

112401

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA MEDICA,
PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL.

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
"RAMON DE LA FUENTE MUÑIZ"

**"Respuesta al tratamiento del Trastorno disfórico premenstrual
con citalopram continuo contra citalopram intermitente"**

Tesis que para obtener el título de especialista en
PSIQUIATRIA
Presenta
MONICA FLORES RAMOS.

Tutor teórico

Dra. Martha Ontiveros Uribe.

SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
"RAMON DE LA FUENTE MUÑIZ"
CALLE DE LA SALUD S/N
PO BOX 7-030
MEXICO D.F. 06702

Tutor Metodológico

Ing. José Cortés Sotres.

Febrero 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Departamento de Estudios de Posgrado
Escuela de Estudios de Posgrado
Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto de Investigaciones Económicas
México, D.F.

Mónica Flores R.

3/ Dic / 2003



ÍNDICE

I	Introducción	1
II	Antecedentes	2
	II.1 Diagnóstico	3
	II.2 Sintomatología	5
	II.3 Epidemiología	6
	II.4 Factores asociados	7
	II.5 Aspectos neuropsicológicos	8
	II.6 Personalidad y Trastorno disfórico premenstrual	10
	II.7 Comorbilidad	11
	II.8 Instrumentos de medición	12
	II.9 Etiología	14
	II.10 Tratamiento	21
III	Justificación	34
IV	Objetivos	36
V	Hipótesis	36
VI	Diseño	36
VII	Metodología	37
VIII	Análisis estadístico	42
IX	Resultados	43
X	Discusión	50
XI	Conclusiones	54
X	Bibliografía	55
XI	Apéndices	61

INTRODUCCIÓN.

El trastorno disfórico premenstrual (TDPM) se caracteriza por una serie de síntomas afectivos y físicos que se presentan en días previos a la menstruación y remiten al iniciar ésta, o unos días después del inicio del sangrado catamenial. Debe diferenciarse del síndrome premenstrual en el cual los síntomas principales son físicos, mientras que en el trastorno disfórico premenstrual se hace énfasis en la presencia de síntomas emocionales. La prevalencia del trastorno no está bien establecida, pero se supone que alrededor del 2 al 3% de mujeres lo padecen. Este es el único padecimiento psiquiátrico que requiere la confirmación prospectiva del diagnóstico durante dos ciclos menstruales consecutivos.

En la etiología del trastorno se han implicado diversas hipótesis como los cambios en los niveles séricos de estrógenos y progesterona u otras hormonas, alteraciones en los ritmos circadianos y alteraciones en diversos sistemas de neurotransmisores, entre otras.

Se han propuesto más de 80 tratamientos para este trastorno, pero en la actualidad se considera a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina como la primera línea de tratamiento.

Este trabajo tuvo como objetivo valorar la respuesta al tratamiento con citalopram continuo contra intermitente en pacientes con TDPM. Así mismo, se observan las características que marcan la personalidad en esta muestra de pacientes. Se incluyeron a 19 pacientes con éste diagnóstico y se dividieron al azar en dos grupos: el primero recibió 20 mg diarios de citalopram y el segundo recibió 20 mg de citalopram durante una semana previa al inicio de la menstruación.

Además, se aplicaron la escala de Eysenck de personalidad (CPE) y el listado de síntomas de Hopkins (SCL-90) para valorar rasgos de personalidad y psicopatología general.

Los resultados muestran que existe una respuesta favorable de las pacientes al tratamiento continuo con citalopram, mientras que el tratamiento intermitente es poco efectivo, sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa. Esto, contradice los estudios anteriores en los que se ha mostrado que ambos tratamientos resultan igual de efectivos.

Con respecto a la personalidad se pueden observar puntuaciones elevadas en el rubro de neuroticismo en éstas pacientes y se observa que dichas puntuaciones disminuyen al final del tratamiento en comparación con la línea basal.

ANTECEDENTES.

Los trastornos del estado de ánimo relacionados con el ciclo menstrual han sido descritos desde tiempo atrás. Hipócrates, en la "enfermedad de las vírgenes" asoció una serie de síntomas cognitivos y conductuales con la retención del sangrado menstrual (7, 17,47); se habla de ellos incluso en el Talmud y la Biblia (86). En 1931, Robert Frank (7) estudió a quince mujeres que reportaban "tensión premenstrual" de 7 a 10 días antes del inicio de la menstruación y que desaparecía durante el sangrado menstrual. Durante los siglos 18 y 19, otros investigadores describieron la presentación de manía y depresión en relación a la menstruación o a la retención del sangrado menstrual. Posteriormente, Benedek y Rubenstein (58) estudiaron las respuestas emocionales de mujeres sometidas a psicoanálisis, durante su ciclo premenstrual. Concluyeron que la ovulación es acompañada de una sensación placentera, en el período premenstrual se manifiestan sentimientos de ansiedad y depresión y, la menstruación, se caracteriza predominantemente por sentimientos de tristeza.

A partir de la descripción de Frank, surgieron una serie de investigaciones de éste problema; sin embargo, la falta de una definición concreta de esta entidad obstaculizó su estudio. Fue hasta 1987 que la Asociación Psiquiátrica Americana (APA) propuso como una categoría diagnóstica al Trastorno disfórico premenstrual (TDPM). Se incluyó en la versión revisada de la tercera edición del Manual estadístico y diagnóstico de trastornos mentales (DSM-III-R), con el nombre de trastorno disfórico de la fase lútea tardía (TDFL).

El TDPM fue mencionado por primera vez como un diagnóstico psiquiátrico específico en 1994. Debido a la preocupación de estigmatizar a las mujeres con esta sintomatología como enfermas mentales, se incluyó en el apéndice de la cuarta edición del Manual estadístico y diagnóstico de las enfermedades mentales (DSM-IV), como un trastorno depresivo no especificado. La edición revisada del DSM IV no sufre modificaciones con respecto a la anterior. La única diferencia que establece el DSM III R ,del DSM IV es que éste último agrega el síntoma de "sensación de estar fuera de control" y estipula que debe existir un período libre de sintomatología en la semana posterior a la menstruación.

Se conoce como **síndrome premenstrual (SPM)** al conjunto de síntomas emocionales, físicos y conductuales, que se presentan algunos días antes de la menstruación y disminuyen al inicio de ésta (28). En un sentido amplio esta es la definición de síndrome premenstrual, pero los criterios establecidos para **trastorno disfórico premenstrual (TDPM)**, según la APA, destacan la presencia de síntomas psicológicos como tristeza, irritabilidad y ansiedad. El diagnóstico preciso

del TDPM es de gran importancia para los estudios de investigación y para el tratamiento adecuado de los pacientes. Dentro de los cambios físicos que presentan las mujeres con SPM, se encuentran, dolor, fatiga, distensión abdominal y sensación de hinchazón que por lo general no ocasionan deterioro importante en las funciones de la mujer. Los mismos síntomas pueden estar presentes en el TDPM, pero predominan cambios en el humor y la conducta como depresión, ansiedad e irritabilidad que llegan a ser incapacitantes o alteran la vida laboral, familiar e interpersonal de las pacientes (16).

La superposición entre el TDPM y el SPM severo es frecuente, 79% de las mujeres que cumplen los criterios de SPM, también cumplen criterios de TDPM (25).

DIAGNÓSTICO.

En un estudio llevado a cabo en la Universidad de California en San Diego se observó que de 263 mujeres que buscaban ayuda por quejas premenstruales el 10.2% presentaban síntomas de una menopausia temprana, 20.5% no reportaban un intervalo libre de síntomas en la fase folicular o no cumplían criterios al hacer una valoración prospectiva. Además, el 11% tenían un trastorno de la personalidad o afectivo, 10.6% utilizaban anticonceptivos orales, 5.3% tenían trastornos de la alimentación, 3.8% abusaban de alcohol u otras sustancias, y 8.4% eran diagnosticadas con otras enfermedades médicas como diabetes o hipotiroidismo. Por lo tanto, más del 75% de las pacientes presentaban otras condiciones médicas o psiquiátricas (75). Esto refleja la gran variedad de entidades que pueden confundirse con este trastorno y apoya el hecho de que el diagnóstico debe basarse en criterios estrictos(64, 102, 122).

Los criterios diagnósticos según el DSM-IV se encuentran consignados en el apéndice 1. El criterio A enfatiza la recurrencia y el límite de tiempo en que se presenta este trastorno, es decir, debe estar presente en varios ciclos menstruales y la afección es predominante en la semana previa de la menstruación (47). Esto, no excluye los síntomas que se pueden presentar al momento de la ovulación y los síntomas que remiten gradualmente después del inicio de la menstruación. La remisión durante la fase folicular es de gran relevancia para realizar el diagnóstico.

El criterio de severidad es muy importante, ya que pueden presentarse síntomas premenstruales en muchas mujeres, pero éstos deben ser referidos como incapacitantes o deben tener un impacto negativo en las habilidades de la mujer en su casa, trabajo o en sus relaciones interpersonales. De hecho, este criterio crea una diferencia importante en los estudios de prevalencia del trastorno, ya que aproximadamente un 20% de las mujeres puede referir molestias premenstruales, pero los síntomas severos solamente se observan en un 3 a 5% de las pacientes.

El último criterio para el diagnóstico del trastorno disfórico premenstrual revela la discrepancia que se ha observado entre los reportes prospectivos y retrospectivos de la sintomatología. Se sugiere que los reportes retrospectivos revelan más las actitudes sociales y los mitos con respecto al ciclo menstrual y tienden a reportar mayor intensidad en los síntomas(15,47).

Los diarios de sintomatología aplicados durante dos ciclos menstruales como mínimo, permiten al investigador distinguir entre un trastorno disfórico premenstrual y la exacerbación de otros trastornos o de psicopatología no relacionada con el ciclo menstrual. Estos diarios permiten comparar la severidad de los síntomas del período premenstrual con la fase folicular asintomática. Se propone que si cinco o más síntomas, cambian marcadamente en severidad y si no existe otro diagnóstico que explique esos síntomas, el diagnóstico de TDPM es apropiado. De acuerdo a Endicott y Halbreich (16), éstos diarios pueden demostrar los diferentes tipos de sintomatología que manifiestan las mujeres. Al ser graficadas las puntuaciones diarias, se observa claramente la exacerbación de la sintomatología en el período premenstrual. También puede detectarse otro problema médico, la exacerbación de un trastorno subyacente o patrones no bien establecidos.

En 1983, el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos (NIMH) recomendó que el diagnóstico de Síndrome premenstrual se hiciera basándose en un incremento del 30% de intensidad en los síntomas 6 días antes de la menstruación, en comparación con el periodo intermenstrual (días 5 a 10 del ciclo). En 1988, Anderson y colaboradores (2), realizaron un estudio prospectivo con 18 mujeres que fueron evaluadas con la escala de valoración premenstrual (PAF) y la escala de evaluación diaria (DRF). Los autores concluyeron que la guía propuesta por la NIMH es útil, pero no provee información acerca de la naturaleza de los síntomas. Es decir, no establece que sean parte del SPM o estén en relación con otros trastornos como la depresión.

La ciclicidad del problema debe ser tomada en cuenta así como la desaparición de los síntomas durante el embarazo y la menopausia. Algunas mujeres reportan sintomatología similar a la del TDPM mientras se encuentran en algún régimen de reemplazo hormonal. Otro diagnóstico de exclusión lo constituyen algunas enfermedades médicas, sobre todo endocrinológicas, como son los síndromes anémicos, la diabetes y las enfermedades tiroideas; así mismo debe considerarse la presencia de trastornos ginecológicos como posibles causas de la sintomatología.

Se han descrito cuatro patrones diferentes de presentación del síndrome premenstrual (88) que tienen como característica común un intervalo libre de síntomas en la fase folicular del ciclo menstrual:

En el **patrón 1** los síntomas se presentan durante la semana previa a la menstruación y desaparecen durante el sangrado menstrual.

El **patrón 2** se caracteriza por la aparición de sintomatología alrededor del día de la ovulación que persiste durante la fase lútea y desaparece durante la menstruación.

En el **patrón 3** se presenta un breve período de síntomas alrededor de la ovulación que reaparecen en la segunda semana de la fase lútea.

En el **patrón 4** los síntomas aparecen durante la ovulación y persisten durante la fase lútea y la menstruación, dejando un intervalo libre de síntomas de una semana a diez días.

El hecho de que los patrones descritos representen distintos subgrupos con diferente etiología y sus implicaciones en el tratamiento, aún está por dilucidarse.

SINTOMATOLOGÍA.

Uno de los mayores problemas para desarrollar las escalas de medición del TDPM fue precisar la sintomatología que las mujeres experimentan durante el ciclo menstrual, debido a la gran cantidad de síntomas reportados. Por ejemplo, un estudio hecho por May en 1976, encontró que un grupo de mujeres experimentaba depresión y pensamiento negativo en la fase premenstrual, mientras que otro grupo, experimentaba ánimo bajo pero durante la menstruación. Cuando Moos (74) desarrolló el instrumento de medición que lleva su nombre, investigó 46 síntomas agrupados en siete tipos principales, esto demuestra la gran diversidad de síntomas que se han estudiado.

Halbreich y colaboradores (42) describen la creación de otra escala de medición, la Forma de evaluación premenstrual (PAF), que refleja la gran diversidad de cambios manifestados durante el período premenstrual. En esta escala se evalúan 107 síntomas, agrupados en 18 apartados, que indican: ánimo bajo, síntomas depresivos endógenos, labilidad, deterioro social, ansiedad, aumento del bienestar, impulsividad, cambios fisiológicos autonómicos, fatiga, disminución en el funcionamiento social, síntomas depresivos atípicos, síntomas "histeroides", hostilidad, síntomas mentales "orgánicos" y una miscelánea de cambios físicos y mentales.

Rubinow y colaboradores (92) han descrito diversos síntomas que pueden ser agrupados en: afectivos, cognitivos, neurovegetativos, autonómicos, del sistema nervioso central, hidroelectrolíticos, dermatológicos y conductuales. Mira y colaboradores (72) también hacen un análisis de los síntomas reportados en el TDPM y observan que las puntuaciones del estado de ánimo, en general, aumentan considerablemente entre pacientes con TDPM comparadas con controles, de una manera estadísticamente significativa. Los síntomas físicos en cambio, muestran una variación similar tanto en pacientes con TDPM como en controles sanas; estos hallazgos son consistentes con los criterios propuestos por la APA para el diagnóstico de TDPM.

Los síntomas encontrados con mayor consistencia en los diferentes estudios incluyen irritabilidad, tensión, dolor mamario, cefalea y depresión. Síntomas similares fueron observados en un estudio Escandinavo; mientras que un estudio epidemiológico Canadiense encontró que las mujeres reportaban en mayor medida retención hídrica, cambios conductuales, afecto negativo, excitación y disminución en la concentración. La base de datos más amplia que existe es la derivada del grupo de estudio del DSM-IV que reporta los síntomas referidos por 670 mujeres. En orden de frecuencia los síntomas identificados son ánimo bajo, labilidad emocional, tensión, ansiedad, irritabilidad, pérdida del interés, baja concentración, pobre energía, cambios en el sueño y el apetito (8,) y síntomas físicos (8,16,17).

EPIDEMIOLOGÍA.

La prevalencia reportada del trastorno puede variar de acuerdo a los criterios utilizados para su estudio, se sabe que aproximadamente un 80% de las mujeres presentan por lo menos un síntoma premenstrual, pero cuando tomamos en cuenta el criterio de severidad y la interferencia con las actividades cotidianas se encuentra que del 2 al 10% de las mujeres presentan el diagnóstico (65).

Anderson y colaboradores (2) observaron que cuando el criterio utilizado para el diagnóstico incluye una puntuación de 5 a 6 en un síntoma (según el DRF) durante 4 de 6 días durante 2 ciclos consecutivos, la prevalencia es de 44%; mientras que si tomamos como válido el criterio de una puntuación de 5 a 6 en un síntoma del mismo instrumento, por lo menos un día, en por lo menos dos ciclos de tres, la prevalencia disminuye a 17% en la misma muestra. En otro estudio con una muestra de 1852 mujeres se encontró una prevalencia de 72.8%, con un 7.5% de mujeres que buscaban ayuda por la intensidad de sus síntomas(28).

Un estudio que evaluó la presencia del trastorno en mujeres que no buscaban tratamiento para este problema encontró una prevalencia de 4.6%. Haskett encontró resultados similares en un estudio prospectivo (46).

Aunque algunos reportes no han encontrado relación entre la incidencia del TDPM y la edad, el estado marital o la paridad (35), estudios más recientes sugieren que los síntomas premenstruales están ligados a la edad, con un inicio durante la adolescencia y una mayor prevalencia entre los 20 y 30 años (28, 44). El promedio de edad de inicio es a los 26 años y se piensa que al pasar el tiempo las pacientes empeoran. Las mujeres que sufren este trastorno experimentan un deterioro funcional importante sobre todo en la relación de pareja y con sus hijos (46, 121). Algunos datos preliminares sugieren que la intensidad de los síntomas aumenta cuando la

mujer se aproxima a la menopausia (48). Algunos reportes anecdóticos relacionan temporalmente el inicio de los síntomas premenstruales con algún evento obstétrico o ginecológico.

FACTORES ASOCIADOS.

Algunos estudios sugieren diferencias en la sintomatología premenstrual relacionada con aspectos socioculturales, tales como estado civil, paridad, ocupación, escolaridad y medio de procedencia urbano o rural (17, 69).

En mujeres mexicanas se ha observado que quienes tienen un grado profesional de estudios universitarios reportan síntomas premenstruales más severos que quienes tienen menor grado de escolaridad (69). Una explicación posible a este fenómeno es que las mujeres con mayor preparación tienen mayor facilidad para expresar su sintomatología que las mujeres con menor grado de preparación. El reporte de los síntomas podría estar influido por la idea que las mujeres tengan de las molestias que deben experimentar. En este sentido, se ha propuesto que los síntomas podrían ser producto de las expectativas de cada mujer (80).

Marván y Escobedo (69), realizaron un estudio con 86 mujeres Mexicanas de 20 a 40 años de edad cuyo más alto grado de escolaridad fue el sexto año de primaria. En este estudio se dividieron a las participantes en dos grupos: un grupo experimental a quienes se les proyectó un video con información acerca de los cambios del estado anímico durante el ciclo menstrual y un grupo control al cual se le proyectó un video en el cual simplemente se explicaba la fisiología del ciclo menstrual. Los autores observaron que las pacientes que habían recibido información acerca del síndrome premenstrual reportaban más síntomas al aplicarles el cuestionario de malestar menstrual de Moos; sin embargo, una desventaja del estudio fue que dicha escala se aplicó de manera retrospectiva.

Los eventos estresantes de la vida diaria también influyen en el inicio y el curso de enfermedades médicas y psiquiátricas, incluido el trastorno disfórico premenstrual. Schmidt y colaboradores (95) en 1990 estudiaron a 40 mujeres con trastornos del afecto relacionados con la menstruación y 20 voluntarias asintomáticas. Cada una de las participantes completó una versión modificada de la escala de eventos placenteros y displacenteros de la vida de Lewinsohn. Los autores observaron que el número total de eventos estresantes ocurridos durante la fase lútea y la fase folicular en ambos grupos no difirió considerablemente; sin embargo, la percepción de dichos eventos fue diferente en las pacientes durante la fase lútea, quienes percibían más displacentero el mismo evento en la fase lútea que en la fase folicular. En conclusión, los hallazgos de este estudio sugieren que muchas mujeres con trastornos del afecto relacionados con el ciclo menstrual prospectivamente confirmados, experimentan cambios más marcados en el afecto y en la percepción

negativa de los eventos diarios de la vida durante la fase lútea del ciclo menstrual. Por lo tanto, los cambios en la sintomatología, pueden ser mejor conceptualizados si tomamos en cuenta ambos componentes: afectivos y cognoscitivos.

La relación entre los estresores diarios, la apreciación de éstos estresores, los procesos de afrontamiento y la fase del ciclo menstrual, también fueron evaluados por Fontana y Palfai (22) en mujeres con disforia premenstrual y controles sanas. Los autores observaron diferencias en la apreciación de los estresores y las formas de afrontamiento entre las controles y las pacientes con TDPM. Los resultados con respecto a la apreciación de los eventos estresantes de la vida fueron similares a los reportados por Schmidt y colaboradores (95), pero además se observa que los modos de afrontamiento también son importantes ya que las pacientes con TDPM utilizan más la catarsis en el período premenstrual y buscan más apoyo social en ésta fase, además utilizan con menor frecuencia la "redefinición situacional" que es una estrategia de afrontamiento que consiste en revisar dos o más ocasiones una situación para cambiar la percepción de ésta.

Heilbrun (49) reporta que, de acuerdo a sus hallazgos, no existe ninguna diferencia entre los mecanismos de defensa utilizados por las mujeres en la fase premenstrual, en comparación con los días posteriores a la menstruación; sin embargo, este autor estudió a todo tipo de mujeres y no a mujeres con diagnóstico de TDPM.

ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS.

