, Halbreich ha encontrado menos trastornos premenstruales cuando los ciclos han sido anovulatorios (27). Por ello este autor concluye que el danazol en el SPM debe su eficacia a su capacidad para suprimir la ovulación.

**Aunque la eficacia del danazol en el SPM esté comprobada, su interés en esta indicación está muy limitado debido a sus riesgos y efectos secundarios, como lo atestiguan los numerosos abandonos en el curso de los estudios. Por tanto su utilización debería estar restringida a casos muy severos, y además se debería administrar en cortos períodos de tiempo.**

Utilizando el danazol en dosis de 200 mg por día, en forma discontinua, desde el principio de los síntomas hasta el comienzo de la menstruación, Sarno ha encontrado una eficacia superior al placebo, con una tasa de efectos secundarios significativamente menor que cuando se utiliza en forma continua (28).

### **Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRHa)**

Se ha propuesto a los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) como tratamiento en los SPM grave, con el fin de actuar sobre el eje, realizando una verdadera "castración médica" reversible.

En un estudio cruzado doble ciego, realizado en ocho pacientes, utilizando GnRHa por vía subcutánea o bien una solución salina placebo, cada tratamiento durante tres meses; Muse ha evidenciado la desaparición de los trastornos premenstruales, tanto físicos como neuropsíquicos, con los primeros (29).

En un estudio similar fueron tratadas 26 pacientes con buserelina en dosis de 400 microgramos por día, por vía nasal, o con placebo, durante tres meses; se constató una mejoría significativa de los trastornos premenstruales en los dos grupos, pero significativamente superior en el grupo de la buserelina, en relación al placebo, en cada uno de los síntomas (30).

**Pese a su eficacia, los GnRHa tienen grandes inconvenientes. Por un lado, al suspender el tratamiento con GnRHa se reanudan los ciclos y la ovulación, y con ellos reaparecen los trastornos. Por otro lado, el coste del tratamiento con GnRHa es muy elevado, y los efectos secundarios de la hipoenstrofenemia que inducen son muy importantes y desagradables. Estas circunstancias limitan enormemente sus indicaciones y la duración de su utilización en el SPM.**

Mortola ha propuesto asociar a la GnRH un tratamiento complementario con estrógenos-progestágenos, con el fin de compensar la hipoenstrofenemia y reducir sus efectos secundarios (31). Con esta asociación ha obtenido resultados significativos en los trastornos premenstruales, pero peores que con la GnRH sola. Más recientemente se han asociado a los análogos con tibolona, apreciándose



se que con ésta no se disminuye la eficacia de los primeros, pero sí se reducen considerablemente los efectos secundarios (32).

### **Mifepristona**

La mifepristona es un antagonista de la progesterona, y algunos autores han considerado su posible utilización en el SPM (33).

Sin embargo, en un estudio realizado por Schmidt, la administración de mifepristona no modificó ni la aparición ni la intensidad de los síntomas premenstruales (34), por lo que **en la actualidad no tiene ningún papel en el tratamiento del SPM.**

## **B. No hormonales**

### **AINE**

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se han mostrado eficaces en el tratamiento de la dismenorrea. La posible asociación entre el SPM, la dismenorrea y las fluctuaciones de las concentraciones de las prostaglandinas en el curso del ciclo menstrual han llevado a proponer a los AINE como una alternativa terapéutica en el SPM.

Los estudios realizados con AINE, efectuados en exclusiva con el ácido mefenámico, son contradictorios.

En un estudio de 37 pacientes con SPM se documentó una mejoría significativa de la irritabilidad, la depresión, la tensión, el dolor abdominal y la cefalea (35). Sin embargo, Budoff no observó ninguna mejoría significativa de los síntomas psíquicos en un ensayo controlado con placebo de siete días de duración (36). Sí comprobó una mejoría significativa de la distensión abdominal, del dolor abdominal, del edema y de la hipersensibilidad mamaria premenstruales.

En un estudio efectuado por Mira, el ácido mefenámico se asoció con una mejoría significativa de la fatiga, la cefalea, la irritabilidad, las fluctuaciones emocionales y la depresión, sin que se produjesen cambios en la distensión abdominal ni en el dolor mamario (37).

**En la actualidad no existen datos suficientes como para poder recomendar su uso en el SPM.**

### **Diuréticos**

La presencia de retención de líquidos y distensión abdominal característicos del SPM determinó que se evaluase la eficacia de los diuréticos en mujeres con síntomas somáticos premenstruales. Excepto la espironolactona, el resto de los diuréticos no se han mostrado superiores al placebo en el tratamiento del SPM.