Pocos estudios se han enfocado a los aspectos cognitivos del Trastorno disfórico premenstrual, algunas mujeres con TDPM reportan una sensación subjetiva de alteración en las funciones cognitivas durante el período sintomático del ciclo. Dentro de los síntomas más reportados contamos: dificultad para concentrarse, torpeza en los movimientos, olvidos e indecisión. Man y colaboradores (67) observaron a través de la batería neuropsicológica de Cambridge que la memoria de trabajo se encontraba deteriorada en la fase lútea en mujeres sanas y en mujeres con TDPM, sin diferencias importantes en otras pruebas de funciones cognitivas.

Algunos investigadores han observado que las mujeres son más ágiles en las tareas verbales y motoras durante la fase folicular, mientras que otros autores no han observado diferencias. Los estudios realizados para observar las variaciones en la memoria durante el ciclo menstrual tampoco han encontrado diferencias importantes. Los resultados han sido contradictorios, con algunos autores que apoyan que la capacidad verbal no fluctúa durante el ciclo menstrual y otros que sugieren un déficit en la memoria verbal de mujeres con síndrome premenstrual (56). Los resultados

de un estudio más reciente, no soportan la existencia de una disminución en las funciones ejecutivas en el período premenstrual.

Los estudios iniciales enfocados en las alteraciones neuropsicológicas durante el ciclo menstrual han tenido algunas limitaciones, debido a la variabilidad en la definición de la fase del ciclo menstrual, a la falta de corroboración de la ovulación y al hecho de que la gravedad de la sintomatología premenstrual no se ha medido de forma consistente.

Resnick y colaboradores (89), en el año de 1998, realizaron un trabajo con 19 mujeres sanas que cumplían los criterios establecidos para TDPM según el DSM-IV y 18 mujeres con síntomas premenstruales de leves a moderados. Se les realizaron pruebas psicomotoras, de atención, de memoria verbal y de aprendizaje en la fase preovulatoria y en la lútea tardía. Se observó, a través de un análisis de varianza de medidas repetidas, que las mujeres con TDPM presentaban un enlentecimiento psicomotor sutil durante la fase lútea. A excepción de este rubro, ninguna de las otras pruebas realizadas demostró diferencias estadísticamente significativas entre mujeres sanas y mujeres con TDPM en las fases evaluadas del ciclo menstrual. Cockerill (12) no demostró variaciones en la capacidad para realizar tareas, en las mujeres, de acuerdo a la fase del ciclo menstrual.

Se han hecho otras mediciones neuropsicológicas en mujeres con trastorno disfórico premenstrual, como pruebas auditivas que revelan algunas diferencias entre la fase folicular y la fase lútea del ciclo menstrual (1). De la misma forma se ha tratado de relacionar la influencia de la fase del ciclo menstrual con medidas de la orientación del locus de control, sin encontrarse diferencias importantes que puedan ser generalizadas a todas las mujeres (68).

Diferentes reportes correlacionan las alteraciones cognitivas con los niveles estrogénicos, pero estos datos no proceden de estudios con mujeres con TDPM. Otros autores han observado, que solamente la destreza manual de mujeres con síndrome premenstrual se ve deteriorada en la fase lútea.

Otra línea de investigación en cuanto a mediciones neuropsicológicas en el TDPM propone que son los cambios en el afecto los que producen las variaciones en el desempeño de las pacientes en las pruebas neuropsicológicas; sin embargo, Golub (31) aplicó a 50 mujeres sanas escalas de depresión y ansiedad en los cuatro días previos al inicio de su menstruación y correlacionó los resultados obtenidos con pruebas cognitivas, sin encontrar una relación importante, lo cual sugiere que los cambios afectivos de la fase premenstrual no llegan a afectar las funciones cognitivas. Cabe aclarar que, a pesar de que estas mujeres sufrían de incremento en los niveles de ansiedad y depresión en los días previos a la menstruación, no cumplían con los criterios diagnósticos de TDPM.

PERSONALIDAD Y TRASTORNO DISFÓRICO PREMENSTRUAL.

Existe una relación mutua entre la personalidad y los síntomas premenstruales, de hecho en una proporción considerable de mujeres que padecen SPM, los síntomas constituyen una exacerbación premenstrual o menstrual de algunos rasgos de personalidad (102). Además, es un hecho que todos los trastornos psiquiátricos se ven influidos por la personalidad.

Los primeros cuestionarios de personalidad que se aplicaron a pacientes con síndrome premenstrual se enfocaron en el "neuroticismo", observándose que las puntuaciones de esta categoría generalmente se encontraban elevadas en mujeres con este diagnóstico. Otros reportes no encontraron diferencias importantes en las puntuaciones de pacientes con SPM y controles sanas. Lo contradictorio de los resultados se ha atribuido a las diferencias en los criterios diagnósticos utilizados en los estudios, en la severidad del síndrome y en la presencia o ausencia de comorbilidad psiquiátrica. También, se considera que la fase en que se aplica el cuestionario de personalidad puede influir en los resultados, se ha reportado que la aplicación de escalas de personalidad en la fase folicular se traduce en resultados normales (24, 105).

Para examinar la relación entre la personalidad y el síndrome premenstrual Freeman y colaboradores (24) aplicaron el Cuestionario tridimensional de personalidad (TPQ) a 157 mujeres con diagnóstico confirmado de síndrome premenstrual. Los autores argumentaron que las puntuaciones, específicamente de evitación del daño, debían ser mayores en pacientes con SPM que en controles sanas, pero menores que en pacientes con trastorno depresivo, debido a que los problemas afectivos mayores excluyen el diagnóstico de SPM. Efectivamente, la hipótesis fue constatada por los autores, quienes encontraron una elevación en los síntomas de evitación del daño y búsqueda de lo novedoso en pacientes con síndrome premenstrual asociados con una tendencia de las pacientes con SPM para presentar patrones sintomáticos específicos: síntomas depresivos para el factor de evitación del daño y apetito por alimentos específicos y cambios de humor para el factor de búsqueda de lo novedoso.

Con respecto a la personalidad en pacientes con síndrome premenstrual existe otro estudio llevado a cabo por Stout y colaboradores (105) en el año de 1985, que consistió en aplicar una batería de pruebas psicológicas a pacientes con el diagnóstico de SPM que incluyó el inventario de personalidad de Minnesota (MMPI), el inventario de depresión de Beck y la escala de adaptación marital durante la fase folicular de la menstruación. Los autores encontraron los siguientes perfiles psicológicos de acuerdo al MMPI: normal 36%, neurótica 31%, caracterológica 11%, psicótica 5% y no clasificada 17%. Sin embargo, otro estudio que también utilizó el Inventario de Personalidad

de Minnesota demostró que las pacientes con TDPM no tienen más trastornos de personalidad en comparación a controles sanos.

Hallman y colaboradores (43) aplicaron la Escala de personalidad de Karolinska (un instrumento autoaplicado, creado por los autores) y una versión corta del cuestionario de personalidad de Eysenck a un grupo de 40 mujeres con diagnóstico de Síndrome premenstrual y a 34 mujeres sanas. Encontraron diferencias importantes entre los dos grupos siendo las puntuaciones de las pacientes más elevadas en los rubros de ansiedad somática, tensión muscular, agresividad indirecta, agresión verbal y neuroticismo.

COMORBILIDAD.

El TDPM comparte una serie de características con trastornos de ansiedad y trastornos depresivos, tanto en la presentación clínica como en algunas alteraciones neuroendocrinológicas. Esta observación se ha hecho en modelos animales y en estudios realizados en humanos. Además, la buena respuesta de pacientes con TDPM al tratamiento con fármacos utilizados para los trastornos afectivos y de ansiedad también sugieren una relación en la etiopatogenia de éstos trastornos.

Los trastornos depresivos se encuentran con gran frecuencia en pacientes que sufren de TDPM, de hecho, es importante hacer la diferenciación entre un TDPM y la exacerbación premenstrual de un trastorno afectivo subyacente (16,28,47,120). También se sabe que las mujeres que tienen puntuaciones elevadas en las escalas de medición del TDPM tienen un riesgo mayor de desarrollar un episodio depresivo(34,117, 120). El rango reportado de comorbilidad entre trastornos afectivos y TDPM fluctúa entre 30 y 70%.

Se piensa que las mujeres con sintomatología premenstrual severa generalmente tienen un trastorno afectivo subyacente, aunque también se ha podido diagnosticar en éstas pacientes trastornos de personalidad limítrofes o mixtos.

De hecho, los cambios en el estado de ánimo del período premenstrual se asemejan a un episodio depresivo mayor con síntomas como ánimo disfórico o depresivo, ansiedad, irritabilidad, pérdida del interés en actividades cotidianas y anhedonia; así como síntomas que incluyen funciones como el sueño, el apetito, la concentración y el nivel de energía (44). El síndrome depresivo que se observa en el período premenstrual tiende a no tener muchos síntomas endógenos o melancólicos. La diferencia más importante entre el episodio depresivo y el TDPM es la temporalidad.

Los cambios premenstruales pueden predisponer a desarrollar depresión post parto o un síndrome similar llamado "maternity blues" y a la inversa, los cambios de ánimo premenstruales pueden ser exacerbados después de una depresión post parto.

Un estudio encontró que de 38 mujeres con diagnóstico de TDPM, el 68% reportó historia de depresión post parto, mientras que en controles esto se observa en el 10% de la población femenina general.(44). Otro estudio retrospectivo reportó que las mujeres con trastorno bipolar, especialmente aquellas cicladoras rápidas tienen con mayor frecuencia síntomas premenstruales severos que las controles sanas (120). Se requiere verificar ésta relación a través de diarios prospectivos.

Stout y colaboradores (105) encontraron una elevada frecuencia a lo largo de la vida de distimia, fobia, manía, trastorno obsesivo compulsivo, abuso de alcohol y abuso de otras sustancias en mujeres con quejas premenstruales.

INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.

Existe una gran diversidad en las escalas utilizadas para la valoración de los síntomas premenstruales, esto hace extremadamente difícil la evaluación comparativa de los síntomas de éste trastorno (10). Entre las escalas utilizadas comúnmente se encuentran escalas análogo visuales (VAS), la Forma de evaluación premenstrual (PAF), la Forma de registro diario (DR F), el Calendario de experiencias premenstruales (COPE), el Cuestionario de tensión premenstrual de Moos (MDQ) y el Reporte diario de síntomas (DSR).

En la actualidad, la utilización de los criterios del DSM-IV ha estandarizado el diagnóstico; sin embargo, aún no existe un consenso entre los investigadores del mejor instrumento para confirmar el diagnóstico y evaluar la mejoría con el tratamiento.

El cuestionario de malestar premenstrual de MOOS fue desarrollado en el año de 1968 (74) y es probablemente el instrumento más utilizado para estimar los cambios en el humor, conducta, concentración, dolor y síntomas físicos en el ciclo menstrual. Ha sido utilizado en diversos estudios de investigación (112) y consta de 47 reactivos que fueron correlacionados y analizados por Moos, quien agrupó los síntomas en ocho tipos correlacionados empíricamente.

En 1977, Sampson y Jenner (93) utilizaron este instrumento y analizaron los grupos de síntomas que se relacionaban más fuertemente con el ciclo menstrual, independientemente de la duración de éste. Ellos encontraron que hacer curvas de los datos colectados diariamente durante el ciclo menstrual es una medida útil de la severidad de los síntomas y la relación temporal entre los síntomas y el inicio de la menstruación. También observaron que la retención de líquidos es el

síntoma reportado con más frecuencia, seguido por dolor, cambios de conducta, disminución en el ánimo y la concentración, en el orden mencionado.

En 1993 una adaptación al alemán del cuestionario de malestar menstrual de Moos, fue aplicado a 51 mujeres con diagnóstico de Síndrome premenstrual y se encontró un claro incremento de la sintomatología siete días antes de la menstruación hasta dos días después del siguiente ciclo, con desaparición de los síntomas en los cuatro días siguientes (112). Se ha concluido que la entrevista realizada en una sola ocasión no provee de suficiente información para sustentar el diagnóstico, se requiere un seguimiento por varios ciclos para confiar en los datos obtenidos.

La severidad de cuatro síntomas premenstruales (irritabilidad, tensión, depresión y cambios de humor) fue medida por Steiner en 1995 a través de una escala análogo visual (VAS) en 330 mujeres que cumplieron los criterios de trastorno disfórico de la fase lútea según el DSM-III-R. Además, el autor comparó los resultados obtenidos con la escala del síndrome de tensión premenstrual según el observador (PMTS-O) y escalas autoaplicables que han sido utilizadas en diversos estudios clínicos y de prevalencia. Los resultados mostraron que el alfa de Chronbach fue de 0.89 o mayor para las tres escalas indicando un alto nivel de consistencia entre los reactivos individuales de estos instrumentos de medición (102).

Otra escala que ha sido utilizada en la medición de síntomas premenstruales es la Forma de evaluación premenstrual (PAF), un cuestionario retrospectivo autoaplicado; que fue analizado por Nogueira y Calil (78) con el propósito de evaluar la adaptación del PAF para seleccionar pacientes y evaluar su sintomatología premenstrual, así como su utilidad clínica como auxiliar en el diagnóstico del TDPM. Las autoras concluyeron que el PAF puede ser útil para diferenciar la población clínica de las controles sanas pero no proporciona información suficiente para hacer el diagnóstico definitivo de TDPM. El PAF resultó ser un instrumento altamente sensible pero poco específico.

El reporte diario de síntomas (DSR) es un instrumento sencillo que consta de 17 reactivos, desarrollado por Freeman y colaboradores(25) que en el año de 1996 fue aplicado a una serie de mujeres que buscaban tratamiento por síntomas premenstruales y a una población no clínica. Se encontró que el instrumento tiene una alta consistencia interna con un coeficiente de Cronbach de 0.92 para las puntuaciones premenstruales del DSR.

No existe una escala validada en México para la evaluación de pacientes con diagnóstico de TDPM.

ETIOLOGÍA.

Las teorías neuroendócrinas que intentan explicar la causa de los síntomas premenstruales son diversas e incluyen:

- 1) un déficit de progesterona
- 2) un exceso de estrógenos
- 3) una disminución del índice estrógenos/progesterona
- 4) alteraciones en el metabolismo de la progesterona
- 5) un exceso de testosterona
- 6) una deficiencia o disminución en la disponibilidad de vitamina B6
- 7) una deficiencia de prostaglandina PGE2
- 8) un exceso de prolactina
- 9) una deficiencia de B endorfina y
- 10) un funcionamiento anormal de la neurotransmisión, particularmente de serotonina.

La existencia de múltiples teorías que intentan determinar la causa de este problema, reflejan el desconocimiento real de la etiología del trastorno.

Hasta el momento la medición de niveles hormonales, en los estudios del Trastorno disfórico premenstrual, se pueden considerar irrelevantes. Es deseable, pero no imperante realizar mediciones de progesterona o Lh para verificar la ovulación, pero el resto de hormonas sexuales se han encontrado tanto elevadas como disminuidas en pacientes con este diagnóstico.

Se piensa que pudiera existir una disfunción tiroidea en mujeres con SPM debido a los reportes de la existencia de hipotiroidismo subclínico en un subgrupo de pacientes con episodios depresivos, especialmente en mujeres con trastorno bipolar. Además, el tratamiento de pacientes con hormonas tiroideas ha resultado efectivo en pacientes con este diagnóstico (39), aunque algunos autores no han logrado confirmar esto, ni han observado diferencias entre mujeres con y sin diagnóstico de síndrome premenstrual. Tampoco se ha podido confirmar la existencia de cambios en la función tiroidea relacionados con el ciclo menstrual.

En cuanto a la respuesta de TSH a TRH no existen muchas diferencias entre mujeres con o sin TDPM. Un estudio preliminar (39) encontró que un 22% de las mujeres que estudiaron tenían una respuesta aumentada de TSH durante la fase folicular y la fase lútea tardía, aunque esto no puede ser generalizado, no podemos descartar que un hipotiroidismo subclínico puede existir en estas mujeres y contribuir a la presencia de algunos de los síntomas.

SEROTONINA.

De todos los neurotransmisores estudiados a la fecha, se sugiere que la serotonina puede estar implicada en la patogenia del trastorno disfórico premenstrual (103, 109). El trastorno disfórico premenstrual comparte una serie de síntomas con otros trastornos psiquiátricos, que tienen relación con la actividad serotoninérgica, como son los trastornos depresivos y ansiosos. La reducción de serotonina cerebral se relaciona con pobre control de impulsos, ánimo bajo, irritabilidad y aumento en el apetito por carbohidratos, síntomas presentes en los días previos a la menstruación en pacientes con trastorno disfórico premenstrual.

Los modelos de estudio de la función serotoninérgica incluyen medición de niveles plasmáticos de serotonina, captación plaquetaria de ésta, unión de imipramina tritiada a receptores plaquetarios y pruebas de reto farmacológico con fenfluramina (101).

Los estudios in vitro de captación plaquetaria de serotonina han encontrado que el estradiol y la testosterona inhiben el proceso. La primer investigación de captación de serotonina por plaquetas en pacientes con TDPM reportó que dicha captación se encontraba disminuida en la fase lútea del ciclo al comparar con la fase folicular. Hallazgos similares fueron reportados en dos estudios subsecuentes; sin embargo, un tercer estudio no pudo reproducir estos hallazgos.

Una respuesta aplanada de prolactina ante el reto farmacológico con fenfluramina se ha relacionado consistentemente con diversos trastornos psiquiátricos como la depresión (4,63,66,70) y los trastornos de personalidad, así como la historia de intentos de suicidio y la agresividad (11). Incluso se supone que la respuesta al reto farmacológico con fenfluramina puede ser un predictor para el desarrollo de depresión mayor (66).

Debido a las características clínicas que tienen en común las pacientes con depresión y las pacientes con TDPM se piensa que también podría encontrarse una disminución en la respuesta de prolactina al reto con fenfluramina en la disforia premenstrual. En 1997, FitzGerald y colaboradores (21), aplicaron 60 mg de fenfluramina (de acuerdo al protocolo de prueba farmacológica de esta sustancia) a 9 mujeres con diagnóstico prospectivamente confirmado de TDPM y a 11 mujeres sanas, en la fase lútea del ciclo menstrual. Las mujeres con TDPM tuvieron una respuesta de PRL a fenfluramina aplanada y significativamente menor al ser comparadas con las controles sanas. Se concluye en este estudio, que el TDPM parece estar relacionado con una deficiencia de serotonina.

La privación de triptofano en la dieta de mujeres con síndrome premenstrual produce una exacerbación de los síntomas (71); en 1994 Menkes y colaboradores realizaron un estudio prospectivo, doble ciego en el cual participaron 17 mujeres con diagnóstico de trastorno disfórico de la fase lútea tardía, según los criterios del DSM III. Estas pacientes fueron asignadas aleatoriamente

a dos grupos: uno de ellos recibió una bebida carente de triptofano y el otro recibió una bebida similar que contenía el aminoácido. Los investigadores observaron que la depleción de triptofano produjo una elevación de los síntomas después de 10 horas en ambas fases del ciclo menstrual. Al analizar síntoma por síntoma encontraron que en especial la irritabilidad aumentaba al comparar con los niveles basales. Los autores concluyen que la disminución en la actividad serotoninérgica juega un papel importante en la sintomatología del síndrome premenstrual.

El triptofano incluso se ha propuesto como un tratamiento para el TDPM y existen algunos estudios que tratan de valorar su eficacia en el tratamiento de este problema (99).

La captación de serotonina y los niveles de serotonina en plasma fueron evaluados en 16 mujeres con diagnóstico de trastorno disfórico premenstrual encontrándose un promedio de V_{max} de captación de serotonina significativamente menor en la fase lútea al compararse con la fase folicular. También se observó una reducción altamente significativa de los niveles de serotonina en la fase premenstrual, tanto en plasma rico en plaquetas como en plasma bajo en plaquetas (109). Otro estudio (3) también encontró una disminución significativa de la V_{max} en pacientes con síndrome premenstrual al compararse con mujeres sanas, pero los valores de K_m aumentaban a través del ciclo menstrual, por lo que la diferencia no fue estadísticamente significativa. También se encontró que el contenido plaquetario de serotonina era significativamente menor en pacientes con SPM en la fase lútea al compararse con los valores obtenidos en controles. La disminución de la V_{max} en el transporte de serotonina sugiere que pudiera existir una disminución en el número de transportadores de membrana para serotonina o una alteración en los gradientes iónicos de la membrana.

Halbreich (39), reportó que la unión a receptores plaquetarios de imipramina en mujeres con síndrome premenstrual, pero no la captación de serotonina en las mismas plaquetas, es menor que la unión a receptores plaquetarios de imipramina en mujeres sanas. Es de hacerse notar que esta diferencia fue significativa en un período no sintomático del ciclo menstrual, la fase lútea temprana, mientras que durante el período sintomático ambos grupos tenían un nivel bajo de unión de imipramina. Puede pensarse que alguna disfunción serotoninérgica en los días previos al período sintomático puede tener importancia para la presencia y severidad de los síntomas.

La unión a receptores de imipramina es solamente una de las variables que pueden medirse para valorar la actividad serotoninérgica, pero otros autores coinciden en que pueden existir algunas diferencias en cuanto a la actividad serotoninérgica en días previos a la fase lútea tardía en mujeres con TDPM al ser comparadas con mujeres sin el diagnóstico.