La espironolactona es un antagonista de la aldosterona, ya que es capaz de unirse y bloquear su receptor. Administrada en dosis de 25 mg, cuatro veces al día, la espironolactona ha mostrado en un estudio controlado con placebo y cruzado, significativamente más activa que el placebo en la mejoría del humor y el aumento de peso (38). En un estudio doble ciego con dos grupos paralelos, Vellacott constató que la espironolactona era más activa que el placebo en la mejoría de la sensación de hinchazón, pero no en los otros síntomas (39). Más recientemente, Wang, en otro ensayo clínico, sí que encontró mejoría en los síntomas psíquicos y físicos del SPM utilizando 100 mg/24 h, desde el día 14 hasta el inicio de la regla (40).

**En la actualidad se puede considerar su uso como muy escaso.**

## ***Inhibidores de la prolactina***

La bromocriptina es un antagonista dopaminérgico que inhibe la secreción de prolactina. Aunque se ha propuesto como causa del SPM una hiperprolactinemia y/o una hipersensibilidad a la prolactina, la mayoría de los estudios no han encontrado niveles anormales de esta hormona en mujeres que padecen el SPM.

De cualquier modo, este fármaco ha sido objeto de siete estudios controlados, cinco de ellos cruzados, en el tratamiento del SPM (41). En tres de estos estudios, la bromocriptina mejoró la sintomatología de dolor y tensión mamarios y algunos trastornos del humor. En otros tres estudios la bromocriptina no se mostró más eficaz que el placebo. En el último estudio realizado, resultó más eficaz que el placebo en algunos trastornos psíquicos y en la hinchazón, pero no en los síntomas y signos mamarios.

La bromocriptina se prescribe habitualmente en dosis de 2,5 mg dos veces por día durante la fase lútea, o desde el décimo día del ciclo hasta la regla siguiente, pero dada la inconsistencia de los resultados obtenidos, **hoy en día no es uno de los tratamientos de elección del síndrome.**

## **2. Tratamientos quirúrgicos**

Se ha utilizado la cirugía en casos de SPM severo en mujeres que ya no deseaban preservar su fertilidad. Los datos existentes demuestran una curación con la histerectomía con ooforectomía bilateral. La histerectomía aislada no elimina el cuadro.

Casson efectuó una histerectomía abdominal total con ooforectomía bilateral en 14 mujeres con SPM severo que habían respondido al tratamiento con danazol en dosis de 200 mg 2 veces al día durante seis-nueve meses (42). Estas pacientes recibieron un tratamiento de reemplazo estrogénico en dosis bajas después de la ooforectomía, y el seguimiento al año reveló una mejoría persistente de todos los síntomas.

Casper también administró danazol para suprimir la ovulación antes de llevar a cabo el tratamiento quirúrgico. En este caso también fueron catorce mujeres las estudiadas, todas con el SPM severo discapacitante, que habían respondido de forma notable a la danazol. Todas ellas manifestaron una remisión completa de los síntomas seis meses después de la histerectomía con ooforectomía bilateral (43).

La inducción quirúrgica de la menopausia es un enfoque terapéutico drástico, que requiere una evaluación preoperatoria exhaustiva y un estudio prolongado que demuestre el alivio significativo de los síntomas premenstruales con la supresión de la ovulación, antes de considerar la intervención. **En la actualidad rara vez está justificada esta terapia, dado que existen tratamientos médicos con gran eficacia.**

## **3. Tratamientos con fármacos psicotropos**

### **A. Antidepresivos: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)**

A comienzos de los 90 comenzaron a aparecer estudios que mostraban que un serotoninérgico, la clomipramina, era útil en el SPM. Después aparecieron estudios con fluoxetina, un inhibidor selectivo

de la recaptación de serotonina, y la respuesta positiva alcanzó entre el 50 y el 100%. Un estudio importante en este campo fue el llevado a cabo por el *Canadian Fluoxetine/Premenstrual Dysphoria Collaborative Study Group* (44), en el que 313 mujeres fueron distribuidas al azar para recibir 20, 60 mg de fluoxetina y placebo. La respuesta de las que tomaron el fármaco fue muy superior al placebo en lo referente a irritabilidad y disforia, así como síntomas físicos tales como hinchazón y tensión mamaria, y los efectos secundarios fueron menores en el grupo de menor dosis de fluoxetina. **Estos resultados contribuyeron a que la fluoxetina fuera autorizada por la FDA americana como tratamiento específico para los síntomas físicos y psicológicos del SPM.**

La sertralina es un ISRS con una vida media más breve que la fluoxetina a dosis de 50-150 mg produce una mejoría doble que el placebo. La paroxetina, otro ISRS de vida corta, también se ha mostrado igualmente eficaz.