También para investigar la relevancia del sistema serotoninérgico en alguna patología se puede estudiar la respuesta a la administración de m-clorofenilpiperazina (m-CPP) que es un

agonista relativamente selectivo de los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1C}. La respuesta hormonal a esta sustancia se ha encontrado disminuida en pacientes con cuadros depresivos y otras entidades, en las que se piensa que la actividad de la 5-HT pudiera estar disminuida. La respuesta de cortisol a m-CPP se ha encontrado disminuida durante la fase lútea en comparación a la fase folicular, mientras que la respuesta de prolactina no muestra ningún cambio.

En mujeres sanas también se ha visto que la respuesta a prolactina después de la aplicación de buspirona es marcadamente mayor durante la fase lútea que en la fase folicular o a mitad del ciclo, lo que indica una hipersensibilidad de los receptores 5-HT_{1A} durante la fase lútea del ciclo menstrual. Se puede suponer que esta hipersensibilidad es mayor en mujeres con TDPM debido a que en estas mujeres se han reportado niveles basales de PRL aumentados en la fase lútea al compararse con controles (59).

La evidencia más importante de la implicación de la serotonina en la etiopatogenia del trastorno disfórico premenstrual es el hecho de que el tratamiento con fármacos serotoninérgicos ha demostrado ser eficaz.

Se piensa que el mecanismo de acción de los ISRS en el TDPM es diferente al que ejerce en la depresión mayor y el trastorno obsesivo compulsivo. En el caso del TDPM se sugiere que los ISRS tienen un efecto en la síntesis de alopregnenolona desde su precursor progesterona. El aumento en la síntesis de alopregnenolona tiene un efecto sobre el receptor GABA_A, lo que podría explicar el rápido alivio de la irritabilidad y la disforia asociada con el TDPM (100). En un estudio abierto se observó que el citalopram aumenta la sensibilidad a la pregnenolona (108).

GABA.

Se piensa que la disminución de la actividad del ácido gama aminobutírico (GABA) juega un papel en la etiología de los trastornos afectivos. Los niveles plasmáticos de GABA se han encontrado disminuidos en un 40% de los pacientes deprimidos y en algunos pacientes bipolares tanto en fase maníaca como depresiva (86). Los niveles plasmáticos de GABA no se han correlacionado con la severidad o duración de la enfermedad y no regresan a niveles normales después del seguimiento en pacientes con trastornos afectivos, por lo que se propone que la actividad disminuida de GABA podría tomarse como un marcador. Al contrario de lo que ocurre con otros neurotransmisores, los agonistas del GABA ejercen una regulación positiva sobre los receptores GABA_B, y los análogos depresivos se asocian con bajos niveles séricos de GABA y regulación negativa de los receptores GABA_B.

Estas apreciaciones llevaron a Halbreich y colaboradores (41) a realizar una medición de niveles séricos de GABA a 27 mujeres con diagnóstico de TDPM y 21 mujeres sanas, tanto en fase

folicular como en fase lútea. Los resultados arrojados por este estudio muestran que los niveles de GABA aumentan en la fase lútea en mujeres sanas y permanecen bajos durante todo el ciclo en mujeres con TDPM e historia de depresión. Sin embargo, en las mujeres con diagnóstico de TDPM pero sin historia de trastornos afectivos, los niveles plasmáticos de GABA disminuyen desde la fase folicular asintomática hasta la fase lútea tardía. Los autores concluyen que la función disminuida del GABA puede representar un eslabón biológico común entre los subtipos de depresión y el trastorno disfórico premenstrual.

Se piensa que existe una alteración en el funcionamiento del receptor GABAA/benzodiacepina en mujeres con TDPM que podría reflejarse con cambios en la respuesta a la aplicación de flumazenil. Le Mélede (62), aplicó a 10 mujeres con diagnóstico de TDPM y a 11 mujeres sanas 2 mg de flumazenil durante la fase lútea tardía y observó que se presentaban síntomas de pánico marcados, en mujeres con disforia premenstrual, pero no en el grupo control. Este estudio, sugiere una alteración en el funcionamiento de dicho receptor, aunque esta afirmación es reservada debido al amplio espectro de agentes neuroquímicos que tienen efecto panicogénico en mujeres con TDPM.

NORADRENALINA.

Este neurotransmisor también se ha implicado en la etiología de trastornos afectivos y de ansiedad. En mujeres sanas se observa niveles plasmáticos de noradrenalina (NA) en la fase folicular disminuidos en comparación con la fase lútea, sin variaciones en el dehidrofeniletilenglicol (DHPG), el principal metabolito de la adrenalina y la noradrenalina. En las mujeres con diagnóstico de TDPM, se han observado niveles plasmáticos altos de epinefrina y excreción urinaria aumentada de 3 metoxi, 4 hidroxí feniletilenglicol (MHPG). Pero las variaciones en estas sustancias no se encuentran relacionadas con la sintomatología premenstrual y además, estos hallazgos no han sido consistentes en los diferentes estudios realizados (36). Un estudio que valoró diversas características de mujeres con TDPM reportó niveles significativamente mayores de NA en mujeres con TDPM en comparación a controles sanas, tanto en condiciones basales como bajo estrés, independientemente de la fase del ciclo menstrual.

En cuanto a la actividad de la MAO según el ciclo menstrual también se encuentran hallazgos inconsistentes, se ha observado tanto actividad elevada como disminuida o sin cambios en las diferentes fases del ciclo menstrual. De la misma forma, no se ha corroborado ninguna diferencia entre pacientes con TDPM y controles sanas (43). Un estudio reportó una actividad diferente de la actividad de la MAO plaquetaria en pacientes con TDPM al compararse con controles sanas. Las mujeres sanas no mostraban cambios cíclicos en la actividad de la enzima,

mientras que las pacientes con TDPM presentaban un incremento en la actividad de la MAO plaquetaria en los días previos a la menstruación, coincidiendo con la elevación en los niveles de ansiedad medidos por medio de una escala análogo visual (3).

Otro método para estudiar la actividad noradrenérgica es la medición en los cambios de la afinidad y densidad de los receptores α_2 adrenérgicos (α_2 AR). Los estudios realizados con este método en mujeres sanas no han mostrado una diferencia en relación con las fases del ciclo menstrual. En mujeres con TDPM, un estudio encontró que la densidad elevada de α_2 AR durante la fase folicular predecía síntomas de mayor severidad durante la fase lútea, en mujeres con TDPM (36). Sin embargo, este estudio tuvo varias limitantes metodológicas como el tamaño de la muestra y el hecho de que las asociaciones se hicieron por correlación y no se realizó una corrección para múltiples pruebas.

La unión anormal del receptor β_2 adrenérgico a la proteína Gs también se ha implicado en la etiología de los trastornos afectivos, se sugiere que existe una regulación anormal de estos receptores en mujeres con TDPM (37). Además, se ha visto que la unión a los receptores β adrenérgicos durante la fase folicular puede predecir la severidad de los síntomas en la fase lútea, en pacientes con TDPM.

Debido a la relación del TDPM con los trastornos de ansiedad también se han tratado de estudiar los efectos de algunas sustancias panicogénicas en pacientes con este diagnóstico. Por ejemplo, infusión de lactato de sodio e inhalación de CO₂ al 35%.

La colecistoquinina (CCK) también es capaz de producir síntomas somáticos, afectivos y cognitivos de pánico, dichos efectos son mucho más notables en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada, crisis de angustia y fobia social, en comparación con sujetos sanos. Un estudio (61), valoró los efectos de la CCK en 18 pacientes con trastorno disfórico premenstrual en comparación con 21 controles sanas, tanto en fase folicular como en fase lútea. Se observó que las mujeres con TDPM respondían con gran ansiedad y pánico a la aplicación de CCK, por lo que se supone que este sistema también podría estar implicado en la etiopatogenia del TDPM.

OTRAS CAUSAS PROBABLES.

El aspecto genético se ha tratado de implicar en la propensión a sufrir síndrome premenstrual. Estudios con gemelos han demostrado una alta concordancia del trastorno entre gemelos monocigóticos cuando se comparan con gemelos dicigóticos. Existe además un vínculo familiar entre síndrome premenstrual y otras enfermedades como depresión mayor (54).

Otro grupo de investigadores propone la hipótesis cronobiológica, que postula una alteración en la regulación de los ciclos circadianos del sueño de movimientos oculares rápidos (REM), temperatura, cortisol y melatonina con respecto al ciclo sueño-vigilia. Algunos trabajos sugieren que las mujeres con SPM tienen concentraciones de melatonina más bajas con una compensación más precoz de su secreción comparadas con controles sanas. Shinohara y colaboradores (97), observaron que los ritmos de sueño y temperatura se encontraban disociados en mujeres con SPM en la fase lútea del ciclo menstrual y esto se explicaba por la disociación de los osciladores correspondientes.

La evidencia actual no nos permite establecer si la alteración de los ritmos circadianos es una causa fundamental en el SPM; sin embargo, el hecho de que las mujeres con este trastorno respondan favorablemente a tratamientos que afectan la fisiología circadiana, como la privación del sueño (83) y la luminoterapia (60), indica que éstas alteraciones podrían contribuir a la patogenia del SPM (55).

Aún existen muchas dudas en cuanto a la etiopatogenia del trastorno disfórico premenstrual, el enfoque actual de los investigadores está encaminado hacia dos puntos: el papel de las hormonas sexuales y el estudio de variables que se han encontrado alteradas en otros trastornos afectivos y que pudieran también ser anormales en pacientes con TDPM.

La gran diversidad de síntomas en pacientes con TDPM y la variabilidad entre estas pacientes ha llevado a suponer que diferentes síntomas se asocian con fenómenos patofisiológicos diversos. Esta suposición tiene sostén en el hecho de que las mujeres presentan mayor diversidad en las mediciones hormonales que los hombres, especialmente las mujeres en edad fértil. Se asume que los síntomas premenstruales son manifestaciones de cierta vulnerabilidad, y el hecho de que las mujeres presenten una gran gama de severidad en los síntomas premenstruales apoya esta suposición. Sin embargo, se requieren más estudios para diseñados para dilucidar la diversidad multi dimensional del trastorno y no solamente hacer asociaciones causa efecto. También sería útil realizar estudios de características de personalidad, características biológicas, características sociales y estudios genéticos para entender mejor la etiopatogenia del trastorno.

TRATAMIENTO.

El síndrome premenstrual ha sido un tópico de investigación y controversia desde que fue descrito en 1931; más de 80 tratamientos se han propuesto para esta entidad. Pese a que el tratamiento farmacológico ha demostrado ser más eficaz que otros tipos de intervenciones en este problema, en los Estados Unidos no existe ningún medicamento aprobado por la Administración de drogas y alimentos (FDA) para el tratamiento del síndrome premenstrual. Las estrategias de tratamiento están en relación a las posibles causas del trastorno por lo que se puede deducir que se recomiendan una serie de estrategias que van desde medidas higiénicas y dietéticas hasta fármacos con efectividad comprobada. El tratamiento puede ser dividido en medidas no farmacológicas y tratamiento farmacológico.

Tratamiento no farmacológico.

Dentro de los múltiples tratamientos propuestos para el síndrome premenstrual se encuentra la educación de la paciente con respecto a su sintomatología. Los diarios de evaluación de síntomas se utilizan comúnmente para la confirmación del diagnóstico y su uso llevó a la observación de que el conocimiento del problema por la paciente y la educación de las mujeres que sufren este problema con respecto a la naturaleza de sus síntomas ayudaba a la atenuación del malestar. Además, estimula a las pacientes a seguir las recomendaciones de tratamiento y a planear algunas actividades que reduzcan el estrés en el período premenstrual.

Dieta.

Una dieta adecuada se ha recomendado desde 1950 a mujeres con síntomas premenstruales, es de especial importancia el consumo de vitaminas, calcio, magnesio, triptofano y preparaciones minerales. También se recomienda disminuir el consumo de cafeína, azúcares refinados, chocolate y alcohol, antes y durante el período menstrual. Estas restricciones tienen un sustento lógico puesto que por ejemplo, la disminución en el consumo de cafeína se traduce en disminución en las alteraciones del sueño mientras que la restricción de sal disminuye la retención hídrica.

La piridoxina se ha propuesto como un tratamiento para el SPM con base en su influencia en el metabolismo de carbohidratos y esteroides gonadales; así mismo un estudio reportó una asociación entre la deficiencia de esta vitamina y la presencia de síntomas depresivos. Existe un estudio de revisión del año de 1999 realizado por Wyatt y colaboradores (116), que pretende valorar la eficacia de la vitamina B-6 en el tratamiento del SPM. Los autores encontraron 25 publicaciones e incluyeron en el análisis solamente nueve debido a que el resto no cumplía con las características metodológicas buscadas. Pese a que las conclusiones de este estudio son limitadas, se recomiendan

dosis de 50 a 100mg diarios de vitamina B-6, que parecen ser superiores al placebo en la disminución de síntomas premenstruales y en la disminución de la severidad de la depresión relacionada con el SPM. Sin embargo, dosis mayores deben ser evitadas.

Los suplementos de calcio disminuyen los síntomas de retención hídrica, ánimo negativo, antojos y dolor en mujeres con SPM (110). Un estudio que comparó el incremento en el consumo diario de calcio con incremento en el consumo de magnesio en pacientes con SPM, encontró que las mujeres con dieta alta en calcio presentaban mejoría en el ánimo y en los síntomas conductuales premenstruales y disminución en la retención hídrica. También se ha visto que el aumento en el consumo de calcio y vitamina D disminuye la migraña premenstrual. Los suplementos de magnesio se han estudiado como tratamiento del SPM, incluso se dice que después de dos meses de usarlos la retención hídrica se resuelve.

Ejercicio.

Se ha recomendado el ejercicio moderado a pacientes que sufren de TDPM, en estudios no controlados con pacientes sin una disfunción severa se ha recomendado el ejercicio como primera línea de tratamiento. Se desconoce el tipo de ejercicio que pudiera ser más eficaz en este tipo de pacientes aunque algunos autores sugieren que 30 minutos diarios de ejercicio aeróbico podrían ser suficientes. Aunque no hay mucho los datos que sustenten el ejercicio como un tratamiento específico para el síndrome premenstrual, esta es una recomendación que razonable debido a que el ejercicio aeróbico disminuye la retención hídrica y por lo tanto los síntomas que de esto se derivan.

Sueño.

Muchas mujeres experimentan alteraciones del sueño durante el período premenstrual por lo que las medidas de higiene de sueño son convenientes por lo menos en los días previos a la menstruación, aunque preferentemente deben ser llevadas a cabo durante todo el mes.

La privación de sueño ha sido sugerida como parte del tratamiento del trastorno disfórico premenstrual, con base en el efecto positivo que este tratamiento tiene para la depresión y la relación existente entre estos dos trastornos. El mecanismo por el cual actúa la privación de sueño en el trastorno depresivo se desconoce, pero se ha visto que existe un incremento nocturno de los niveles de la hormona estimulante del tiroides, incrementándose la función tiroidea de estas pacientes (82).

En mujeres con TDPM se han observado algunas alteraciones en los ritmos circadianos. Parry y colaboradores (83) buscaron si era posible la corrección de tales alteraciones a través de la privación de sueño en un estudio realizado en 1996. Los resultados de dicho estudio muestran que

aunque se corroboraron las alteraciones en los niveles de prolactina (PRL) y TSH en las pacientes con TDPM, el efecto terapéutico de la privación de sueño no está mediado por la corrección de tales alteraciones. Las tendencias generales de la privación de sueño en aumentar la TSH y disminuir la PRL son aparentes, pero no se relacionan consistentemente con la respuesta clínica, de acuerdo a las escalas de medición.

Tratamiento farmacológico.

Diuréticos.

Los diuréticos se han utilizado para disminuir la retención de líquidos en el período premenstrual, su uso se limita a la fase lútea o a la presencia de síntomas, lo usual es utilizarlos en los 7 a 10 días previos a la menstruación. Se han estudiado muchos diuréticos como tiazidas, metolazona, clortalidona, triamtireno y espironolactona (55). Los resultados de estos estudios sugieren que el uso de diuréticos solamente es efectivo en pacientes que tienen retención de líquidos importante, ya que no tienen efecto en el tratamiento de otros síntomas premenstruales.

La espironolactona, que inhibe a la aldosterona, ha sido el más empleado, tanto por su efecto diurético como por sus propiedades antiandrogénicas (79). Una hipótesis que apoya el uso de este fármaco es que la inhibición de la esteroidogénesis puede disminuir la severidad de los cambios de ánimo relacionados con los cambios hormonales y los síntomas físicos como dolor mamario, retención líquida y aumento de peso que acompañan el síndrome premenstrual. Un estudio doble ciego sugiere que este tratamiento es eficaz en dosis de 100mg desde el día 14 del ciclo hasta el inicio de la menstruación (113).

Danazol.

Se ha reportado con frecuencia la asociación de Migraña con SPM y se ha visto la eficacia del danazol (un derivado de la 17alfa etiniltestosterona) en el tratamiento de éste problema, a una dosis de 600 mg a 800 mg al día. Sin embargo, por su efecto androgénico puede ocasionar amenorrea, acné, aumento de peso, retención de líquidos y disminución leve del tamaño de las glándulas mamarias. Dichos efectos resultan intolerantes para algunas mujeres. También puede tener efectos antiestrogénicos y síntomas derivados de esto como son bochornos, sequedad vaginal y labilidad emocional (38). Otros estudios han encontrado al danazol efectivo en el tratamiento de los síntomas premenstruales, que podría relacionarse con la supresión de la ovulación.(50)

Agentes hormonales.

Anticonceptivos orales.

El uso de anticonceptivos orales (AO) para el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual continúa siendo controvertido debido a que algunas mujeres experimentan un aumento de los síntomas con el uso de éstos fármacos, mientras que otras mujeres presentan mejoría. Otros estudios no demuestran diferencias entre el uso de AO y el placebo, mientras que algunos reportes han mencionado que incluso existe una acentuación de los síntomas depresivos en mujeres que toman AO. Los síntomas que habitualmente responden al uso de AO incluyen cefalea, sensación de "hinchazón", dolor abdominal y sensibilidad mamaria. Es menos claro el efecto sobre los síntomas emocionales, varios estudios sugieren que este tipo de síntomas no cambian con la administración de AO (33, 50).

Progesterona.

El uso de progesterona se basa en la relación aparente que existe entre la sintomatología premenstrual y los cambios cíclicos de los niveles séricos de progesterona, pero no existe un soporte teórico para el uso de progesterona como tratamiento del TDPM. Incluso existe un estudio amplio, doble ciego, controlado con placebo, que confirma que el uso de óvulos vaginales de progesterona no es superior al placebo en el tratamiento de TDPM. Otro estudio pequeño reporta que la progesterona disminuye los síntomas de retención hídrica y bochornos en mujeres con TDPM. Un estudio en el que se comparó la progesterona contra placebo y alprazolam encontró que la primera es inefectiva para el tratamiento del TDPM (23).

Existe el reporte de dos casos de adolescentes con diagnóstico de TDPM (94) tratadas con progesterona que tuvieron disminución significativa de los síntomas; sin embargo, el diagnóstico de TDPM en adolescentes aún es controvertido. Más controversial aún, es el uso de hormonales en este tipo de población. Existe un interés creciente en el uso de progesterona para el tratamiento de esta entidad debido a los metabolitos de la progesterona, incluyendo la pregnenolona y alopregnenolona, pueden afectar directamente los receptores GABA produciendo un efecto ansiolítico(6, 87, 94). Se dice que la progesterona puede ser utilizada en pacientes que tengan como síntoma principal la ansiedad; sin embargo, en aquellas en las que predominan los síntomas depresivos debe ser utilizada con mucha precaución, sobre todo sí existe un riesgo suicida (25). Por otro lado, el enantato de progesterona que es utilizado como método anticonceptivo resulta eficaz en el tratamiento del TDPM debido a que bloquea la ovulación, aunque se requiere de estudios controlados con placebo para corroborar la eficacia y seguridad en el uso de este hormonal.

Estradiol.

Se conoce la utilidad de los implantes de estradiol y los sistemas transdérmicos de liberación hormonal como métodos para bloquear la ovulación y crear una atmósfera biológica similar a la que existe en la fase folicular asintomática (114). El uso de alguna progestina adicional es para evitar la hiperplasia uterina. Ambos métodos han resultado exitosos en estudios doble ciego en el bloqueo de la ovulación aunque el uso de implantes parece estar más relacionado con histerectomía subsecuente. También los parches dérmicos que liberan dosis pequeñas de estradiol (aproximadamente 100mcg) al día son adecuados para suprimir la ovulación. Estos métodos reducen la sintomatología premenstrual debido a su efecto sobre la ovulación, aunque se requiere la realización de más estudios para validar esta opción de tratamiento y verificar la seguridad del empleo del estradiol en pacientes con TDPM.

Agonistas de GnRH.

La utilización de agonistas de GnRH está basada en la observación de que la administración de estos agentes produce una desensibilización de la hipófisis que lleva a una disminución en la producción de LH y FSH. Debido a esto, la estimulación de los ovarios se encuentra disminuida con la consiguiente alteración en la producción de hormonas sexuales, siendo los niveles circulantes de estrógenos y progesterona similares a los encontrados en la postmenopausia. Dependiendo de la potencia del agonista utilizado la fase de desensibilización requiere de 7 a 21 días y persiste durante el tiempo en que se administre el medicamento.

En 1984, Muse y colaboradores (76), realizaron un estudio que mostró una reducción de los síntomas premenstruales en el 70% con la aplicación subcutánea de un agonista de la GnRH. Dicha vía de administración puede ocasionar dolor e irritación en el sitio de aplicación. Actualmente, la existencia de preparados para aplicación intramuscular ha disminuido ese riesgo. Por ejemplo, el acetato de leuprolide que puede ser administrado mensualmente por vía intramuscular. El uso prolongado de este tipo de medicamentos no es recomendado debido a los efectos negativos del hipoestrogenismo crónico tales como la osteoporosis y el aumento en el riesgo cardiovascular. Por lo tanto, se prefiere utilizar por períodos de aproximadamente seis meses. Recientemente, los ensayos clínicos utilizan agonistas de GnRH en combinación con estrógenos y progestágenos para evitar el estado hipo-hormonal pero manteniendo los beneficios del uso de agonistas de GnRH; además, de esta forma es posible prolongar el tiempo de tratamiento. Este tipo de combinaciones farmacológicas puede ser utilizada en pacientes con sintomatología severa que son resistentes al uso de ISRS o benzodiazepinas.

Benzodiacepinas.

El alprazolam es un medicamento ansiolítico y antipánico que parece tener algunas propiedades antidepresivas; debido a su vida media corta y a su rápido inicio de acción, puede ser administrado de forma intermitente –únicamente durante el período sintomático- en pacientes con TDPM. En varios estudios (45, 98), aunque no en todos, este fármaco ha resultado ser efectivo en pacientes con este diagnóstico

Un estudio que comparó el uso de progesterona, alprazolam y placebo en mujeres con trastorno disfórico premenstrual reportó que el alprazolam es significativamente superior al placebo y a la progesterona en el tratamiento del TDPM, con mejoría en todos los síntomas premenstruales y de acuerdo al reporte diario de síntomas, en los apartados de función mental, dolor y estado de ánimo. Los medicamentos fueron administrados a partir del día 18 del ciclo hasta el segundo día del ciclo siguiente, la dosis promedio requerida de alprazolam fue de 1.5 mg al día y no se observaron datos clínicos de supresión al suspender la medicación durante la fase folicular ni al finalizar el estudio. Es importante recalcar que la respuesta se vio influida por la severidad de los síntomas en la línea basal. Se concluye de este trabajo que el alprazolam puede ser utilizado con confianza y solamente durante la fase lútea, en el tratamiento del TDPM (23).

Debido a la alteración repetida del umbral convulsivo con el uso intermitente de este fármaco, este tratamiento debe ser utilizado con precaución. Otros efectos secundarios que deben ser considerados son la somnolencia que en algunos casos puede ser muy molesta para las pacientes. En un 5% de las personas que toman este medicamento se ha reportado hipotensión y mareo como efectos secundarios. Por último, deben considerarse las reacciones idiosincráticas como la agitación paradójica que es rara, pero puede llegar a ocurrir con el uso de este tipo de fármacos.

Parece obvio que por pertenecer a la misma familia, cualquier otra benzodiacepina podría ser utilizada en el tratamiento del TDPM con buenos resultados, pero aún no existen estudios controlados que den soporte al uso de alguno de éstos fármacos.

Antidepresivos tricíclicos.

En un estudio abierto la nortriptilina se mostró efectiva en el tratamiento del TDPM, otro estudio comparó el uso de desipramina con metilescopolamina y encontró efectivos a ambos fármacos para tratar mujeres con SPM o TDPM. En realidad, éstos datos son muy limitados para poder afirmar que éstos antidepresivos tricíclicos sean útiles en el tratamiento de este trastorno (55, 73).

Clorimipramina.

El pionero en el estudio de los antidepresivos como tratamiento para el trastorno disfórico premenstrual fue Erikson (18) quien basado en la hipótesis de que la serotonina tiene un efecto en el control de impulsos, la agresión y la depresión (síntomas clave del TDPM), reportó 7 casos de mujeres de con síntomas graves en el período premenstrual que fueron tratadas con dosis de 10 a 50 mg de clorimipramina durante cinco ciclos menstruales. De éstas pacientes, dos abandonaron el estudio debido a efectos colaterales del fármaco y las cinco restantes mostraron una mejoría estadísticamente significativa ($p < 0.003$, t pareada) después del tratamiento. Pese a que este estudio abierto fue llevado a cabo con una muestra muy reducida, tiene el merito de haber abierto un amplio campo con respecto al tratamiento de esta entidad.

Después del estudio previamente mencionado, Sundblad y colaboradores(107) realizaron un estudio doble ciego, placebo controlado con dosis flexible de 25 a 75 mg de clorimipramina, en donde se observó que las mujeres con trastorno disfórico de la fase lútea tardía (TDFLT) según el DSM-III R mejoraban importantemente con el fármaco, disminuyendo la sintomatología en un 80%, mientras que la mejoría con placebo era discreta (40% de reducción en los síntomas). Este estudio incluyó a 40 pacientes: 20 en el grupo placebo y 20 en el grupo de clorimipramina y la evaluación se hizo después de tres ciclos de seguimiento. Los autores concluyen de este trabajo que la clorimipramina efectivamente reduce la irritabilidad y disforia premenstrual. La misma autora en el año de 1993 realiza un nuevo estudio (106) con el objetivo de examinar si la clorimipramina administrada solamente durante la fase lútea también es capaz de reducir las quejas premenstruales en mujeres con TDFLT. Para este fin se evaluó a 29 mujeres durante tres ciclos menstruales consecutivos. Éstas mujeres fueron asignadas a dos grupos, en el primero se administraban 25 a 75 mg al día de clorimipramina durante la fase lútea, mientras que en el segundo grupo se administraba placebo de igual manera, solamente durante la fase lútea. La mejoría observada en el grupo de clorimipramina fue mucho mayor que la observada en el grupo placebo. Debido a que no se comparó con un grupo con tratamiento continuo no se pudo establecer la diferencia entre éstos dos tipos de medicación. En ambos estudios, se observó que la dosis empleada para este trastorno era menor a la que se recomienda habitualmente para otras entidades psiquiátricas como la depresión y el Trastorno obsesivo compulsivo.

La respuesta a la desipramina no parece ser mejor a la respuesta a placebo, se cree que esto se debe al efecto predominantemente noradrenérgico de este fármaco (100).

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

Se sabe que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina son fármacos eficaces y bien tolerados en diversos trastornos psiquiátricos como la depresión, han cobrado importancia debido a sus pocos efectos colaterales y su baja toxicidad. Por tratarse de drogas "limpias", carecen prácticamente de letalidad en sobredosis, con un índice de toxicidad fatal inferior al de los antidepresivos tricíclicos (73). Su especificidad no basta para que todos los efectos colaterales desaparezcan; de éstos los más observados son disfunción sexual, insomnio, náuseas y malestares gastrointestinales. Los ISRS tienen potencias diversas, lo que no tiene un significado clínico en virtud de que las dosis pueden ser equiparables en eficacia, para algunos la paroxetina es la más potente, para otros la sertralina. El citalopram es el más selectivo y el S-citalopram, uno de sus metabolitos, resulta el ISRS más selectivo que se conoce (52). En el campo del TDPM se han estudiado la fluoxetina, la sertralina, la paroxetina y el citalopram.

La **fluoxetina** es uno de los ISRS más estudiados en el tratamiento de TDPM (84,85,104,111). En 1994 Pearlstein y Stone (85) trataron a 64 pacientes con diagnóstico prospectivamente confirmado de TDFLT con fluoxetina durante un largo período (18.6 meses en promedio). Las pacientes fueron evaluadas mensualmente con el cuestionario de Impresión Clínica Global durante los tres primeros ciclos y posteriormente cada 3 a 6 meses. La dosis del medicamento fue flexible de acuerdo a la respuesta y a los efectos colaterales, con un rango de 20 a 40 mg al día y se observó que el 52% presentó remisión y el 48% presentó remisión parcial. Un inicio temprano del trastorno y el antecedente de un episodio de depresión mayor estuvieron relacionados con una remisión parcial de los síntomas. Además, se observó que en la mayoría de las mujeres las molestias reaparecían después de la suspensión del medicamento.

Posteriormente se realizó otro estudio multicéntrico (104), con una muestra de 313 mujeres de 18 a 45 años de edad con ciclos regulares y criterios diagnósticos para TDPM que consistió en dos fases: la primera de lavado que tuvo una duración de dos meses seguida por una segunda fase aleatoria, doble-ciego, placebo controlada de tratamiento con fluoxetina a 20 mg diarios, 60 mg diarios o placebo de 6 ciclos de duración. De las mujeres incluidas, 180 completaron el seguimiento. Un alto porcentaje de las mujeres que recibían placebo y fluoxetina a 60 mg desertaron del estudio, en el primer caso por falta de respuesta y en el segundo, por efectos colaterales. Al comparar la mejoría en los tres grupos, se encontró la fluoxetina significativamente superior a placebo en la disminución de la irritabilidad, la tensión y la disforia premenstruales, siendo mejor tolerada la dosis de 20 mg.

Algunos otros estudios también reportan mejoría en pacientes con TDPM tratadas con fluoxetina (111). Al ser comparado este fármaco con bupropión y placebo (84) se observó una superioridad estadísticamente significativa de la fluoxetina según la escala de impresión clínica global frente a los otros dos grupos, después de dos ciclos de tratamiento. Sin embargo, la puntuación final de la escala de Hamilton de depresión (HAM-D) y la escala de evaluación global (GAS) no fue estadísticamente diferente entre los grupos de fluoxetina y bupropión.

Las pacientes con TDPM han mostrado buena respuesta al tratamiento con **sertralina**, lo que ha sido corroborado en diversos estudios (26,119,122). Yonkers y colaboradores (119) realizaron un estudio para determinar la eficacia de la sertralina en el tratamiento del TDPM de seis meses de duración: dos para confirmación del diagnóstico, uno de placebo y tres meses con sertralina o placebo. La dosis de sertralina utilizada fue flexible (50 a 150 mg). Las pacientes fueron evaluadas durante los tres ciclos con el registro diario de severidad de problemas (DRSP) y una versión del registro diario de síntomas que incluye los criterios del DSM-IV para TDPM. Además, el deterioro funcional en las relaciones interpersonales y las actividades cotidianas fue medido al inicio y al final del estudio a través de la escala de ajuste social (SAS). La comparación entre el estado basal y el final del tratamiento entre los grupos se realizó a través del análisis de varianza de Mantel Haenszel. Los resultados de este estudio mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre la sertralina y el placebo, siendo la primera más eficaz en el tratamiento del TDPM según la puntuación de todas las escalas utilizadas.

La sertralina fue comparada con la desimipramina en el tratamiento del TDPM en un estudio dirigido por Freeman y colaboradores en el año de 1996 (26), ambos medicamentos redujeron los síntomas afectivos; mientras que en cuanto a la sintomatología general la sertralina disminuyó más las molestias premenstruales, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, la sertralina fue mejor tolerada; 4 de 15 pacientes en el grupo de desimipramina abandonaron el estudio mientras que no existieron abandonos en el grupo de la sertralina. En este estudio también se observó que las pacientes que habían sido tratadas previamente por este problema sin respuesta terapéutica respondían menos a cualquiera de éstos dos fármacos, lo que sugiere que podría existir un grupo de pacientes resistentes al tratamiento.

Otro de los ISRS estudiados en el TDPM es la **paroxetina** que demostró su eficacia al ser comparada con placebo (118) y además mostró ser superior a la maprotilina, que es más potente en cuanto a recaptura de NA que de serotonina (19). Se ha postulado que las pacientes con TDPM pueden responder mejor a los fármacos serotoninérgicos, pero aún faltan estudios para poder hacer esta afirmación.

Recientemente el enfoque de algunos estudios se ha centrado en valorar la respuesta de las pacientes con TDPM al ser tratadas únicamente en la fase lútea o lo que se ha llamado tratamiento intermitente. Debido a que el TDPM es crónico pero intermitente, existe una demanda clínica para tratamientos que puedan ser tomados únicamente cuando los síntomas están presentes.

La administración de fenfluramina solamente en la fase lútea reduce la depresión premenstrual y la apetencia por carbohidratos en pacientes con síndrome premenstrual (29). Basados en estos hallazgos, Freeman y colaboradores tomaron una muestra de 31 pacientes con diagnóstico de TDPM que fueron asignadas aleatoriamente a dos grupos: 18 pacientes recibían tratamiento con sertralina dos semanas previas a la menstruación y 13 pacientes recibían el mismo tratamiento pero durante todo el ciclo, con una dosis flexible de 50 a 150 mg. Se encontró que las puntuaciones en el reporte diario de síntomas (DSR) fueron menores en las pacientes tratadas de forma continua; sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa. Al analizar de forma separada cinco factores (ánimo, conducta, dolor, cambios menstruales y apetito) al final del estudio, el grupo de tratamiento intermitente obtuvo menores puntuaciones en el rubro de ánimo ($p < 0.05$).

Otro estudio para valorar la administración de sertralina solamente durante la fase lútea fue conducido por Halbreich y Smoller (40). Inicialmente las pacientes mantuvieron un mes de tratamiento abierto con 100mg de sertralina y de éstas las respondedoras fueron asignadas aleatoriamente a sertralina intermitente o placebo, observándose mejoría en aquellas que tomaban el fármaco; la desventaja de éste estudio fue el hecho de que la muestra fue muy reducida ($n=11$). Young y colaboradores (122) con una muestra similar por primera vez observaron dicho efecto también utilizando sertralina. Al parecer, los ISRS tienen un inicio de acción más rápido cuando se utilizan para el tratamiento de TDPM (14, 29, 106) que cuando se utilizan para el tratamiento de la depresión.

Con el fin de evaluar los factores que predicen una buena respuesta a sertralina en pacientes con TDPM, Freeman y colaboradores (30) exploraron diferentes variables en una muestra de 62 pacientes que habían participado previamente en un estudio comparativo entre sertralina y desipramina (26). Se analizaron variables demográficas, historia médica y síntomas de SPM. Las variables demográficas y la historia médica no tuvieron un efecto significativo en la respuesta al tratamiento. Las puntuaciones premenstruales basales del DSR estuvieron alta y positivamente correlacionados con las puntuaciones del DSR al final del tratamiento. La sintomatología elevada al inicio del tratamiento fue un fuerte predictor de niveles elevados de sintomatología al final del tratamiento. Se ha propuesto que la sintomatología postmenstrual que no alcanza la severidad suficiente para cumplir criterios de un trastorno en eje I, puede ser parte de un trastorno afectivo no

diagnosticado como depresión o distimia y que responde a la administración diaria de un ISRS. Se sugiere también que algunas características personales no relacionadas con el ciclo menstrual pueden influir la respuesta al tratamiento; por ejemplo, las características de la personalidad. Además, el tamaño de la muestra en este estudio nos da un poder estadístico para detectar efectos moderados.

El inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina más selectivo es el **citalopram**; sin embargo, no se han realizado muchos estudios con respecto al tratamiento del TDPM con este fármaco. En 1998, Wikander y colaboradores (115) llevaron a cabo un estudio prospectivo, doble ciego en el cual incluyeron a 78 mujeres con diagnóstico de TDPM, que fueron asignadas aleatoriamente a cuatro grupos de tratamiento: continuo, intermitente, semi-intermitente y placebo. En este estudio la dosis podría variar de acuerdo a efectos colaterales y mejoría de las pacientes en un rango entre 10 a 30 mg de citalopram (de 1 a 3 cápsulas). El seguimiento fue de tres ciclos menstruales consecutivos y un total de 69 pacientes completaron el tratamiento. Los investigadores observaron que el tratamiento intermitente fue claramente más efectivo que el placebo en la reducción de la irritabilidad y en la mejoría global autorreportada. Además, se observó que la administración intermitente del fármaco fue más efectiva que la administración continua y semi-intermitente.

Recientemente, un meta análisis, realizado por Dimmock y colaboradores (14) identificó 29 estudios publicados de manejo de TDPM con ISRS. Para fines del análisis estadístico de los datos obtenidos se excluyeron 14 de los estudios encontrados. En los restantes, se observó una diferencia fuertemente favorable para el tratamiento en comparación al placebo. Los dos fármacos más estudiados fueron la fluoxetina y la sertralina, siendo la primera la más efectiva. Los ISRS mostraron efectos positivos tanto en los síntomas físicos como en los conductuales y aunque la mayoría de los estudios incluyeron a pacientes con síntomas conductuales predominantes de acuerdo a los criterios diagnósticos de TDPM, no podemos excluir la posibilidad de que éste grupo de fármacos no sea efectivo en el tratamiento de pacientes con síntomas físicos predominantes. Cuatro de los estudios analizados se realizaron con un régimen no continuo de tratamiento; sin embargo, en el análisis general no existieron diferencias entre los estudios con régimen continuo y aquellos con régimen intermitente. La dosis intermitente representa algunas ventajas para el paciente tales como menor costo y menos efectos colaterales. Los efectos colaterales reportados con mayor frecuencia fueron el insomnio, los trastornos gastrointestinales y la fatiga. La disminución de la libido y la anorgasmia no se reportaron tan frecuentemente como en los estudios del tratamiento de depresión.

La venlafaxina es otro fármaco que promete ser efectivo en el tratamiento de TDPM debido a su rápido inicio de acción, lo que ofrece una ventaja para el tratamiento de trastornos intermitentes; actualmente se está llevando a cabo un estudio que evalúa la efectividad de éste fármaco en el TDPM, en Texas, USA.

La nefazodona, un antidepresivo de la familia de las fenilpiperazinas que inhibe la recaptura de serotonina y tiene un efecto antagonista en receptores serotoninérgicos tipo 2, fue evaluado para determinar su efectividad en la disminución de síntomas premenstruales en el año de 1994, por Freeman y colaboradores(27). Ellos dieron tratamiento a dos grupos, el primero que era de pacientes con TDPM puro y el segundo que era de mujeres que sufrían un trastorno afectivo con exacerbación de los síntomas. A ambos grupos el tratamiento con nefazodona les resultó efectivo, sin diferencias importantes entre los dos grupos, el fármaco fue tolerado adecuadamente y los efectos colaterales fueron transitorios; pero no se han realizado estudios similares controlados que puedan confirmar estos hallazgos.

Debido a los efectos sedantes y a su acción serotoninérgica, se supone que la buspirona podría utilizarse en mujeres con TDPM. Existen pocos estudios al respecto, uno de ellos, llevado a cabo por Rickels y colaboradores (90) demuestra que las pacientes con este diagnóstico tienen una buena respuesta a la buspirona, superior al placebo de forma significativa. La buspirona disminuye notablemente el dolor, la fatiga, la evitación social y la irritabilidad. Este fármaco se ha estudiado poco en pacientes con este trastorno.

El L triptofano, un precursor serotoninérgico, también se ha probado como un tratamiento para el TDPM (99), un estudio controlado reportó mejoría en pacientes que tomaron 6 g al día de L triptofano, desde el día de la ovulación hasta tres días después del inicio de la menstruación, con disminución importante en la labilidad afectiva, la disforia, la irritabilidad y la tensión. Estos hallazgos confirman la suposición de que un aumento en biodisponibilidad de serotonina en la fase lútea, disminuye la sintomatología premenstrual.

Otros tratamientos para el TDPM.

Debido a los reportes que han relacionado el hipotiroidismo con el trastorno disfórico premenstrual (9, 77) se piensa que el uso de hormonas tiroideas podría ser de utilidad en el tratamiento de este problema; sin embargo, los estudios realizados para corroborar esta hipótesis no han demostrado que el suplemento tiroideo sea superior al placebo en la reducción de los síntomas

premenstruales. Por lo tanto, se sugiere que en el caso de ser corroborado el hipotiroidismo en pacientes con quejas premenstruales esta entidad debe ser tratada inicialmente y después, en el caso de que continúe la sintomatología premenstrual dar un tratamiento específico para esta.

El ácido mefenámico se ha propuesto como tratamiento para los síntomas físicos premenstruales, pero para el TDPM no es de utilidad (53). Así también, se puede utilizar el naproxeno como un tratamiento del dolor premenstrual. Estos últimos fármacos serían recomendados para el síndrome premenstrual en que los síntomas físicos son predominantes, pero no para la sintomatología afectiva.

No existen muchos estudios formales acerca del tratamiento del TDPM con psicoterapia, pero sí existe uno en el cual se valoró el tratamiento con terapia cognitivo conductual con resultados positivos. Se piensa que el cambio en los mecanismos de defensa y de afrontamiento ante situaciones estresantes es un objetivo importante en cualquier tipo de terapia que se piense emplear. Otros estudios han valorado técnicas como la imaginación y la reflexología y también han proporcionado resultados positivos. Estos hallazgos pueden abrir un campo en la investigación de terapias alternativas para el tratamiento de este trastorno.

JUSTIFICACIÓN.

El trastorno disfórico premenstrual ha cobrado interés para los investigadores en los últimos años. Sin embargo, aún existen muchas incógnitas con respecto a la etiología de este trastorno y al tratamiento óptimo de pacientes con este diagnóstico.