Los estudios iniciales fueron con dosis diarias continuas, sin embargo se ha visto que se obtienen resultados similares utilizando las mismas dosis durante la segunda mitad del ciclo (45). Este esquema es eficaz desde el punto de vista del costo como sobre la aparición de efectos secundarios (insomnio, náuseas, agitación, cansancio, mareo y supresión del apetito) teniendo en cuenta además que muchas mujeres prefieren no hacer tratamiento en el periodo asintomático y además evitamos el riesgo de exposición fetal si el embarazo ocurriera. Uno de los problemas que plantea esta medicación es la afectación de la esfera sexual en las usuarias, comunicándose con fluoxetina un 60% disminución de la libido y un 73% mayor dificultad para alcanzar el orgasmo. Aunque en la mayoría de los casos estos efectos fueron leves, hubo un 10% de casos de anorgasmia atribuibles a la medicación (46).

## B. Otros antidepressivos serotoninérgicos

Aparte de la clomipramina que fue el primero en utilizarse, se han demostrado útiles la venlafaxina a dosis de 50-200 mg, que como el anterior inhiben el transportador de serotonina pero además tienen actividad noradrenérgica ya que inhiben la recaptación de este neurotransmisor.

Para la nefazodona, que tiene una actividad antagonista sobre los receptores postsinápticos de serotonina y también inhibiendo el transporte de la misma, los estudios son contradictorios. Se ha utilizado a dosis flexibles de 100 a 600 mg/día (47).

Es evidente que los fármacos que mejoran la actividad serotoninérgica, independientemente del mecanismo por el que la consigan, son útiles en el tratamiento del SPM, no sólo por su efecto antidepressivo sino que su mecanismo de acción es específico en este proceso al menos por tres razones: la dosis requerida es más baja que en la depresión, sobre todo para la clomipramina, el comienzo del efecto terapéutico es mucho más corto que en la depresión y por eso se pueden utilizar de forma discontinua en la fase lútea, y por último, los antidepressivos noradrenérgicos no tienen ningún efecto sobre el SPM (48).

## C. Ansiolíticos

El alprazolam, una benzodiazepina, es el más estudiado; 0,25-0,5 mg/ 8 horas, ha mostrado ser superior al placebo pero menos útil que los ISRS, por lo que solo debe ser administrado por intolerancia de éstos, sin olvidar su potencial adictivo. **Es útil también de forma discontinua durante la fase lútea.**

La buspirona es un ansiolítico de acción serotoninérgica; 25 mg/día, también se ha encontrado útil en algunos estudios.

Otros tratamientos con psicofármacos como estabilizadores del humor (litio, carbamazepina, ácido valpróico) o estimulantes (dextroanfetamina) han sido poco estudiados y en la actualidad han caído en desuso.

### 4. Psicoterapia

Dado que el estrés aumenta los síntomas premenstruales, las terapias relativas al afrontamiento del mismo podrían ser útiles en el tratamiento del SPM. Estas terapias tienen menos soporte de evidencia que las farmacológicas porque son más difíciles de controlar. Algunas de ellas se hacen de forma individual, otras en grupo, sin olvidar los grupos de autoayuda.

**La terapia cognitivo-conductual se ha revelado como la más eficaz en este campo,** frente a otras como relajación o reflexología, en forma de sesiones individuales o en grupo durante 12 semanas, revisando actitudes disfuncionales e incrementando estrategias de afrontamiento (49).

### 5. Medidas higiénico dietéticas y actividad física

#### A. Información y educación

Es destacable que la paciente debe recibir información sobre el SPM. Ha sido demostrado que con las explicaciones se ayuda a superar los prejuicios respecto a la menstruación y al ciclo menstrual. Se debe hacer énfasis en la gran frecuencia de los trastornos premenstruales y recalcar su carácter transitorio, e incluso su reversibilidad en los periodos de menor estrés, como las vacaciones. El calendario de autoevaluación cotidiana es un excelente método de educación, que permite a la paciente un mejor autoconocimiento. El simple hecho de rellenarlo de continuo logra a menudo efectos terapéuticos (50).

La información debe extenderse al entorno familiar, especialmente al cónyuge o el compañero, con el fin de obtener su comprensión y asistencia.

**Una buena relación médico-paciente basada en el diálogo desempeña, así mismo, un papel importante**

#### B. Consejos dietéticos

En general, se considera que las mujeres con SPM ingieren una mayor cantidad de calorías, y muchas de ellas manifiestan mayor avidez con alimentos salados o dulces durante el periodo premenstrual que durante la fase folicular. Sin embargo, un estudio prospectivo de mujeres con SPM no reveló ninguna modificación de los hábitos dietéticos entre ambas fases del ciclo menstrual (51). La mejoría de los síntomas después de una comida con alto contenido de carbohidratos puede explicarse por un aumento de los niveles de serotonina (52).

A pesar de la ausencia de una deficiencia nutricional demostrable en las mujeres con SPM y la falta de estudios controlados que demuestren la eficacia de los cambios nutricionales, el 63% de los médicos encuestados en Estados Unidos y Canadá reconocen recomendar el tratamiento dietético a sus pacientes con SPM (53). Los consejos dietéticos van dirigidos a obtener una dieta equilibrada y una ración alimenticia bien repartida en varias comidas a lo largo del día. Es aconsejable evitar los

azúcares de metabolismo rápido, que son fuente de fenómenos hipoglucémicos, limitar la sal, que puede contribuir a la retención hídrica, y los excitantes como el tabaco, el café y el alcohol (54).

**Las evidencias de que las modificaciones de la dieta pueden atenuar los síntomas del SPM son escasas y no se sabe con certeza si tienen sustento farmacológico y representan simplemente un efecto placebo. A pesar de ello, los consejos conducen al menos a una mejor higiene alimenticia y evitan los errores que pueden agravar los síntomas.**

### **C. Suplementos de vitaminas y minerales**

Pese a que nunca se han podido demostrar deficiencias vitamínicas o de minerales en pacientes con SPM, se han utilizado diversas vitaminas y minerales en forma de suplementos para el tratamiento de este síndrome.

#### ***Vitaminas B 6 (piridoxina)***

Dado que la piridoxina actúa como cofactor enzimático en la síntesis de la dopamina, de la norepinefrina, de la serotonina y de las prostaglandinas, se ha preconizado un posible papel terapéutico en el SPM, en dosis que van de 50 a 500 mg por día.

En el primer estudio controlado y cruzado, se encontró una mayor disminución de los trastornos premenstruales en las pacientes tratadas con piridoxina en dosis de 500 mg/día durante tres meses, con respecto al placebo (55).

Sin embargo, todos los demás estudios más recientes que han utilizado la piridoxina en dosis diarias de 100, 150 ó 200 mg por día no han encontrado una eficacia superior a la del placebo (56-58).

Por otra parte, la descripción de casos de neuropatía sensitiva en sujetos tratados con 200 mg diarios aconseja tener prudencia y a restringir su uso, al menos hasta que se tengan datos definitivos de su eficacia.

#### ***Suplementos cálcicos***

Utilizar dosis de 1000-1.200 mg al día de calcio elemental durante tres ciclos ha demostrado mejoría en cuanto a la intensidad de la depresión, retención hídrica, dolor, antojos alimenticios, fatiga e insomnio (59). Sin embargo son necesarios estudios de mayor envergadura que corroboren estos datos.

#### ***Suplementos de magnesio***

Dosis entre 200 y 360 mg/día han demostrado tener cierto efecto beneficioso, reduciendo tanto los síntomas físicos como los emocionales (60).

### **D. Ejercicio físico**

Ciertos estudios clínicos han demostrado que entre las mujeres que realizan ejercicios físicos regulares disminuye la incidencia de episodios de cólera y depresión (61). Se ha visto que en ciertas pacientes con depresión leve, el practicar deporte todos los días resulta tan eficaz como la psicoterapia, probablemente por el incremento de la síntesis de betaendorfinas (62).

El ejercicio puede tener efectos pronunciados sobre el sistema endocrino. Durante el ejercicio físico se produce un aumento de los niveles de cortisona, testosterona, estradiol, prolactina y hormona del crecimiento (63), lo cual podría acarrear una mejoría del cuadro.

## E. Fototerapia

Un estudio aleatorio, doble ciego, ha comparado los resultados obtenidos al exponer durante 30 minutos a pacientes con tensión premenstrual a una luz con el espectro completo, similar a la luz solar, frente a otro grupo expuesto a lámparas fluorescentes normales, durante la fase lútea. Este estudio demuestra mejores resultados en el primer grupo, con reducción de la sintomatología física y emocional (64). El efecto beneficioso se obtendría a través del sistema de la serotonina y/o melatonina. En base a esto, la exposición al sol durante la fase postovulatoria, puede ser una opción futura.

## 6. Terapias alternativas

### Aceite de onagra

El aceite de onagra contiene ácido cis-linoleico y ácido gamma-linolénico, precursores ambos de las prostaglandinas, y cuya deficiencia han sido involucrada en la fisiopatología del SPM. Utilizándolo en dosis de 1,5 mg dos veces al día, desde el 15º día del ciclo hasta el comienzo de la regla, Puolakka (65) sólo ha encontrado un efecto superior al del placebo en la depresión en un estudio con treinta y un mujeres con SPM grave.