La prevalencia de este trastorno aún no está bien determinada debido a la falta de consenso entre los investigadores para realizar el diagnóstico y a los mitos sociales y culturales relacionados con este problema. En México, pocos son los trabajos que han intentado establecer la prevalencia del trastorno.

Pese a todo lo anterior y a la dificultad para realizar el diagnóstico de certeza de esta entidad, actualmente muchos investigadores se han enfocado en el estudio de este padecimiento y su relación con otros factores como los sociales, culturales, ambientales y biológicos.

Como lo establece el DSM-IV en los criterios diagnósticos, el trastorno disfórico premenstrual ocasiona malestar significativo a las pacientes e interfiere con las actividades cotidianas de quienes lo padecen y con sus relaciones interpersonales. Si tomamos en cuenta el hecho de que este problema es cíclico y afecta, por lo menos una semana por mes a las pacientes, podemos observar que la afección llega a ser importante en cuanto a días de malestar clínico que sufren estas mujeres durante un año. Además, se trata de un problema crónico, con tendencia al empeoramiento y que predispone a las mujeres a sufrir episodios depresivos, sobre todo en los períodos de cambios hormonales bruscos, como el post parto.

La población que padece este trastorno generalmente se encuentra entre los 20 y 40 años de edad. Esto, nos lleva a pensar que las mujeres que sufren este problema se encuentran en una etapa productiva laboralmente, por lo que la mujer que padece el TDPM puede presentar disminución en su capacidad para el trabajo en los días sintomáticos y ausencia laboral. Por otro lado, este problema también implica alteración en las relaciones interpersonales y de pareja, que repercutirán en la vida familiar de la paciente. Por lo tanto, el estudio del TDPM, es relevante debido a que afecta en el área biológica, psicológica y social de la mujer.

La necesidad de un tratamiento que sea efectivo para pacientes con este problema ha llevado a estudiar una gran serie de fármacos, de los cuales, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina han resultado más efectivos. El tratamiento se puede dar de manera continua, aunque también se ha intentado un esquema de tratamiento intermitente que consiste en la administración del fármaco durante la fase lútea exclusivamente, y que ha resultado efectivo.

En la actualidad, el tratamiento de primera elección para el padecimiento lo constituyen los ISRS que han demostrado eficacia en la disminución de los síntomas premenstruales. Esta

evidencia, aunada a la observación de las interacciones existentes entre los esteroides gonadales y el sistema serotoninérgico, apoyan la hipótesis de que la serotonina se encuentra implicada en la etiología de este problema. Es por esto que, el uso de un fármaco con potente efecto sobre el sistema serotoninérgico puede ser útil en la disminución de la sintomatología premenstrual en mujeres con TDPM. Con base en los estudios recientes, con éste tipo de fármacos, podríamos esperar que la respuesta sería favorable tanto en la administración continua, como en la administración confinada al período sintomático. Otra justificación para el uso del tratamiento intermitente es el abatimiento de los costos para la paciente.

Otro punto importante a considerar son los rasgos de personalidad que matizan a mujeres con el diagnóstico de TDPM, algunos estudios han sugerido que puntuaciones altas en los reactivos de "neuroticismo" en diferentes escalas, se observan en pacientes con este problema. Se sabe que la personalidad es un factor muy importante que influye en la respuesta al tratamiento de diferentes trastornos psiquiátricos. Por lo que, sería interesante observar, en una población Mexicana, los rasgos de personalidad que caracterizan a las pacientes, los probables cambios que podrían existir alrededor del ciclo menstrual en las puntuaciones de escalas de personalidad y su influencia en la respuesta al tratamiento.

Por último, es importante considerar los trastornos relacionados con el TDPM. Si bien aún no se conoce si este trastorno predispone a los cuadros depresivos, existe una alta comorbilidad entre ambos padecimientos y se piensa que un TDPM no tratado evoluciona a un cuadro de depresión mayor. Si consideramos la depresión de inicio en el post parto y en la perimenopausia, la comorbilidad es mayor aún. Así mismo, se ha observado que el TDPM puede ser un factor de riesgo para presentar recaídas en trastorno por abuso de sustancias, sobre todo, de alcohol.

Debido a todo lo anterior, considero importante tener un conocimiento más amplio acerca de éste trastorno. En especial, de las medidas terapéuticas que puedan ser de utilidad para las pacientes con éste diagnóstico y de los posibles factores que influyan en la respuesta al tratamiento.

OBJETIVOS.

Objetivo general.

Valorar la eficacia del citalopram en el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual, administrado de forma continua o intermitente.

Objetivos específicos.

- Valorar la eficacia del tratamiento continuo con citalopram en la disminución de la sintomatología de pacientes con TDPM.
- Valorar la eficacia del tratamiento intermitente con citalopram en la disminución de la sintomatología de pacientes con TDPM.
- Comparar la diferencia en la respuesta al tratamiento continuo y al tratamiento intermitente con citalopram, en pacientes con TDPM.
- Observar los rasgos de personalidad que prevalecen en una muestra de pacientes con diagnóstico de TDPM.
- Valorar el efecto de los rasgos de personalidad en la sintomatología manifestada por pacientes con TDPM.
- Observar si existe alguna diferencia en las puntuaciones de la escala de Eysenck de personalidad al compararse la fase lútea y la fase folicular en pacientes con TDPM.
- Observar si el tratamiento con citalopram modifica las puntuaciones en la escala de personalidad de Eysenck, al ser aplicada tanto en fase folicular como en fase lútea, en pacientes con TDPM.
- Valorar la presencia de otros síntomas de psicopatología en pacientes con TDPM a través del SCL-90.

HIPÓTESIS.

El citalopram es un fármaco efectivo para el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual, administrado durante todo el ciclo menstrual o solamente en el período premenstrual.

DISEÑO.

Se realizó un estudio prospectivo, doble ciego.

METODOLOGÍA.

Población.

La muestra fue obtenida de pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente" en el período de Marzo a Julio del año 2000, tanto del servicio de preconsulta como de la consulta externa; así como de pacientes referidas del servicio de Ginecología del Hospital General "Manuel Gea González". Se entregó a los médicos encargados de dichos servicios una hoja con los criterios de inclusión al estudio para que enviaran a las pacientes que cumplieran con dichos criterios.

Diagnóstico.

El diagnóstico fue hecho de acuerdo a los criterios del DSM-IV, inicialmente por el médico del servicio de Preconsulta y posteriormente por un médico adscrito de la consulta externa de Psiquiatría. Ambos médicos eran ajenos a este estudio de investigación y únicamente contaban con los criterios de inclusión al estudio por escrito.

Posteriormente, las pacientes pasaron a una evaluación inicial realizada por el médico responsable de esta investigación que consistió en una entrevista abierta para valorar la presencia de sintomatología grave durante el período premenstrual que interfiriera con las actividades cotidianas de la paciente, la presencia de algún otro tipo de sintomatología psiquiátrica, sobre todo de los trastornos que con mayor frecuencia se encuentran en comorbilidad con el TDPM, y la verificación de que las pacientes cumplieran con los criterios de inclusión establecidos. También se buscó la presencia de antecedentes de cuadros psiquiátricos bien definidos que hayan requerido tratamiento médico, a lo largo de la vida de la paciente. Debido a la alta comorbilidad reportada de trastornos afectivos y de ansiedad en pacientes con diagnóstico de TDPM, el antecedente de haber padecido algún problema de este tipo no se consideró un criterio de exclusión, a menos de que el último episodio hubiera remitido en los últimos seis meses.

Criterios de inclusión.

- Mujeres de 18 a 42 años de edad con el diagnóstico de TDPM según los criterios diagnósticos del DSM-IV.
- Con ciclos menstruales regulares (de 24 a 35 días).
- Que no estuvieran tomando algún hormonal, incluyendo anticonceptivos orales o inyectados, por lo menos un año antes de iniciado el estudio.
- Que no estuvieran embarazadas ni lactando.

- Que no planearan embarazarse en un periodo de un año.
- Sin diagnóstico de Trastorno afectivo o de ansiedad en por lo menos seis meses previos al estudio.
- Sin tratamiento antidepresivo en un período de seis meses previos al estudio.
- Sin otro diagnóstico en el eje I.
- Sin abuso de sustancias actual o previo.
- Sin enfermedad médica concomitante.
- Que no estuvieran tomando ningún fármaco.
- Que supieran leer y escribir.

Fueron excluidas las pacientes que no cumplían con los criterios previos y todas las pacientes tenían la libertad de abandonar el estudio en el momento que así lo decidieran o cuando a juicio del investigador no pudieran continuar.

Confirmación prospectiva del diagnóstico.

Las pacientes que aceptaron participar y que tenían el diagnóstico provisional de trastorno disfórico premenstrual, pasaron a una etapa siguiente para realizar el diagnóstico definitivo de acuerdo al criterio D del DSM-IV.

Iniciaron con el registro de sus síntomas a través del Diario de malestar menstrual de Moos, comenzando el primer día de su ciclo menstrual. Después de dos meses de registro prospectivo de la sintomatología el diagnóstico fue corroborado. También se excluyeron las pacientes que después de completar los dos meses de registro diario de síntomas, no cumplían con la ciclicidad correspondiente al trastorno, con incremento de la sintomatología de por lo menos el 30% en los días previos al período menstrual.

Instrumentos utilizados.

Para el registro de los datos generales de las pacientes se creó una **ficha de identificación** en la cual se consignaron variables sociodemográficas y datos clínicos de importancia para pacientes con diagnóstico de TDPM. Se definió como antecedente psiquiátrico personal el hecho de que la paciente hubiera cursado con algún trastorno psiquiátrico claramente reconocible de más de seis meses de duración o que hubiese requerido tratamiento médico. En los antecedentes psiquiátricos familiares se consignaron trastornos en familiares de primer grado que hubieran requerido tratamiento farmacológico.

Se creó un listado de síntomas basado en los **criterios diagnósticos del DSM-IV** para valorar la presencia o ausencia de cada uno de los criterios y la interferencia de éstos con la vida de la paciente.

Para la valoración de la sintomatología premenstrual se utilizó el **Diario de malestar menstrual de Moos** que es quizá uno de los instrumentos más utilizado en el estudio del trastorno disfórico premenstrual. Se trata de un cuestionario autoaplicable y consta de 47 reactivos que valoran una serie de síntomas que se califican de acuerdo a severidad con una puntuación de 0 a 4, siendo cero la ausencia del síntoma y 4 la mayor severidad en el síntoma. Este cuestionario valora tanto síntomas afectivos como síntomas físicos.

Para evaluar los rasgos de personalidad se utilizó el **Cuestionario de Personalidad de Eysenck (CPE)** que valora: extraversión, neuroticismo, psicoticismo y deseabilidad social. Las tres primeras dimensiones se consideran conductas normales, es decir rasgos de personalidad y se vuelven patológicas, únicamente en casos de extremo. El reactivo de "deseabilidad social" o también llamado de mentiras, intenta medir la intención de falsificar las respuestas. En 1989, Eysenck y Lara (20) realizaron un estudio transcultural en adultos mexicanos e ingleses con los objetivos de obtener la validez y confiabilidad del CPE, comparar los resultados obtenidos en México e Inglaterra y obtener una versión validada para México. Los resultados de éste estudio sugieren que el CPE puede ser utilizado en México.

El CPE es autoaplicable y consta de 78 reactivos que se responden de manera afirmativa o negativa, el paciente debe cerciorarse de no haber omitido ninguna respuesta.

El listado de comprobación de síntomas de Hopkins (**SCL-90**) es un instrumento diseñado para valorar psicopatología general y consta de 90 reactivos. Se califica cada reactivo con una puntuación de cero a cuatro, en donde cero corresponde a la ausencia del síntoma y 4 a la mayor severidad de éste. Los reactivos pueden ser divididos en 9 subescalas: somatización, trastorno obsesivo compulsivo, sensibilidad interpersonal, depresión, ansiedad, hostilidad, ansiedad fóbica, ideación paranoide y psicoticismo. El SCL-90 es un instrumento sencillo, autoaplicable, que se utiliza con frecuencia en psiquiatría y que ha sido validado en diversos estudios (13, 51, 57, 91, 96). La sensibilidad y especificidad de este instrumento ha sido calculada en 80 a 90% (5). Fue adaptada al español por González de Rivera en 1991 (32).

La **escala de efectos colaterales farmacológicos** es un listado de síntomas que engloba tanto los efectos secundarios de los antidepresivos tricíclicos e ISRS, que se utiliza habitualmente en el Instituto Nacional de Psiquiatría. Esta formada por 48 reactivos que son calificados de acuerdo a la severidad en una escala de 0 a 3 e incluye síntomas neurológicos, cardiovasculares, urinarios, gastrointestinales, dermatológicos y generales.

La **escala análogo visual (EVA)** con la que se calificó la mejoría consiste en una línea recta de 20 cm de longitud, con divisiones de 2 cm que marcan puntuaciones del 0 al 10. La mitad de la línea, es decir, el número cinco, se encuentra señalado como "sin cambios". A la izquierda de este número se califica el empeoramiento y a la derecha la mejoría.

La experiencia clínica demuestra que sí se utilizan bien, este tipo de escalas tienen una buena confiabilidad (5). El uso de este tipo de escalas en la evaluación de padecimientos psiquiátricos es ampliamente aceptada (81).

Procedimiento.

A las pacientes que cumplían los criterios diagnósticos de acuerdo a la evaluación clínica se les explicó en que consistía el estudio y se les solicitó su participación, la aceptación fue hecha por escrito.

Se prosiguió a tomar datos generales de la paciente de acuerdo a un formato creado para este fin y a realizar Historia clínica completa y solicitar perfil básico de laboratorio. Para corroborar la ovulación se tomó una muestra sanguínea de niveles séricos de progesterona en los días 21 a 23 del ciclo, tomándose como ovulatorio un valor mayor a 0.5ng-ml.

Una vez realizado el diagnóstico prospectivo, se comenzó con la aplicación de los instrumentos previamente descritos. Las pacientes fueron citadas dos veces al mes, una durante la fase folicular y una durante la fase lútea de su ciclo menstrual. A excepción de la cita inicial, el resto de consultas fueron de 30 minutos cada una y la valoración fue hecha por el médico responsable del estudio.

Durante las dos primeras citas se aplicaron únicamente la escala de Eysenck de personalidad y el SCL-90 tanto en fase folicular como en fase lútea para determinar las puntuaciones basales de esta escala. En la segunda cita se entregaron a las pacientes los primeros cinco sobres de tratamiento para ser iniciados el primer día de su ciclo menstrual.

Asignación a grupo.

Las pacientes fueron asignadas al azar por medio de aleatorización sistemática a dos grupos de tratamiento:

El primer grupo recibió tratamiento continuo con cápsulas que contenían 20 mg de citalopram. Las cápsulas se encontraban en cuatro sobres con 7 cápsulas cada uno, para cada semana. Los sobres se encontraban rotulados con los números 1 al 4 de acuerdo a la semana correspondiente, en caso de que la duración del ciclo fuese mayor a 28 días las pacientes disponían de un sobre más que contenía 7 cápsulas con 20 mg de citalopram, correspondiente a la quinta semana. Mientras que en el caso de que la duración del ciclo fuese menor a 28 días las pacientes suspendían el medicamento el primer día del siguiente ciclo y reiniciaban con el sobre no. 1 del segundo mes de tratamiento.

El segundo grupo recibió tratamiento intermitente a través de cápsulas idénticas que contenían placebo durante las tres primeras semanas del ciclo, es decir en los sobres 1 a 3 y cápsulas que contenían 20 mg de citalopram en la semana 4. En caso de que la duración del ciclo fuese mayor a 28 días se procedía también a proporcionar un sobre más con 7 cápsulas que contenían 20 mg de citalopram cada una, en el caso de que la duración del ciclo fuera menor a 28 días se procedía a la indicación descrita para el grupo anterior.

La instrucción dada a las pacientes fue de tomar una cápsula diariamente por las noches, comenzando por el sobre no. 1 el primer día de menstruación; posteriormente continuar con los sobres 2, 3 y 4 y en caso de requerirse el sobre número 5. Al inicio del segundo ciclo menstrual debían suspender el tratamiento y comenzar nuevamente con el sobre no. 1 del segundo mes de tratamiento, hasta completar el segundo ciclo menstrual. Las cápsulas sobrantes debían devolverse al investigador con el fin de verificar el cumplimiento del tratamiento. En caso de que la paciente olvidará tomarse el medicamento algún día, debía dejar una cápsula en el sobre correspondiente a la semana en que omitió tomar el medicamento.

El investigador era ciego al tipo de tratamiento administrado, de la misma forma las pacientes desconocían cual era su esquema de tratamiento.

Seguimiento.

Posteriormente, se valoraron a las pacientes por tercera vez, sin realizar ningún tipo de intervención en la fase folicular del primer mes de tratamiento. Durante la cuarta cita se realizó la primera evaluación de mejoría por medio de la escala análogo visual y se aplicó la escala de efectos colaterales del medicamento. En esa misma ocasión se dieron los siguientes sobres para el segundo mes de tratamiento.

En la última visita, se aplicaron nuevamente las escalas de Eysenck, el SCL-90, la escala de efectos colaterales medicamentosos y la EVA (véase tabla 1).

Tabla 1. Procedimiento.

CITA	1	2	3	4
FASE	Folicular	Lútea	Folicular	Lútea
INSTRUMENTOS APLICADOS	MOOS	MOOS EEC EVA	MOOS SCL-90 CPE EEC EVA	MOOS SCL-90 CPE EEC EVA
MES	1	1	2	2

EEC: Escala de efectos colaterales, EVA: Escala visual análoga, CPE: Cuestionario de personalidad de Eysenck.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las puntuaciones diarias de la escala de Moos se analizaron por medio de un análisis multivariado de medidas repetidas (MANOVA) de acuerdo al grupo y mes de tratamiento, con una $\alpha=0.05$ y con ajuste de Bonferroni. También se realizó un análisis multivariado de la varianza de acuerdo a grupo (continuo contra intermitente), tiempo (inicial contra final) y fase (folicular contra lútea).

Posteriormente, se catalogaron a las pacientes de acuerdo a respondedor y no respondedor tomando como criterio una disminución de diez puntos o más en la puntuación total de Moos. Se realizó la prueba de Chi cuadrada para observar la relación entre calidad de respondedor y no respondedor, con el grupo de tratamiento y con la presencia o ausencia de antecedente psiquiátrico. La subescala de neuroticismo fue analizada con una prueba de t para variables independientes, con respecto al grupo de tratamiento y al tiempo.

Se realizó un análisis multivariado de la varianza para comparar las puntuaciones de las subescalas del CPE y de las subescalas de depresión y ansiedad según el SCL-90, antes y después del tratamiento para fase folicular y fase lútea.

RESULTADOS.

Se reclutó a un total de 36 pacientes que cumplían criterios de inclusión. Después de la evaluación prospectiva se excluyeron a 10 pacientes debido a que no existía una disminución de la sintomatología en la fase folicular y el patrón de síntomas reportados no coincidía con ninguno de los reportados para este trastorno. Además, dos pacientes no aceptaron continuar en el período de evaluación pues deseaban iniciar tratamiento a la mayor brevedad posible. Una paciente fue excluida del estudio debido a su deseo de embarazarse.

Las 23 pacientes restantes fueron asignadas al azar a los dos grupos de tratamiento: 11 para el de tratamiento continuo y 12 para el de tratamiento intermitente.

Diez pacientes del grupo de tratamiento intermitente completaron los dos meses de tratamiento, una fue excluida del estudio por haber violado la condición de ciego y la otra paciente abandonó por falta de respuesta al tratamiento. Del grupo de tratamiento continuo 2 pacientes abandonaron el estudio: una de ellas por efectos colaterales y la segunda por falta de apego.

El análisis de los resultados se realizó con 10 pacientes que completaron el tratamiento intermitente y 9 pacientes del tratamiento continuo.

La edad promedio \pm de de las pacientes fue de 28.7 años \pm 7.27. En el grupo de tratamiento continuo fue de 31 \pm 6.74 y en el grupo de tratamiento intermitente fue 28.8 \pm 7.65. El peso, el índice de masa corporal, la paridad y la edad promedio de la menarca no difirió de forma importante en ambos grupos. Del total de la muestra 10 (52.6%) tenían antecedente de haber sufrido algún trastorno psiquiátrico previo. De éstas, 9 tenían antecedente de episodio depresivo y una de trastorno de angustia. También 10 pacientes (52.6%) tenían antecedentes psiquiátricos familiares de trastornos psiquiátricos. Del total de las pacientes, 11 (57.8%) refirieron una actitud negativa hacia la menstruación.

Las características clínicas y sociodemográficas de las pacientes de acuerdo al grupo de tratamiento se muestran en las tablas 2 y 3.

Tabla 2. Características sociodemográficas por grupos de tratamiento.

	Tx intermitente N=10	Tx continuo N=9
Edad en años (x ± de)	28.8 ± 7.65	31 ± 6.74
Estado civil		
Soltera n(%)	5 (50)	3 (33.3)
Casada n(%)	4 (40)	6 (66.6)
Divorciada	1 (10)	
Escolaridad		
Secundaria n(%)	5 (50)	2 (22.2)
Preparatoria n(%)	2 (20)	5 (55.5)
Profesional n(%)	3 (30)	2 (22.2)

Tabla 3. Características clínicas por grupos de tratamiento.