Otros estudios controlados y cruzados más recientes no han encontrado ninguna acción mayor que el placebo en los trastornos premenstruales (66). **Por ello, aunque podría emplearse en algunos casos de este síndrome, dada su carencia de efectos adversos, en la actualidad no constituye un tratamiento de elección.**

### Sauzgatillo (*Vitex Agnus Castus*)

Tanto en la antigua Grecia como durante la Edad Media, el fruto de sauzgatillo fue considerado un anafrodisíaco, por lo que se empleaba para ayudar a mantener la castidad. De ahí que también se le conozca popularmente con el nombre de "pimienta de los monjes", por el uso que hacían de él los monjes. En la actualidad no se ha visto que disminuya la libido, sino que se comprobado más bien una actuación de normalización del humor, en el sentido de que controlaría tanto los excesos como la falta de ánimo (67). En este sentido, en un plano general, podría considerarse al *Vitex Agnus Castus* como un estabilizador del humor, tanto en varones como en mujeres.

La fitoterapia actual utiliza los preparados del fruto de agnocasto para el tratamiento del síndrome premenstrual y de la mastodinia. Estas indicaciones están reconocidas por la Comisión E del Ministerio de Sanidad Alemán, y cuentan con un nivel A2 según los criterios de la Medicina Basada en la Evidencia (es decir, existencia de ensayos clínicos randomizados frente a placebo), tanto en lo que respecta a la mastodinia (68-70) como el síndrome premenstrual (71-72).

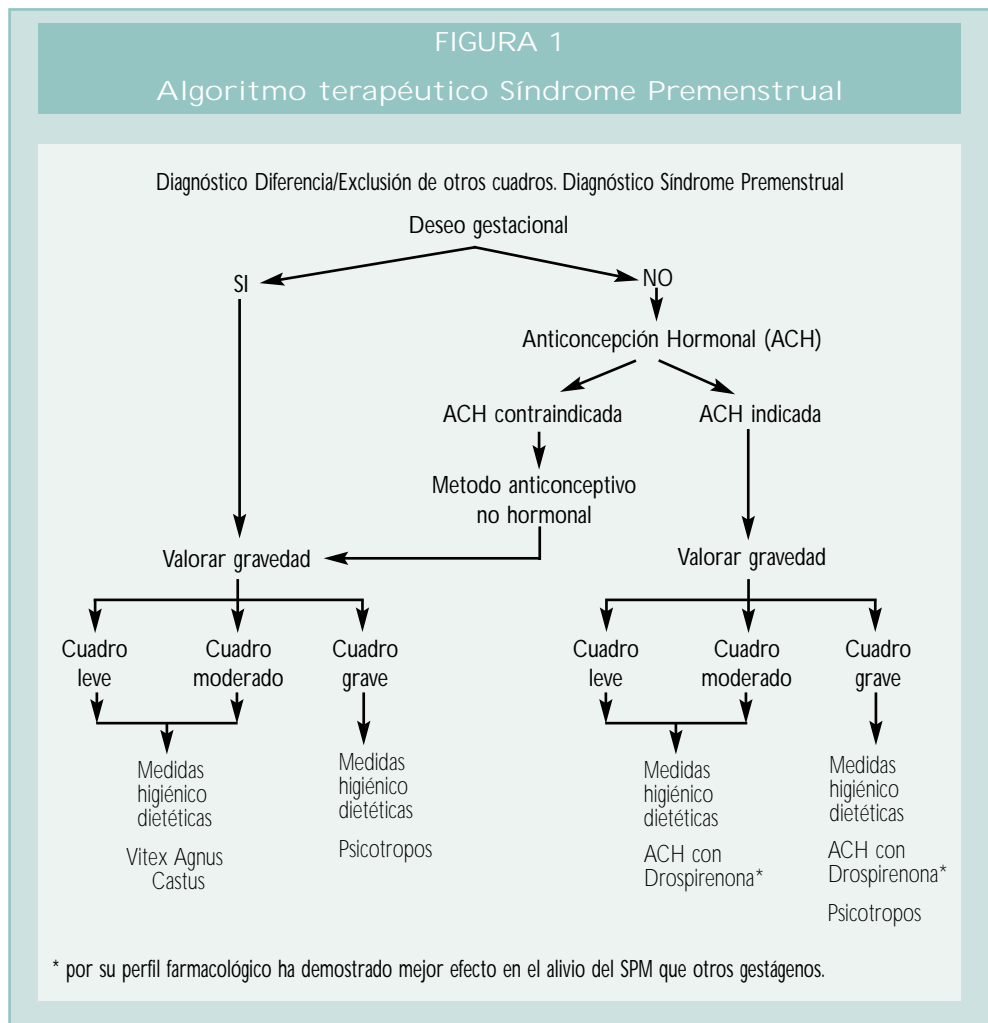
Los estudios no sólo se han hecho frente a placebo, sino también comparando el Sauzgatillo con fármacos que previamente habían mostrado su utilidad. En esta línea de investigación, el *Vitex Agnus Castus* demostró igual eficacia en el control del SPM que la fluoxetina, pero con menores efectos secundarios (73).

Aún no es conocido totalmente cuál es el mecanismo íntimo de acción del Sauzgatillo. Parece claro que su actuación es central, normalizando de algún modo la síntesis alterada de neurotransmisores, bien sea por defecto como por exceso, como la melatonina (74). En este sentido, lo más investigado es su acción sobre el receptor dopaminérgico. El extracto hidroalcohólico del fruto de agnocas-

to inhibe la secreción de prolactina, lo cual ha sido demostrado tanto en experimentos *in vitro* como *in vivo*. Esta acción se ha relacionado con la presencia en la droga de principios dopaminérgicos, que actuarían estimulando selectivamente receptores de tipo D2 (75,76).

La dosis más adecuada se considera que está en unos 4 mg de extractos seco del fruto, con una dosificación de una o dos dosis al día, durante un periodo mínimo de 3 meses, todos los días del ciclo. Si fuera necesario, se puede utilizar por tiempo indefinido.

Por lo que se refiere a los efectos secundarios, se trata de una droga bien tolerada, para la que sólo ocasionalmente se ha descrito la aparición de picores o exantemas urticariosos (77). Estas reacciones de tipo alérgico cesan al suspender el tratamiento.



En base fundamentalmente a sus buenos resultados, incluso más allá del mero ámbito del SPM, y a su práctica ausencia de efectos secundarios, es una opción terapéutica muy válida en el SPM leve a moderado.

## 7. Algoritmo terapéutico

Es preciso destacar que, a efectos prácticos, es necesario valorar el tratamiento no sólo basándose en datos objetivos de intensidad, sino en la vivencia subjetiva que la paciente pueda tener de la gravedad del cuadro. Sin embargo, en líneas generales, pueden darse las directrices terapéuticas que se resumen en la figura 1.

## Bibliografía

1. Morris NM, Udry JR. Contraceptive pills and day-by-day feelings of well-being. *Am J Obstet Gynecol* 1972;113(6):763-5.
2. Silbergeld S, Brast N, Noble EP. The menstrual cycle: a double-blind study of symptoms, mood and behavior, and biochemical variables using enovid and placebo. *Psychosom Med* 1971;33(5):411-28.
3. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. Concurrent use of oral contraceptives with antidepressants for premenstrual syndromes. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(5):540-2.
4. Brown C, Ling F, Wan J. A new monophasic oral contraceptive containing drospirenone. Effect on premenstrual symptoms. *J Reprod Med* 2002;47(1):14-22.
5. Rapkin A. A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28 Suppl 3:39-53.
6. Freeman EW. Evaluation of a unique oral contraceptive (Yasmin) in the management of premenstrual dysphoric disorder. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002;7 Suppl 3:27-34.
7. Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, Pearlstein T, Brown C, Parsey K, Zhang P, Patel H, Foegh M; PMS/PMDD Research Group. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10(6):561-9.
8. Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, Gerlinger C, Heithecker R. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5(2):124-34.
9. Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antiminerlocorticoid properties: a short review. *Mol Cell Endocrinol* 2004;217(1-2):255-61.
10. Editorial. Is [symbol: see text] Yasmin a "truly different" pill? *Drug Ther Bull* 2002;40(8):57-9.
11. Boschitsch E, Skarabis H, Wuttke W, Heithecker R. The acceptability of a novel oral contraceptive containing drospirenone and its effect on well-being. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5 Suppl 3:34-40.