Grupo de tratamiento	Intermitente N=10	Continuo N=9
Peso en Kg (x ± de)	64.05 ± 12.77	61.63 ± 11.97
Índice de masa corporal	25.7 ± 3.91	24.0 ± 4.11
Menarca en años (x ± de)	12.4 ± 1.17	12.8 ± 2.20
Paridad x (rango)	1.0 (0-2)	1.0 (0-2)
Antec. Psiquiátricos personales		
Positivo n(%)	6 (60)	4 (44.5)
Negativo n(%)	4 (40)	5 (55.5)
Antec. Psiquiátricos familiares		
Positivo n(%)	4 (40)	6 (66.6)
Negativo n(%)	6 (60)	3 (33.3)
Actitud positiva n(%)	4 (40)	4 (44.5)
Actitud negativa n(%)	6 (60)	5 (55.5)

En cuanto a la puntuación de la escala de Moos, se encontró una diferencia significativa con respecto a la fase del ciclo ($F=10.28$, $p=0.005$) y al mes ($F=7.36$, $p=0.003$), sin diferencias significativas en las interacciones con el grupo. En cuanto a la fase, las puntuaciones fueron menores en la fase folicular y en cuanto al tiempo, se observó una disminución desde la línea basal hasta el segundo mes de tratamiento.

Se observaron puntuaciones mayores en la línea basal de las pacientes que fueron asignadas al grupo de tratamiento intermitente con relación a las pacientes del grupo continuo. Esta relación permaneció constante durante los cuatro meses de seguimiento (gráfica 1).

La comparación de las puntuaciones entre los grupos, por medio de un análisis de varianza con ajuste de Bonferroni, reportó diferencia entre los grupos ($F=3.249$, $gl=3$, $p=0.027$). En el grupo intermitente la diferencia entre las puntuaciones iniciales y finales no fue estadísticamente significativa. De la misma manera, la diferencia no fue significativa en el grupo de tratamiento continuo, pero se observó una tendencia a la mejoría ($p=0.089$).

Para clasificar a las pacientes en respondedoras y no respondedoras se usó como criterio una disminución de 10 puntos o más en el diario de malestar menstrual de Moos. El total de respondedoras fue de 12 pacientes (63.1%). De las pacientes que respondieron 8 pertenecían al grupo de tratamiento continuo (66.6%) y 4 al grupo de tratamiento intermitente (33.3%).

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la calidad de respondedor y no respondedor con respecto al grupo de tratamiento (Prueba exacta de Fisher, $p=0.04$), siendo las pacientes del grupo de tratamiento continuo quienes respondieron con mayor frecuencia (tabla 4). Al analizar la presencia de antecedentes psiquiátricos en las pacientes y su calidad de respondedor y no respondedor, no se encontraron diferencias significativas (Prueba exacta de Fisher, $p=0.22$).

Gráfica 1. Puntuaciones en la escala de Moos de acuerdo a grupo y tiempo.

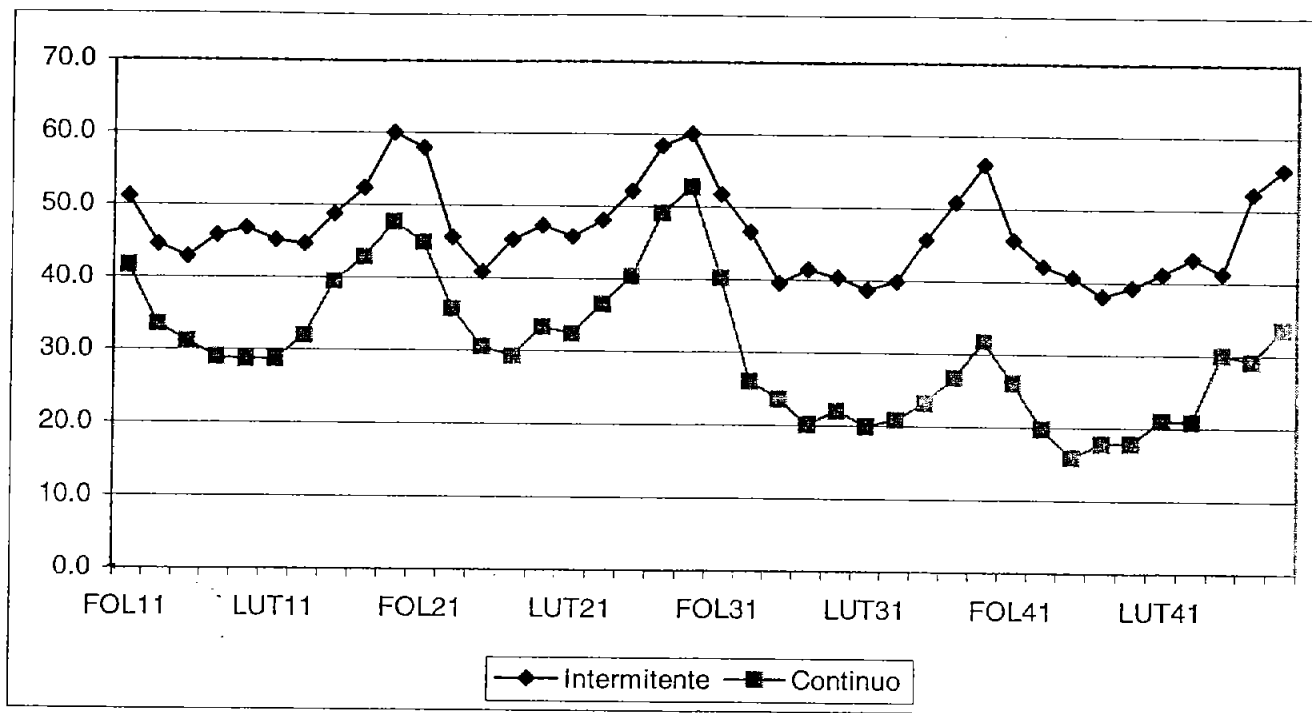


Tabla 4. Relación entre grupo y respuesta al tratamiento.

GRUPO	RESPUESTA		
	NO	SI	TOTAL
TX INTERMITENTE	6	4	10
TX CONTINUO	1	8	9
TOTAL	7	12	19

El análisis de las puntuaciones del CPE no reportó diferencias significativas en psicoticismo, extraversión y deseabilidad social en su relación con fase, tiempo y grupo de tratamiento (Tablas 5, 6 y 7). La diferencia sí fue significativa en la puntuación de neuroticismo con respecto a tiempo ($p=0.030$) y tiempo/grupo ($p=0.024$) como se muestra en la tabla 8. Las medias en la puntuación de esta subescala en ambos grupos se observan en la tabla 9.

Tabla 5. Puntuaciones de Psicoticismo de acuerdo a tiempo, grupo y fase.

EFEECTO	F	P
Tiempo	.669	.419
Tiempo Grupo	.015	.904
Tiempo Fase	1.090	.304
Tiempo Grupo Fase	1.090	.304

Tabla 6. Puntuaciones de Extraversión de acuerdo a tiempo, grupo y fase.

EFEECTO	F	P
Tiempo	.063	.803
Tiempo Grupo	.001	.970
Tiempo Fase	.475	.495
Tiempo Grupo Fase	.352	.557

Tabla 7. Puntuaciones de Deseabilidad social de acuerdo a tiempo, grupo y fase.

EFEECTO	F	P
Tiempo	.121	.730
Tiempo Grupo	1.484	.232
Tiempo Fase	.330	.570
Tiempo Grupo Fase	.003	.959

Tabla 8. Puntuaciones de Neuroticismo de acuerdo a tiempo, grupo y fase.

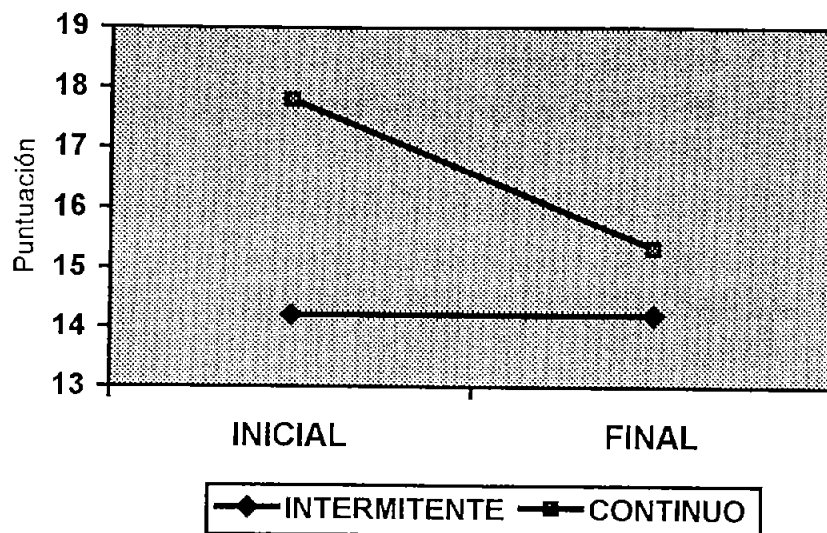
EFEECTO	F	P
Tiempo	5.158	.030
Tiempo Grupo	5.578	.024
Tiempo Fase	.945	.338
Tiempo Grupo Fase	.324	.573

Tabla 9. Puntuaciones de Neuroticismo en los dos grupos de tratamiento.

Puntuación	GRUPO	FASE	x	d.e	N
Inicial	Intermitente	Folicular	13.300	4.111	10
		Lútea	15.100	2.685	10
	Continuo	Folicular	17.444	2.697	9
		Lútea	18.333	2.549	9
Final	Intermitente	Folicular	14.200	3.359	10
		Lútea	14.300	3.301	10
	Continuo	Folicular	15.111	4.196	9
		Lútea	15.555	3.972	9

Al analizar la interacción por medio de la prueba de t para variables independientes se observaron diferencias significativas en la subescala de neuroticismo ($t=-3.657$, $gl=36$, $p=0.001$), como se puede ver en la gráfica 2.

Gráfica 2. Puntuaciones de Neuroticismo basales y finales.



Se encontraron diferencias significativas en el análisis multivariado de la varianza para las subescalas de depresión ($F=28.16$, $gl=1$, $p=0.000$) y ansiedad ($F=32.63$, $gl=1$, $p=0.000$) del SCL-90, con respecto al tiempo. La diferencia en relación a tiempo/grupo, tiempo/fase y tiempo/grupo/fase, no fue significativa en ninguna de las dos subescalas mencionadas.

Con respecto a la escala análogo visual (EVA) la autocalificación de las pacientes fue similar en ambos grupos, sin ser esta diferencia significativa. La puntuación del grupo de tratamiento continuo fue discretamente mayor (7.25) a la del grupo de tratamiento intermitente (6.75), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los efectos colaterales reportados con mayor frecuencia fueron los gastrointestinales, sobre todo náusea, sequedad oral y diarrea. Posteriormente siguieron los efectos urogenitales y dérmicos. Solamente una paciente del grupo de tratamiento continuo abandonó el fármaco debido a que presentó lesiones dérmicas, aparentemente por reacción al fármaco.

DISCUSIÓN.

El trastorno disfórico premenstrual se ha relacionado con aspectos de tipo biológico, psicológico y social. Los estudios realizados hasta el momento han encontrado que existen diversos factores que pueden influir en la sintomatología premenstrual, aunque aún no se ha podido establecer cuáles son los aspectos más importantes que determinen la gravedad de la sintomatología o la respuesta al tratamiento. Por ejemplo, se ha visto que el peso y el índice de masa corporal puede influir en la gravedad de la sintomatología (69). Al igual que en otros trastornos psiquiátricos la personalidad influye en la gravedad del trastorno y en la respuesta al tratamiento (43, 105). Dentro de los factores sociodemográficos, en una población Mexicana se demostró que las pacientes con un alto grado profesional reportan sintomatología de mayor severidad (69).

Las características de la población de este estudio, son similares a las reportadas en la literatura. El peso, el IMC, la menarca y la paridad no difirieron de forma importante entre los grupos.

Los resultados de este estudio muestran que las puntuaciones de la escala de Moos difirieron significativamente con respecto a la fase en ambos grupos de tratamiento, siendo la puntuación menor en la fase folicular de cada mes. Esto era de esperarse por ser característico del trastorno el aumento en la sintomatología en la fase lútea. Sin embargo, a través del tiempo, también existe una disminución en estas puntuaciones que es estadísticamente significativa, pero sin importar el grupo. Esto, no podemos atribuirlo al tratamiento, aunque podríamos atribuirlo al hecho de que las pacientes tuvieran el conocimiento de lo que les está pasando, situación que se ha relacionado con una discreta mejoría de acuerdo a reportes previos (15). También debemos recordar que la sintomatología del trastorno tiende a agravarse con el paso del tiempo y no a disminuir cuando la paciente está sin tratamiento alguno.

Llama la atención que a pesar de que las pacientes tenían un tratamiento, la relación en la puntuación entre la fase folicular y la fase lútea permaneció constante. Esta última observación implica que las pacientes a pesar de disminuir su sintomatología, continúan presentando el mismo patrón de exacerbación de los síntomas en la fase lútea. Con respecto a esto, sería importante conocer cuales son los síntomas que disminuyeron en esta muestra de pacientes, ya que la escala de Moos valora tanto síntomas físicos como síntomas emocionales. Hubiese sido de importancia que el análisis de los datos se hubiese hecho separando la sintomatología física de la sintomatología emocional, ya que aún existe controversia en que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina disminuyan la sintomatología emocional y no la física (26, 111).

Los resultados de este estudio no muestran diferencias significativas entre las puntuaciones de las pacientes en la escala de Moos con respecto a los grupos de tratamiento; sin embargo, existe

una tendencia hacia la mejoría en el grupo de tratamiento continuo. Esto podríamos explicarlo por el tamaño reducido de la muestra, también es de considerarse el hecho de que las pacientes no tenían una puntuación similar en la línea basal, lo que fue producto del azar al momento de la asignación a grupo. Se ha observado que las puntuaciones elevadas en las escalas de medición al inicio del tratamiento predicen una peor respuesta (30).

Mientras que en estudios previos que comparan el tratamiento intermitente con el tratamiento continuo se ha observado que la eficacia es similar, en esta muestra se observa mayor disminución en las puntuaciones de la escala de Moos en las pacientes que toman el tratamiento a lo largo de todo el mes. Esto se contrapone a lo encontrado por Wikander (115) quien observa una mejoría más importante en el grupo de tratamiento intermitente con citalopram. Otros autores también han reportado una buena respuesta al tratamiento intermitente (29, 40, 106, 122).

En cuanto a la valoración subjetiva por medio de la EVA, las pacientes del grupo de tratamiento continuo también se autocalifican con una puntuación mayor con respecto a las pacientes del grupo de tratamiento intermitente. Esto, nos hace pensar que no solamente sus puntuaciones en la sintomatología premenstrual disminuyen, sino que también se perciben así mismas mejor que las pacientes que recibieron tratamiento intermitente. Estos hallazgos, nos hacen volver a cuestionar el hecho que anteriormente se planteaba de que el TDPM sea parte del espectro de la depresión mayor y por este motivo, las pacientes con tratamiento continuo tengan una mejor respuesta. (117).

La presencia o ausencia de antecedentes psiquiátricos en las pacientes no se correlacionaron positivamente con la calidad de respondedor o no respondedor. En estudios previos se considera a los antecedentes personales de algún trastorno psiquiátrico como un factor predictor de pobre respuesta al tratamiento (30). Aunque en este estudio no se observa una relación significativa entre la respuesta al tratamiento y los antecedentes psiquiátricos, es posible observar que en el grupo de tratamiento intermitente predominaban las pacientes con antecedente psiquiátrico positivo.

Por otro lado, debemos considerar que no existe un criterio uniforme para valorar la respuesta a tratamiento de acuerdo a la escala de Moos. En estudios previos, el criterio de respuesta se ha basado en la aplicación de otras escalas (102, 107, 115).

La personalidad es otro aspecto que se ha discutido en los estudios del TDPM, se piensa que las puntuaciones elevadas de neuroticismo son características de éstas pacientes. En esta muestra, esto se confirma, pero es de hacerse notar que las puntuaciones de neuroticismo disminuyen significativamente después del tratamiento en el grupo de tratamiento continuo. En este punto, entra a discusión, la característica "inamovible" de la personalidad, ya que el tratamiento

influye positivamente en la disminución de las puntuaciones de esta subescala y no así en cuanto a extraversión, deseabilidad social y psicoticismo que permanecen constantes a través del tiempo. En otros trastornos psiquiátricos, como en la depresión, se ha visto que los rasgos de personalidad se ven modificados por el tratamiento. Por lo que podríamos pensar que las puntuaciones elevadas de neuroticismo en las pacientes con TDPM podrían formar parte de la sintomatología del trastorno y no necesariamente ser condicionantes de los síntomas. Además, también podemos ver que durante la fase lútea las puntuaciones en este rubro son mayores que durante la fase folicular, lo que verifica que podrían ser parte de la ciclicidad propia del trastorno.

El estudio del trastorno disfórico premenstrual se dificulta debido a que no existe un consenso en cuanto a la mejor escala para hacer el diagnóstico y para valorar la respuesta al tratamiento (10), tampoco se ha podido establecer un criterio de mejoría que unifique los conceptos. Además, en la población Mexicana aún no se han estudiado las características de la población que padece el trastorno y la influencia de las características sociales y culturales en la búsqueda de ayuda para este trastorno.

En este trabajo existen varias limitaciones como son el tamaño de la muestra y el tiempo de seguimiento de las pacientes, ya que en la mayoría de los estudios se valora la mejoría después de tres ciclos de tratamiento y se observa que la respuesta se incrementa en relación al tiempo. Otro factor que influyó en el análisis fue el hecho de que en la línea basal las puntuaciones de las pacientes que se asignaron al grupo de tratamiento intermitente era mayor que la puntuación de las pacientes del grupo intermitente. Así mismo, existieron más pacientes con antecedentes psiquiátricos personales positivos en el grupo de tratamiento intermitente. Esto fue producto del azar al momento de la asignación a grupo. Por lo tanto, podríamos suponer que las pacientes que iniciaron el tratamiento intermitente se encontraban con mayor sintomatología y con mayor "vulnerabilidad" por el antecedente psiquiátrico y esto influiría de manera importante en la respuesta de éstas pacientes. Probablemente el hecho de controlar al momento de la asignación a grupo a las pacientes, de acuerdo a la gravedad de la sintomatología reportada y a la presencia de antecedentes psiquiátricos positivos, podría aclarar que tan importantes son éstas diferencias para la respuesta al tratamiento.

Pese a estas restricciones, existen otros factores que favorecen al estudio como son el hecho de que se confirmó el diagnóstico a través de un diario prospectivo, se confirmó la ovulación de las pacientes por medio de niveles séricos de progesterona y la evaluación y el análisis estadístico se hicieron de acuerdo a una escala objetiva, que valora todos los síntomas del TDPM.

El hecho de que en el presente trabajo las pacientes hayan respondido mejor al tratamiento continuo que al tratamiento intermitente, nos hace cuestionarnos nuevamente acerca del tiempo que

se requiere para observar el efecto de los fármacos serotoninérgicos. En muchos trastornos psiquiátricos, como la depresión y el Trastorno obsesivo compulsivo, se observa una respuesta al tratamiento en un tiempo de cuatro a ocho semanas por lo general. Los efectos del fármaco que se observan en un principio son los efectos indeseables. Esto se relaciona con la desensibilización de los receptores serotoninérgicos (5HT1A y 5HT1D) que se produce con el aumento a largo plazo de la disponibilidad de serotonina a nivel de la sinapsis. El mecanismo por el cual actúan los fármacos serotoninérgicos en el TDPM aún no está bien establecido y podría ser un campo amplio en la investigación que nos llevaría a dilucidar todos éstos cuestionamientos.

Por último, los efectos colaterales reportados por las pacientes de esta muestra son similares a los de reportes previos, predominando los efectos gastrointestinales y del sistema urogenital. Ninguno de los efectos producidos por el fármaco se reporta como grave. Por lo general, el fármaco es muy bien tolerado por las pacientes

CONCLUSIONES.

El trastorno disfórico premenstrual es una entidad psiquiátrica que requiere tratamiento médico, sobre todo en los casos graves, por el deterioro que causa en las mujeres que lo sufren. Dicho trastorno afecta en diversas esferas de la vida de la mujer, tiende al agravamiento y predispone al sufrimiento de otras entidades como la depresión mayor, la depresión post parto y del período perimenopáusico y las recaídas en el abuso de sustancias.

Se sabe que el tratamiento adecuado disminuye de manera importante los niveles de ansiedad y los síntomas depresivos de las pacientes y por lo tanto, mejora su funcionamiento general.

En base a la hipótesis etiológica serotoninérgica se han estudiado diversos fármacos con acción a este nivel como tratamiento del problema. También se han propuesto medidas dietéticas, ejercicio, ansiolíticos, hormonales, supresión del sueño y luminoterapia, entre otros, como probables factores terapéuticos. En estudios controlados, los fármacos que han demostrado ser eficaces son los serotoninérgicos.