12. Dickerson V. Quality of life issues. Potential role for an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and drospirenone. *J Reprod Med* 2002;47(11 Suppl):985-93.
13. Mansour D. Experiences with Yasmin: the acceptability of a novel oral contraceptive and its effect on well-being. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002;7 Suppl 3:35-41.
14. Borenstein J, Yu HT, Wade S, Chiou CF, Rapkin A. Effect of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and drospirenone on premenstrual symptomatology and health-related quality of life. *J Reprod Med* 2003;48(2):79-85.
15. Apter D, Borsos A, Baumgartner W, Melis GB, Vexiau-Robert D, Colligs-Hakert A, Palmer M, Kelly S. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on general well-being and fluid-related symptoms. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003;8(1):37-51.
16. Dennerstein L, Spencer-Gardner C, Gotts G, Brown JB, Smith MA, Burrows GD. Progesterone and the premenstrual syndrome: a double blind crossover trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290(6482):1617-21.
17. Sampson GA. Premenstrual syndrome: a double-blind controlled trial of progesterone and placebo. *Br J Psychiatry* 1979;135:209-15.
18. Andersch B, Hahn L. Progesterone treatment of premenstrual tension--a double blind study. *J Psychosom Res* 1985;29(5):489-93.
19. Maddocks S, Hahn P, Moller F, Reid RL. A double-blind placebo-controlled trial of progesterone vaginal suppositories in the treatment of premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154(3):573-81.
20. Freeman E, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. Ineffectiveness of progesterone suppository treatment for premenstrual syndrome. *JAMA* 1990;264(3):349-53.
21. Taskin O, Gokdeniz R, Yalcinoglu A, Buhur A, Burak F, Atmaca R, Ozekici U. Placebo-controlled cross-over study of effects of tibolone on premenstrual symptoms and peripheral beta-endorphin concentrations in premenstrual syndrome. *Hum Reprod* 1998;13(9):2402-5.
22. O'Brien PM, Abukhalil IE. Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase-only danazol. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1 Pt 1):18-23.
23. Hahn PM, Van Vugt DA, Reid RL. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of danazol for the treatment of premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20(2):193-209.
24. Deeny M, Hawthorn R, McKay Hart D. Low dose danazol in the treatment of the premenstrual syndrome. *Postgrad Med J* 1991;67(787):450-4.
25. Watts JF, Edwards RL, Butt WR. Treatment of premenstrual syndrome using danazol: preliminary report of a placebo-controlled, double-blind, dose ranging study. *J Int Med Res* 1985;13(2):127-8.
26. Watts JF, Butt WR, Logan Edwards R. A clinical trial using danazol for the treatment of premenstrual tension. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94(1):30-4.
27. Halbreich U, Rojansky N, Palter S. Elimination of ovulation and menstrual cyclicity (with danazol) improves dysphoric premenstrual syndromes. *Fertil Steril* 1991;56(6):1066-9.
28. Sarno AP Jr, Miller EJ Jr, Lundblad EG. Premenstrual syndrome: beneficial effects of periodic, low-dose danazol. *Obstet Gynecol* 1987;70(1):33-6.

29. Muse KN, Cetel NS, Futterman LA, Yen SC. The premenstrual syndrome. Effects of "medical ovariectomy". *N Engl J Med* 1984;311(21):1345-9.
30. Hammarback S, Backstrom T. Induced anovulation as treatment of premenstrual tension syndrome. A double-blind cross-over study with GnRH-agonist versus placebo. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988;67(2):159-66.
31. Mortola JF, Girton L, Fischer U. Successful treatment of severe premenstrual syndrome by combined use of gonadotropin-releasing hormone agonist and estrogen/progestin. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(2):252A-252F.
32. Di Carlo C, Palomba S, Tommaselli GA, Guida M, Di Spiezo Sardo A, Nappi C. Use of leuprolide acetate plus tibolone in the treatment of severe premenstrual syndrome. *Fertil Steril* 2001;75(2):380-4.
33. Brogden RN, Goa KL, Faulds D. Mifepristone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 1993;45(3):384-409.
34. Schmidt PJ, Nieman LK, Grover GN, Muller KL, Merriam GR, Rubinow DR. Lack of effect of induced menses on symptoms in women with premenstrual syndrome. *N Engl J Med* 1991;324(17):1174-9.
35. Wood C, Jakubowicz D. The treatment of premenstrual symptoms with mefenamic acid. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87(7):627-30.
36. Budoff PW. The use of prostaglandin inhibitors for the premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 1983;28(7):469-78.
37. Mira M, McNeil D, Fraser IS, Vizzard J, Abraham S. Mefenamic acid in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1986;68(3):395-8.
38. O'Brien PM, Craven D, Selby C, Symonds EM. Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86(2):142-7.
39. Vellacott ID, Shroff NE, Pearce MY, Stratford ME, Akbar FA. A double-blind, placebo-controlled evaluation of spironolactone in the premenstrual syndrome. *Curr Med Res Opin* 1987;10(7):450-6.
40. Wang M, Hammarback S, Lindhe BA, Backstrom T. Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74(10):803-8.
41. Johnson SR. Premenstrual syndrome therapy. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41(2):405-21.
42. Casson P, Hahn PM, Van Vugt DA, Reid RL. Lasting response to ovariectomy in severe intractable premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(1):99-105.
43. Casper RF, Hearn MT. The effect of hysterectomy and bilateral oophorectomy in women with severe premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(1):105-9.
44. Steiner M, Steinberg S, Stewart D, et al. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. Canadian Fluoxetine/Premenstrual Disphoria Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 1529-1534.
45. Steiner M, Korzekwa M, Lamont J, Wilkins A. Intermittent fluoxetine dosing in the treatment of women with premenstrual dysphoria. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33: 771-774.
46. Olah KS. The use of fluoxetine (Prozac) in premenstrual syndrome: is the incidence of sexual dysfunction and anorgasmia acceptable?. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22: 81-83.

47. Pearlstein T. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Premenstrual Dysphoric Disorder. The Emerging Gold Standard? *Drugs* 2002; 62: 1869-1885.
48. Eriksson E, Andersch B, Ho HP, Landen M, Sundblad C. Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoria. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(Suppl 7): 16-23.
49. Pearlstein T, Steiner M. Non-antidepressant treatment of premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl 12): 22-27.
50. Endicott J, Nee J, Cohen J, Halbreich U. Premenstrual changes: patterns and correlates of daily ratings. *J Affect Disord* 1986;10(2):127-35.
51. Wurtman JJ, Brzezinski A, Wurtman RJ, Laferrere B. Effect of nutrient intake on premenstrual depression. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(5):1228-34.
52. Wurtman JJ. Depression and weight gain: the serotonin connection. *J Affect Disord* 1993;29(2-3):183-92.
53. Lyon KE, Lyon MA. The premenstrual syndrome. A survey of current treatment practices. *J Reprod Med* 1984;29(10):705-11.
54. Abraham GE, Rumley RE. Role of nutrition in managing the premenstrual tension syndromes. *J Reprod Med* 1987;32(6):405-22.
55. Abraham GE, Hargrove JT. Effect of vitamina B6 on premenstrual symptomatology in women with premenstrual tension syndromes: a double-blind crossover study. *Infertility* Q090: 3: 155-160.
56. Halbreich U, Endicott J. Methodological issues in studies of premenstrual changes. *Psychoneuroendocrinology* 1985;10(1):15-32.
57. Kendall KE, Schnurr PP. The effects of vitamin B6 supplementation on premenstrual symptoms. *Obstet Gynecol* 1987;70(2):145-9.
58. Williams MJ, Harris RI, Dean BC. Controlled trial of pyridoxine in the premenstrual syndrome. *J Int Med Res* 1985;13(3):174-9.
59. Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. Premenstrual Syndrome Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(2):444-52.
60. Walker AF, De Souza MC, Vickers MF, Abeyasekera S, Collins ML, Trinca LA. Magnesium supplementation alleviates premenstrual symptoms of fluid retention. *J Womens Health* 1998;7(9):1157-65.
61. Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. The DOSE study: a clinical trial to examine efficacy and dose response of exercise as treatment for depression. *Control Clin Trials* 2002;23(5):584-603.
62. McGowan RW, Pierce EF, Eastman N, Tripathi HL, Dewey T, Olson K. Beta-endorphins and mood states during resistance exercise. *Percept Mot Skills* 1993;76(2):376-8.
63. Fernandez-Pastor VJ, Ruiz M, Diego-Acosta AM, Avila C, Garcia JC, Perez F, Guirado F, Noguera N. Metabolic and hormonal changes during aerobic exercise in distance runners. *J Physiol Biochem* 1999;55(1):7-16.
64. Lam RW, Carter D, Misri S, Kuan AJ, Yatham LN, Zis AP. A controlled study of light therapy in women with late luteal phase dysphoric disorder. *Psychiatry Res* 1999;86(3):185-92.

65. Puolakka J, Makarainen L, Viinikka L, Ylikorkala O. Biochemical and clinical effects of treating the premenstrual syndrome with prostaglandin synthesis precursors. *J Reprod Med* 1985;30(3):149-53.
66. Collins A, Cerin A, Coleman G, Landgren BM. Essential fatty acids in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1993;81(1):93-8
67. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlova-Wuttke D. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*)--pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine* 2003;10(4):348-57.
68. Halaska M, Beles P, Gorkow C, Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a *Vitex agnus castus* extract: results of a placebo-controlled double-blind study. *Breast* 1999;8(4):175-81.
69. Tschudin S, Huber R. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a *Vitex agnus castus* extract: Results of a placebo-controlled double-blind study. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2000;7(3):162-4.
70. Halaska M, Raus K, Beles P, Martan A, Paithner KG. Treatment of cyclical mastodynia using an extract of *Vitex agnus castus*: results of a double-blind comparison with a placebo. *Ceska Gynekol* 1998;63(5):388-92.
71. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001;322(7279):134-7.
72. Berger D, Schaffner W, Schrader E, Meier B, Brattstrom A. Efficacy of *Vitex agnus castus* L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet* 2000;264(3):150-3.
73. Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus *Vitex agnus castus* extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol* 2003;18(3):191-5.
74. Dericks-Tan JS, Schwinn P, Hildt C. Dose-dependent stimulation of melatonin secretion after administration of *Agnus castus*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111(1):44-6.
75. Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W. Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts in vitro. *Phytomedicine* 2000;7(5):373-81.
76. Jarry H, Leonhardt S, Gorkow C, Wuttke W. In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of *Agnus castus*: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. *Exp Clin Endocrinol* 1994;102(6):448-54.
77. Loch EG, Selle H, Boblitz N. Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing *Vitex agnus castus*. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9(3):315-20.