En la actualidad existe controversia en cuanto a la mejor forma de administrar el fármaco, es decir, durante todo el ciclo menstrual o solamente en el período sintomático. Los estudios han demostrado que ambas medidas son eficaces. Sin embargo, en el presente estudio se observa que las pacientes tratadas de manera continua con citalopram responden mejor que las que son tratadas de forma intermitente. De hecho, la respuesta en el grupo de tratamiento intermitente es muy pobre. Esta diferencia no fue estadísticamente significativamente probablemente por el tamaño de la muestra.

También se puede observar que las pacientes que responden bien al tratamiento también presentan una disminución en la puntuación de neuroticismo de acuerdo a la escala de Eysenck lo que podría sugerir que el tratamiento es capaz de disminuir los "rasgos neuróticos" de las mujeres que sufren este problema. Así mismo, se observa una disminución en las puntuaciones de ansiedad y depresión de la fase lútea al final del tratamiento. Pese a esta mejoría observada el patrón de exacerbación sintomática premenstrual persiste a pesar de la buena respuesta al tratamiento.

En conclusión, el tratamiento del TDPM con citalopram es efectivo y bien tolerado, aún está por dilucidarse si debe administrarse de forma continua o intermitente. Las pacientes mejoran tanto en síntomas depresivos como de ansiedad y disminuyen su puntuación en cuanto a neuroticismo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) ALTEMUS, M: Neuropsychological correlates of menstrual mood changes; *Psychosom Med*, 51:329-336, 1989.
- 2) ANDERSON M, SEVERINO S, HURT SW, WILLIAMS N: Premenstrual syndrome research: Using the NIMH guidelines. *J Clin Psychiatry*, 49 (12):484-486, 1988.
- 3) ASHBY CR, CARR LA, COOK C, STEPTOE MM, FRANKS DD: Alteration of platelet serotonergic mechanisms and monoamine oxidase activity in premenstrual syndrome. *Biol Psychiatry*, 24:225-233, 1998.
- 4) BANCROFT J, COOK A: The neuroendocrine response to d-fenfluramine in women with premenstrual depression. *J Affective disord*, 36:57-64, 1995.
- 5) BECH P, MALT UF, DENCKER SJ, AHLFORS UG, ELGEN K, LEWANDER T, LUNDELL A, SIMPSON GM, LINGJAERDE O: Scales for Assessment of diagnosis and severity of mental disorders. *Acta Psych Scand*, 372(87):33-34, 1993.
- 6) BERGA SL: Understanding premenstrual syndrome. *Lancet*, 351:465-66, 1998.
- 7) BLUMENTHAL S, NADELSON C: Late luteal phase disorder (premenstrual syndromes): Clinical implications. *J Clin Psychiatry*, 49:469-474, 1988.
- 8) BOTH-ORTHMAN B, RUBINOW DR, HOBAN MC, MALLEY J, GROVER G: Menstrual cycle phase related changes in appetite in patients with premenstrual syndrome and in control subjects. *Am J Psychiatry*, 145:628-631, 1988.
- 9) BRAYSHAW ND, BRAYSHAW DD: Thyroid hypofunction in premenstrual syndrome. *N Eng J Med*, 315:1486-1487, 1986.
- 10) BUDEIRI DJ, LI WAN PO A, DORNAN JC: Clinical trials of treatments of premenstrual syndrome: entry criteria and scales for measuring treatment outcomes. *Brit J Obst Gynecol*, 101:689-695, 1994.
- 11) CLEARE AJ, BOND AJ: Does central serotonergic function correlate inversely with aggression? A study using d-fenfluramine in healthy subjects. *Psychiatry Res*, 69:89-95, 1997.
- 12) COCKERILL IM, WORMINGTON JA, NEVILL AM: Menstrual cycle effects on mood and perceptual-motor performance. *J Psychosom Res*, 38(7):763-771, 1994.
- 13) DEROGATIS LR: The SCL-90 and the MMPI: a step in the validation of a new self report scale. *Br J Psychiatry*, 128:280-289, 1976.
- 14) DIMMOCK PW, WYATT KM, JONES PW, O'BRIEN S: Efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. *Lancet*, 356: 1131-1136, 2000.
- 15) ENDICOTT J, HALBREICH U: Retrospective report of premenstrual depressive changes: factors affecting confirmation by dailing ratings. *Psychopharmacol Bull*, 18:109-112, 1982.
- 16) ENDICOTT J, HALBREICH U: Clinical significance of premenstrual dysphoric changes. *J Clin Psychiatry*, 49:486-489, 1988.
- 17) ENDICOTT J: History, evolution, and diagnosis of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry*, 61(12):5-8, 2000.
- 18) ERIKSSON E, LISJÖ P, SUNDBLAD C, ANDERSSON K, ANDERSCH B, MODIGH K: Effect of clomipramine on premenstrual syndrome. *Acta Psychiatr Scand*, 81:87-88, 1990.
- 19) ERIKSSON E, HEDBERG MA, ANDERSCH B, SUNDBLAD CH: The serotonin reuptake inhibitor paroxetine is superior to the noradrenaline reuptake inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacol*, 12: 167-176, 1995.
- 20) EYSENCK S, LARA MA: Un estudio transcultural de la personalidad en adultos mexicanos e ingleses. *Salud Mental*, 12 (3):14-20, 1989.

- 21) FITZGERALD M, MALONE K, LI S, HARRISON W, McBRIDE PA, ENDICOTT J, COOPER T, MANN J: Blunted serotonin response to fenfluramine challenge in premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry*, 154:556-558, 1997.
- 22) FONTANA AM, PALFAI TG: Psychological factors in premenstrual dysphoria: stressors, appraisal, and coping processes. *J Psychosom Res*, 38(6):557-567.
- 23) FREEMAN EW, RICKELS K, SONDEHEIMER SJ, POLANSKY M: A double-blind trial of oral progesterone, alprazolam, and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *JAMA*, 274(1):51-57, 1995.
- 24) FREEMAN E, SCHWEIZER E, RICKELS K: Personality factors in women with premenstrual syndrome. *Psychosom Med*, 57:453-459, 1995.
- 25) FREEMAN EW, DeRUBEIS RJ, RICKELS K: Reliability and validity of a daily diary for premenstrual syndrome. *Psychiatry Res*, 65:97-106, 1996.
- 26) FREEMAN EW, RICKELS K, SONDEHEIMER S, WITTMAACK, F: Sertraline versus desipramine in the treatment of premenstrual syndrome: an open label trial. *J Clin Psychiatry*, 57:7-11, 1996.
- 27) FREEMAN E, RICKELS K, SONDEHEIMER S, DENIS A, PFEIFER S, WEIL S: Nefazodone in the treatment of premenstrual syndrome: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol*, 14(3):180-186, 1994.
- 28) FREEMAN E, HALBREICH U: Premenstrual syndromes. *Psychopharmacol Bull*, 34(3):291-295, 1998.
- 29) FREEMAN E, RICKELS K, ARREDONDO F, KAO L, POLLACK S: Full-or half-cycle treatment of severe premenstrual syndrome with a serotonergic antidepressant. *J Clin Psychopharmacol*, 19:3-8, 1999.
- 30) FREEMAN E, SONDEHEIMER S, POLANSKY M, GARCIA-ESPAGNA B: Predictors of response to sertraline treatment of severe premenstrual syndromes. *J Clin Psychiatry*, 61:579-584, 2000.
- 31) GOLUB SH: The effect of premenstrual anxiety and depression on cognitive function. *J Personality Soc Psychol*, 34(1):99-104, 1976.
- 32) GONZALEZ DE RIVERA JL: Morbilidad psiquiátrica menor en la población general de Tenerife: un estudio con el SCL-90-R. *Comun Psiquiatr*, 17:237-254, 1991.
- 33) GRAHAM CA, SHERWIN BB: A prospective treatment study of premenstrual symptoms using a triphasic oral contraceptive. *J Psychosom Res*, 36:257-266, 1992.
- 34) GRAZE KK, NEE J, ENDICOTT J: Premenstrual depression predicts future major depressive disorder. *Acta Psych Scand*, 81:201-205, 1990.
- 35) GUNSTON KD: Premenstrual syndrome in Cape town. A double blind placebo controlled study of the efficacy of mefenamic acid. *S Afr Med J*, 70:159-160, 1986.
- 36) GURGUIS I, YONKERS K, PHAN S, BLAKELEY J, WILLIAMS A, RUSH J: Adrenergic receptors in premenstrual dysphoric disorder I. Platelet α_2 receptors: Gi protein coupling, phase of menstrual cycle, and prediction of luteal phase symptom severity. *Biol Psychiatry*, 44:600-609, 1998.
- 37) GURGUIS G, YONKERS K, BLAKELEY J, PHAN S, WILLIAMS A, RUSH J: Adrenergic receptors in premenstrual dysphoric disorder II. Neutrophil β_2 adrenergic receptors: Gs protein coupling, phase of menstrual cycle and prediction of luteal phase symptom severity. *Psychiatry research* 79:31-42, 1998.
- 38) HAHN PM, VAN VUGT DA, REID RL: A randomized, placebo controlled, crossover trial of danazol for the treatment of premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 20:193-209, 1995.
- 39) HALBREICH U: Premenstrual dysphoric disorders: a diversified cluster of vulnerability traits to depression. *Acta psychiatr Scand*; 95:169-176, 1997
- 40) HALBREICH U, SMOLLER JW: Intermittent luteal phase sertraline treatment of dysphoric premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry*, 58(9):399-402, 1997.

- 41) HALBREICH U, PETTY F, YONKERS K, KRAMER G, RUSH AJ, BIBI AW: Low plasma γ -aminobutyric acid levels during the late luteal phase of women with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry*, 153:718-720, 1996.
- 42) HALBREICH U, ENDICOTT J, SCHACHT S, NEE J: The diversity of premenstrual changes as reflected in the premenstrual assessment form. *Acta psychiat scand*; 65:46-65, 1982.
- 43) HALLMAN J, ORELAND L, SCHALLING E, SCHALLING D: Thrombocyte monoamine oxidase activity and personality traits in women with severe premenstrual syndrome. *Acta psychiatr scand*, 76:225-234, 1987.
- 44) HAMILTON JA, PARRY B, BLUMENTHAL S: The menstrual cycle in context, I: Affective syndromes associated with reproductive hormonal changes. *J Clin Psychiatry*, 49(12):474-479, 1988.
- 45) HARRISON WM, ENDICOTT J, NEE J: Treatment of premenstrual dysphoria with alprazolam: A controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 47:270, 1990.
- 46) HASKETT RF, ABPLANALP JM: Premenstrual tension syndrome: diagnostic criteria and selection of research subjects. *Psychiatry research*, 9:125-138, 1983.
- 47) HASKETT RF: Premenstrual dysphoric disorder: evaluation, pathophysiology and treatment. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatry*, 11:129-135, 1987.
- 48) HAYNES P: Mood disorder and the reproductive cycle: affective disorders during the menopause and premenstrual dysphoric disorder. *Psychopharmacol Bull*, 34(3):313-318, 1998.
- 49) HEILBRUN A, RENERT D: Psychological defences and menstrual distress. *Br J Med Psychology*; 61:219-230, 1988.
- 50) HERZBERG B, COPPEN A: Changes in psychological symptoms in women taking oral contraceptives. *Br J Psychiatry*, 116:161-163, 1970.
- 51) HOLI MM, SAMMALLAHTI PR, AALBERG VA: A Finnish validation study of the SCL-90. *Acta Psychiatr Scand*, 97:42-46, 1998.
- 52) HYTELL J. Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Int Clin Psychopharmacol* 9 (1): 19-26.
- 53) JAKUBOWICZ DL, GODARD E, DEWHURST J: The treatment of premenstrual tension with mefenamic acid: analysis of prostaglandin concentration. *Br J Obstet Gynecol*, 91:79-84, 1984.
- 54) KANTERO RL, WIDHOLM O: A statistical analysis of the menstrual patterns of 8000 Finnish girls and their mothers. IV. Correlations of menstrual traits between adolescent girls and their mothers. *Acta Obstet Gynecol Scand*: 14:30-36, 1971.
- 55) KAPLAN H, SADOCK B: *Tratado de Psiquiatría sexta edición*, Editorial Intermédica, 1997.
- 56) KEENAN PA, LINDAMER LA, JONG SK: Menstrual phase independent retrieval deficit in women with PMS. *Biological Psychiatry* 38:369-377, 1995.
- 57) KIM SW: The symptom check list SCL-90: Obsessive-Compulsive Subscale: a reliability and validity study. *Psychiatry Res*, 41(1):37-44, 1992.
- 58) LAHMEYER HW, MILLER M, DeLEON-JONES F: Anxiety and mood fluctuations during the normal menstrual cycle. *Psychosom Med*: 44(2):183-194, 1982.
- 59) LAKSHMI NY, BARRY S, DINAN T: Serotonin receptors, buspirone, and premenstrual syndrome. *Lancet*, Jun 1989.
- 60) LAM RW, CARTER D, MISRI S: A controlled study of light therapy in women with late luteal phase dysphoric disorder. *Psychiatry Res*, 86:185-192, 1999.
- 61) LE MELLEDO JM, MERANI S, KOSZYCKI D, BELLAVANCE F, PALMOUR R, GUTKOWSKA J, SETEINBERG S, BICHET JG, BRADWEJN MD: Sensitivity to CCK-4 in women with and without premenstrual dysphoric disorder (PMDD) during their follicular and luteal phases. *Neuropsychopharmacol*, 20:81-91, 1999.
- 62) LE MELLEDO JM, VAN DRIEL M, COUPLAND NJ, LOTT P, JHANGRI G: Response to flumazenil in women with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry*; 157:821-823, 2000.

- 63) LICHTENBERG P, SHAPIRA B, GILLON D, KINDLER S, COOPER TB, NEWMAN M, LERER B: Hormone responses to fenfluramine and placebo challenge in endogenous depression. *Psychiatry research*, 43:137-146, 1992.
- 64) LING FW: Recognizing and treating premenstrual dysphoric disorder in the obstetric, gynecologic, and primary care practices. *J Clin Psychiatry*, 61(12):9-16, 2000.
- 65) LOGUE CM, MOOS RH: Perimenstrual symptoms: prevalence and risk factors. *Psychosom Med*, 48:388-414, 1986.
- 66) MALONE KM, THASE ME, MIECZKOWSKY T, MYERS J, STULL SD, COOPER T, MANN J: Fenfluramine challenge test as a predictor of outcome in major depression. *Psychopharmacol Bull*, 29:155-161, 1993.
- 67) MAN M, McMILLAN I, SCOTT J, YOUNG H. Mood, neuropsychological function and cognitions in premenstrual dysphoric disorder. *Psychol Med*, 29:727-733, 1999.
- 68) MARTIN C: Phasic influences on psychometric measures during the menstrual cycle: Implications for the construct integrity of the locus of control dimension. *Br J Med Psychol*, 72:217-226, 1999.
- 69) MARVAN ML, ESCOBEDO C: Premenstrual symptomatology: role of prior knowledge about premenstrual syndrome. *Psychosom Med*, 61:163-167, 1999.
- 70) MC BRIDE PA, TIERNEY H, DE MEO M, CHEN JS, MANN J: Effects of age and gender on CNS-serotonergic responsivity in normal adults. *Biol Psychiatry*, 27:1143-1155, 1990.
- 71) MENKES DB, COATES DC, FAWCETT JP: Acute tryptophan depletion aggravates premenstrual syndrome. *J Affective disord*, 32:37-44, 1994.
- 72) MIRA M, ARAHAM S, McNEIL D, VIZZARD J, MACASKILL P, FRASER I, LLEWELLYN,D: The inter-relationship of premenstrual symptoms. *Psycholog Med*, 25:947-955, 1995.
- 73) MOIZESZOWICZ J: *Psicofarmacología psicodinámica, estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas*. Cuarta edición, editorial Paidós, 1998.
- 74) MOOS R, LEIDERMAN D: Toward a menstrual cycle symptom typology. *J Psychosom Res*, 22:31-40, 1978.
- 75) MORTOLA JF: Issues in the diagnosis and research of premenstrual syndrome. *Clin Obstet Gynecol*, 35:587-598, 1992.
- 76) MUSE KN, CETEL NS, FUTTERMAN LA: The premenstrual syndrome: effects of "medical ovariectomy". *N Eng J Med*, 311:1345-1349, 1984.
- 77) NICOLAI TF, MULLIGAN GM, GRIBBLE RK: Thyroid function and treatment in premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 70:1108-1113, 1990.
- 78) NOGUEIRA ML, CALIL HM: Clinical utility of the premenstrual assessment form as an instrument auxiliary to the diagnosis of premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatry Res*, 94:211-219, 2000.
- 79) O'BRIEN PM, CRAVEN D, SELBY C: Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone. *Br J Obstet Gynecol*, 86:142, 1979.
- 80) OLASOV B, JACKSON J. Effects of expectancies on women's reports of moods during the menstrual cycle: *Psychosom Med*, 49:65-77, 1987.
- 81) OSOFSKY HJ, KEPPEL W, KUCZMIERCZYK A: Evaluation and management of premenstrual syndrome in clinical psychiatric practice. *J Clin Psychiatry*, 49(12):494-498, 1988.
- 82) PARRY B, HAUGER R, LE VEAU B, MOSTOFI N, COVER H, CLOPTON P, GILLIN JC: Circadian rhythms of prolactin and thyroid stimulating hormone during the menstrual cycle and early versus late sleep deprivation in premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatry Res*, 62:147-160, 1996.
- 83) PARRY B, LE VEAU B, MOSTOFI N, COVER H, LOVING R, CLOPTON P, GILLIN JC: Temperature circadian rhythms during the menstrual cycle and sleep deprivation in

- premenstrual dysphoric disorder and normal comparison subjects. *J Biol rhythms*, 12(4):34-46, 1997.
- 84) PEARLSTEIN TB, STONE AB, LUND S, SCHEFT H, ZLOTNICK C, BROWN WA: Comparision of fluoxetine, bupropion, and placebo in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 17:261-266, 1997.
 - 85) PEARLSTEIN TB, STONE AB: Long-term fluoxetine treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry*, 55:332-335, 1994.
 - 86) PETTY F, KRAMER GL, FULTON M, MOELLER FG, RUSH AJ: Low plasma GABA is a trait like marker for bipolar illness. *Neuropsychopharmacology*, 9:125-132, 1993.
 - 87) RAPKIN AJ, MORGAN M, GOLDMAN L, BRANN DW, SIMONE D, MAHESH VB: Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol*, 90:709-714, 1997.
 - 88) REID RL, YEN SSC: Premenstrual syndrome. *Clin Obste Gynecol*, 26:710-718, 1983.
 - 89) RESNICK A, PERRY W, PARRY B, MOSTOFIN, UDELL C: Neuropsychological performance across the menstrual cycle in women with and without premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatry Res*, 77: 147-158, 1997.
 - 90) RICKELS K, FREEMAN E, SONDHEIMER S: Buspirone in treatment of premenstrual syndrome. *Lancet*, 1989.
 - 91) RIEF W: The symptom check list SCL-90-R and its ability to discriminate between dysthymia, anxiety disorders, and anorexia nervosa. *Psychopathology*, 25(3):128-138, 1992.
 - 92) RUBINOW D; SCHMIDT P, ROCA A: Hormone measures in reproductive endocrine related mood disorders: diagnostic issues. *Psychopharmacol Bull*, 34(3):289-290, 1998.
 - 93) SAMPSON G, JENNER FA: Studies of daily recordings from the Moos menstrual distress questionnaire. *Br J Psychiat*, 130:265-71, 1977.
 - 94) SCHALLER JL: Progesterone organogel for premenstrual dysphoric disorder. *J Am Acad Child Adolesc psychiatry*, 39:5, 2000.
 - 95) SCHMIDT P, GROVER GN, HOBAN MC, RUBINOW D: State dependent alterations in the perception of life events in menstrual related mood disorders. *Am J Psychiatry*, 147:230-234, 1990.
 - 96) SCHMITZ N, HARTKAMP N, BRINSCHWITZ C, MICHALEK S: Computerized administration of the symptom checklist (SCL-90-R) and the inventory of interpersonal problems (IIP-C) in psychosomatic outpatients. *Psychiatry Res*, 87:217-221, 1999.
 - 97) SHINOHARA K, UCHIYAMA M, OKAWA M, SAITO K, KAWAGUCHI M, FUNABASHI T, KIMURA F: Menstrual changes in sleep, rectal temperature and melatonin rhythms in a subject with premenstrual syndrome. *Neuroscience letters*, 281:159-162, 2000.
 - 98) SMITH S, RINEHART JS, RUDDICK VE: Treatment of premenstrual syndrome with alprazolam: results of a double blind, placebo controlled, randomized crossover clinical trial. *Obstet Gynecol*, 70:37, 1987.
 - 99) STEINBERG S, ANNABLE L, YOUNG S, LIYANAGE N: A placebo controlled clinical trial of L-Tryptophan in premenstrual dysphoria. *Biol Psychiatry*, 45:313-320, 1999.
 - 100) STEINER M, PEARLSTEIN T: Premenstrual dysphoria and the serotonin system: pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry*, 61(s12):17-21, 2000.
 - 101) STEINER M, YATHAM LN, COOTE M, WILKINS A, LEPAGE P: Serotonergic dysfunction in women with pure premenstrual dysphoric disorder : is the fenfluramine challenge test still relevant?. *Psychiatry research*. 1999; 87:107-115:
 - 102) STEINER M, STREINER D, STEINBERG S, STEWART D, CARTER D, BERGER C, REID R, GROVER D: The measurement of premenstrual mood symptoms. *J Affect Disord*, 53:269-273, 1999.
 - 103) STEINER M, JUDGE R, KUMAR R: Serotonin re-uptake inhibitors in the treatment of premenstrual dysphoria: current state of knowledge. *Int J Psych Clin Pract* 1:241-247, 1997.

- 104) STEINER M, STEINBERG S, STEWART D, CARTER D: Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *N Eng J Med*, 332:1529-1534, 1995.
- 105) STOUT AL, STEEGE JF: Psychological assessment of women seeking treatment for premenstrual syndrome. *J Psychosom Res*; 29:621-629, 1985.
- 106) SUNDBLAD C, HEDBERG MA, ERIKSSON E: Clomipramine administered during the luteal phase reduces the symptoms of premenstrual syndrome: A placebo controlled trial. *Neuropsychopharmacology*, 9:133-145, 1993.
- 107) SUNDBLAD C, MODIGH K, ANDERSCH B, ERIKSSON E: Clomipramine effectively reduces premenstrual irritability and dysphoria: a placebo-controlled trial. *Acta Psychiatr Scand*, 85:39-47, 1992.
- 108) SUNDSTROM I, BACKSTROM T: Citalopram increases pregenenolone sensitivity in patients with premenstrual syndrome: an open trial. *Psychoneuroendocrinology*, 23:73-88, 1998.
- 109) TAYLOR D, MATHEW R, HO B, WEINMAN M: Serotonin levels and platelet uptake during premenstrual tension. *Neuropsychobiology*, 12:16-18, 1984.
- 110) THYS-JACOBS S, STARKEY P, BERNSTEIN D, TIAN J: Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. *Am J Obstet Gynecol*, 179:444-452, 1998.
- 111) TUNG-PING S, SCHMIDT P, DANACEAU M, TOBIN M, ROSENSTEIN D, MURPHY D, RUBINOW D: Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *Neuropsychopharmacology*, 16:346-356, 1997.
- 112) VAN DER PLOEG H, LODDER E: Longitudinal measurement in the diagnostics of the premenstrual syndrome. *J Psychosom Res*, 37(1):33-38, 1993.
- 113) WANG M, HAMMARBACK L, BACKSTROM T: Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone: a double blind, placebo controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 74:803-808, 1995.
- 114) WATSON NR, STUDD JW, SAVVAS M, GARNETT T, BABER RJ: Treatment of severe premenstrual syndrome with oestradiol patches and cyclical oral norethisterone. *Lancet*, 2:730-732, 1989.
- 115) WIKANDER I, SUNDBLAD C, ANDERSCH B, DAGNELL I, ZYLBERSTEIN D, BENGTTSSON F, ERIKSSON E: Citalopram in Premenstrual Dysphoria: Is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle?. *J Clin Psychopharmacol*, 18:390-398, 1998.
- 116) WYATT K, DIMMOCK P, JONES PW, SHAUGHN PM K: Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ*, 318:1375-1381, 1999.
- 117) YONKERS K, WHITE K: Premenstrual exacerbation of depression: one process or two? *J Clin Psychiatry*, 53:289-292, 1992.
- 118) YONKERS K, GULLION CH, WILLIAMS A, NOVAK K, RUSH AJ: Paroxetine as a treatment for premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 16:3-8, 1996.
- 119) YONKERS K, HALBREICH U, FREEMAN E, BROWN C, ENDICOTT J, FRANK E, PARRY B, PEARLSTEIN T, SEVERINO S, STOUT A, STONE A, HARRISON W: Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. *JAMA*, 278:983-988, 1997.
- 120) YONKERS K: The association between premenstrual dysphoric disorder and other mood disorders. *J Clin Psychiatry*, 58(15):19-25, 1997.
- 121) YONKERS K: Antidepressants in the Treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry*, 58(14): 4-10, 1997.
- 122) YOUNG S, PEYTON HH, BENEDEK DM, HOWARD RS: Treatment of premenstrual dysphoric disorder with sertraline during the luteal phase: a randomized, double blind, placebo controlled crossover trial. *J Clin Psychiatry*, 59:76-80, 1998.

APÉNDICE 1.

Criterios diagnósticos del Trastorno disfórico premenstrual según el DSM-IV.

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 dos 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 autodesaprobación marcadas.
- (2) ansiedad, tensión, sensación de agobio o de estar "al límite".
- (3) labilidad emocional evidente. Por ejemplo: ataques de tristeza, llanto o hipersensibilidad ante el rechazo.
- (4) enfado, irritabilidad o aumento de conflictos interpersonales de forma marcada 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, fatiga o falta evidente de energía.
- (8) cambios significativos del apetito como periodos de atracones o antojos por determinadas comidas.
- (9) hipersomnia o insomnio.
- (10) sensación subjetiva de estar alterada o fuera de control.
- (11) otros síntomas físicos como hipersensibilidad o aumento del tamaño de los senos, cefalea, molestias articulares o musculares y sensación de hinchazón o ganancia de peso.

Nota: En mujeres fértiles la fase lútea 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 la determinación de las fases lútea y folicular puede requerir la cuantificación analítica de las hormonas reproductoras circulantes.

- B. Estas alteraciones interfieren marcadamente 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 sintomáticos consecutivos. El diagnóstico puede establecerse provisionalmente a la espera de dicha confirmación.

APÉNDICE 2.

INSTRUMENTOS UTILIZADOS:

- 1) Hoja de registro general.
- 2) Hoja de evaluación de criterios diagnósticos.
- 3) Registro diario de malestar menstrual de Moos.
- 4) Escala de personalidad de Eysenck.
- 5) Listado de síntomas de Hopkins (SCL-90)
- 6) Hoja de registro de efectos colaterales.
- 7) Escala visual análoga.

FICHA DE IDENTIFICACIÓN.

NOMBRE:

EDAD:

LUGAR Y FECHA DE NACIMIENTO:

ESTADO CIVIL:

OCUPACIÓN:

ESCOLARIDAD:

DOMICILIO:

TELEFONO:

ANTECEDENTES PERSONALES.

AGO: Menarca

Ritmo

FUM:

IVSA:

G: P: A: C:

FUP:

Método anticonceptivo:

Dismenorrea

Citología vaginal.

¿Qué piensa sobre la menstruación?

Consumo de sustancias:

Antecedentes psiquiátricos o neurológicos.

Padecimientos físicos.

Medicamentos utilizados.

ANTECEDENTES FAMILIARES.

Padecimientos generales.

Padecimientos psiquiátricos.

Familiares con tensión premenstrual.

EXPLORACION FISICA.

Talla:

Peso:

SV:

Datos anormales:

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL DSM-IV.

- A. Malestar en la semana previa a la menstruación con mejoría al inicio o a los pocos días de la misma. SI NO
- B. Al menos cinco de los siguientes síntomas:
- 1.- Tristeza, sentimientos de desesperanza o autorreprobación. SI NO
 - 2.- Ansiedad marcada, tensión, nerviosismo. SI NO
 - 3.- Marcada labilidad afectiva. Por ejemplo: Tristeza repentina, llanto, irritabilidad o enojo. SI NO
 - 4.- Enfado, irritabilidad o aumento de conflictos interpersonales SI NO
 - 5.- Pérdida del interés por las actividades cotidianas SI NO
 - 6.- Sensación subjetiva de dificultad para concentrarse SI NO
 - 7.- Letargia, fatigabilidad o falta evidente de energía SI NO
 - 8.- Cambios significativos del apetito, atracones o antojos por determinadas comidas SI NO
 - 9.- Insomnio o mucho sueño SI NO
 - 10.- Sensación de estar "fuera de control" SI NO
 - 11.- Dolor o aumento de tamaño en los senos, dolores de cabeza, molestias articulares o musculares, sensación de hinchazón o ganancia de peso SI NO
- C Estas alteraciones interfieren marcadamente con el trabajo, la escuela, las actividades sociales habituales o las relaciones interpersonales SI NO

¿Ha consultado a alguien por estos síntomas? ¿A quien?

CUESTIONARIO DE PERSONALIDAD EYSENCK. ADULTOS (2a. versión)

NOMBRE _____

SEXO _____ EDAD _____ ESTADO CIVIL _____

OCUPACION _____ ESTILARIDAD _____

Instrucciones:

Por favor conteste cada pregunta marcando el "SI" o "NO" según su caso. No hay contestaciones correctas ni incorrectas, y no hay preguntas engañosas. Trabaje con rapidez y no presione demasiado en el significado de las preguntas.

(RECUERDE CONTESTAR CADA PREGUNTA)

1. ¿Tiene usted muchos pasatiempos o entretenimientos?.....SI NO
2. ¿Tiene a menudo altibajos en su estado de ánimo?.....SI NO
3. ¿Se ha atribuido alguna vez el mérito de algo que sabía le correspondía a otra persona?.....SI NO
4. ¿Es Ud. una persona platicadora?.....SI NO
5. ¿Se siente alguna vez decaído sin alguna razón?.....SI NO
6. ¿En alguna ocasión ha tomado más de lo que le correspondía por ambicioso?.....SI NO
7. ¿Es Ud. una persona animada?.....SI NO
8. ¿Se entristecería mucho si viera sufrir a un niño o a un animal?.....SI NO
9. ¿Se preocupa a menudo por cosas que no debería haber dicho o hecho?.....SI NO
10. Cuando se compromete a algo, cumple siempre su promesa a pesar de las dificultades que le ocasione?.....SI NO
11. Normalmente, ¿puede Ud. relajarse y disfrutar de una reunión animada?.....SI NO
12. ¿Es Ud. una persona irritable?.....SI NO
13. ¿Le ha echado alguna vez la culpa a alguien de algo que Ud. era responsable?.....SI NO
14. ¿Le gusta conocer gente nueva?.....SI NO
15. ¿Se siente fácilmente herido en sus sentimientos?.....SI NO
16. ¿Son buenos y convenientes para sus hábitos?.....SI NO
17. ¿Tiende Ud. a mantenerse en segundo plano en reuniones sociales?.....SI NO
18. ¿Tomaría drogas que pudiesen tener efectos extraños o peligrosos?.....SI NO
19. ¿Se siente a menudo harto?.....SI NO
20. ¿Ha tomado alguna vez algo (aunque sea un alfiler o un botón) que no fuera suyo?.....SI NO
21. ¿Le gusta mucho salir?.....SI NO
22. ¿Le gusta herir a las personas que quiere?.....SI NO
23. ¿Le atormentan a menudo sentimientos de culpa?.....SI NO

24. ¿Tiene enemigos que quieren hacerle daño?.....SI NO
25. ¿Se considera una persona nerviosa?.....SI NO
26. ¿Tiene muchos amigos?.....SI NO
27. ¿Le gusta hacer bromas que a veces puedan realmente lastimar a las personas?.....SI NO
28. ¿Se considera una persona que se preocupa demasiado?.....SI NO
29. Cuando era niño, ¿hacia lo que le ordenaban inmediatamente y sin protestar?.....SI NO
30. ¿Le importan mucho los buenos modales y la limpieza?.....SI NO
31. ¿Se preocupa de cosas terribles que puedan suceder?.....SI NO
32. ¿Ha roto o perdido algo que perteneciera a otra persona?.....SI NO
33. ¿Usualmente toma Ud. la iniciativa de hacer nuevos amigos?.....SI NO
34. ¿Se considera una persona tensa o "nerviosa"?.....SI NO
35. Cuando está con otras personas, ¿permanece generalmente callado?.....SI NO
36. ¿Considera que el matrimonio es anticuado y debiera eliminarse?.....SI NO
37. ¿Siente algunas veces lástima por Ud. mismo?.....SI NO
38. ¿Es Ud. de los que a veces tiende a presumir?.....SI NO
39. ¿Le resulta fácil animar una fiesta que esté aburrida?.....SI NO
40. ¿Le molestan las personas que manejan con cuidado?.....SI NO
41. ¿Ha dicho alguna vez algo malo o desagradable acerca de alguien?.....SI NO
42. ¿Le gusta contar chistes y anécdotas a sus amigos?.....SI NO
43. ¿Le cuesta trabajo interesarse por lo que sucede a su alrededor?.....SI NO
44. De niño, ¿fué alguna vez grosero con sus padres?.....SI NO
45. ¿Le gusta estar con gente?.....SI NO
46. ¿Sufre de insomnio?.....SI NO
47. ¿Se lava siempre las manos antes de comer?.....SI NO
48. ¿Se ha sentido a menudo desanimado y cansado sin ninguna razón?.....SI NO
49. ¿Ha hecho alguna vez trampa en un juego?.....SI NO
50. ¿Le gusta hacer cosas en las que tenga que actuar con rapidez?.....SI NO
51. ¿Es (o fue) su madre una buena mujer?.....SI NO
52. ¿Siente a menudo que la vida es aburrida?.....SI NO
53. ¿Se ha aprovechado alguna vez de alguien?.....SI NO
54. ¿Hay varias personas que traten de evitarlo?.....SI NO
55. ¿Piensa Ud. que la gente pierde demasiado tiempo asegurando su futuro con ahorros y seguros?.....SI NO
56. ¿Dejaría de pagar sus impuestos si supiera que nunca lo iban a descubrir?.....SI NO

57. ¿Es Ud. capaz de poner ambiente en una fiesta?.....SI NO
58. ¿Se preocupa demasiado después de una experiencia vergonzosa?.....SI NO
59. ¿Ha insistido alguna vez en salirse con la suya?.....SI NO
60. Cuando viaja por autobús, tren o avión ¿llega a menudo en el último minuto?.....SI NO
61. ¿Sufre Ud. de los "nervios"?.....SI NO
62. ¿Ha dicho alguna vez algo a propósito para ofender a alguien?.....SI NO
63. ¿Terminan fácilmente sus amistades sin que Ud. tenga la culpa?.....SI NO
64. ¿Se siente a menudo solo?.....SI NO
65. ¿Practica Ud. siempre lo que predica?.....SI NO
66. ¿Le gusta a veces molestar a los animales?.....SI NO
67. ¿Se ofende fácilmente cuando la gente encuentra errores en Ud. o en su trabajo?.....SI NO
68. ¿Ha llegado alguna vez tarde al trabajo o a una cita?.....SI NO
69. ¿Le gusta que haya mucho bullicio y animación a su alrededor?.....SI NO
70. ¿Le gustaría que la gente le tuviera miedo?.....SI NO
71. ¿Se siente algunas veces lleno de energía y otras perezoso y desanimado?.....SI NO
72. ¿Deja a veces para mañana lo que podría hacer hoy?.....SI NO
73. ¿Piensan otras personas que Ud. es una gente "llena de vida"?.....SI NO
74. ¿Le cuentan a Ud. muchas mentiras?.....SI NO
75. ¿Es Ud. muy susceptible para ciertas cosas?.....SI NO
76. ¿Está siempre dispuesto a admitir sus errores?.....SI NO
77. ¿Sentiría compasión si viera a un animal atrapado en una trampa?.....SI NO
78. ¿Le ha molestado llenar este cuestionario?.....SI NO

ASEGURESE DE QUE HA CONTESTADO TODAS LAS PREGUNTAS.

Instrucciones: a continuación encontrará una lista de problemas y quejas que la gente tiene a veces. Elija la opción que mejor describa qué tanto el problema le molestó a Ud. durante la semana pasada, incluido el día de hoy. Elija solamente una opción para cada problema y no deje vacío ningún punto.

¿QUE TANTO LE HA MOLESTADO?

Nada
Muy poco
Moderadamente
Bastante
Extremadamente

- 1 Dolor de cabeza () () () () ()
- 2 Nerviosismo o inestabilidad interior () () () () ()
- 3 Malos pensamientos, ideas o palabras () () () () ()
- 4 Debilidad o mareos () () () () ()
- 5 Pérdida del interés o placer sexual () () () () ()
- 6 Actitud crítica hacia los demás () () () () ()
- 7 Sensación de que alguien puede controlar sus pensamientos () () () () ()
- 8 Cree que a otros se les debe culpar por sus problemas () () () () ()
- 9 Problemas para recordar las cosas () () () () ()
- 10 Preocupación por su descuido o actitud indiferente () () () () ()
- 11 Fácilmente molesto(a) o irritable () () () () ()
- 12 Dolor en el corazón o en el tórax () () () () ()
- 13 Siente miedo en los espacios abiertos o en las calles () () () () ()
- 14 Sentimientos de falta de energía o lentitud () () () () ()
- 15 Pensamientos de acabar con su vida () () () () ()
- 16 Oye voces que los demás no oyen () () () () ()
- 17 Temblor () () () () ()
- 18 Sentimiento de que la mayoría de la gente no es de confianza () () () () ()
- 19 Poco apetito () () () () ()
- 20 Llora fácilmente () () () () ()
- 21 Se le hace difícil el trato con el sexo opuesto () () () () ()
- 22 Se siente atrapado(a) () () () () ()
- 23 Se asusta de repente sin razón () () () () ()
- 24 Explosiones temperamentales incontrolables () () () () ()
- 25 Tiene miedo a salir solo(a) de casa () () () () ()
- 26 Sentimiento de culpabilidad () () () () ()
- 27 Dolor en la parte inferior de la espalda () () () () ()
- 28 Se siente limitado(a) para hacer las cosas () () () () ()
- 29 Se siente solo(a) () () () () ()

	Nada	Muy poco	Moderadamente	Bastante	Extremadamente
30 Tristeza	()	()	()	()	()
31 Se preocupa demasiado por las cosas	()	()	()	()	()
32 No tiene interés	()	()	()	()	()
33 Siente miedo	()	()	()	()	()
34 Se siente herido(a) en sus sentimientos	()	()	()	()	()
35 Cree que los demás están enterados de sus pensamientos privados	()	()	()	()	()
36 Cree que los demás no lo(a) entienden o que no es simpático(a)	()	()	()	()	()
37 Cree que la gente no es amigable	()	()	()	()	()
38 Hace las cosas muy despacio para asegurarse de que están bien hechas	()	()	()	()	()
39 Siente que el corazón le golpea o está acelerado	()	()	()	()	()
40 Nauseas o malestar en el estómago	()	()	()	()	()
41 Se siente inferior a los demás	()	()	()	()	()
42 Dolor muscular	()	()	()	()	()
43 Sentimiento de que está siendo observado(a) o que los demás hablan de usted	()	()	()	()	()
44 Problemas para quedarse dormido(a)	()	()	()	()	()
45 Tiene que comprobar lo que hace, una o dos veces	()	()	()	()	()
46 Dificultad para tomar decisiones	()	()	()	()	()
47 Siente miedo a viajar en autobuses, metro o trenes	()	()	()	()	()
48 Sensación de ahogo	()	()	()	()	()
49 Ataques de calor o frío	()	()	()	()	()
50 Evita ciertas cosas, lugares o actividades porque le asustan	()	()	()	()	()
51 Se le queda la mente en blanco	()	()	()	()	()
52 Entumecimiento u hormigueo en partes del cuerpo	()	()	()	()	()
53 Siente un nudo en la garganta	()	()	()	()	()
54 Se siente desesperado frente al futuro	()	()	()	()	()
55 Dificultad para concentrarse	()	()	()	()	()
56 Sentir debilidad en partes de su cuerpo	()	()	()	()	()
57 Sentirse tenso(a) o excitado(a)	()	()	()	()	()
58 Pesadez en brazos o piernas	()	()	()	()	()
59 Pensamientos de muerte o agonía	()	()	()	()	()
60 Comer en exceso	()	()	()	()	()
61 Sentirse incómodo(a) cuando la gente le mira o le habla	()	()	()	()	()
62 Tener pensamientos que no son los suyos propios	()	()	()	()	()

	Nada	Muy poco	Moderadamente	Bastante	Extremadamente
63 Tener necesidad urgente de golpear, dañar o herir a alguien	()	()	()	()	()
64 Despertarse pronto por la mañana	()	()	()	()	()
65 Tener que repetir las mismas acciones tales como tocar, contar, lavar	()	()	()	()	()
66 Sueño inquieto o alterado	()	()	()	()	()
67 Tener necesidad de romper o destrozar cosas	()	()	()	()	()
68 Tener ideas o creencias que otros no comparten	()	()	()	()	()
69 Sentirse muy tímido(a) delante de otras personas	()	()	()	()	()
70 Sentirse incómodo(a) en las multitudes, tal como al ir de compras o en el cine	()	()	()	()	()
71 Sentir que todo cuesta un esfuerzo	()	()	()	()	()
72 Períodos de terror o pánico	()	()	()	()	()
73 Sentirse incómodo(a) al comer o beber en público	()	()	()	()	()
74 Involucrarse en frecuentes discusiones	()	()	()	()	()
75 Sentirse nervioso(a) cuando se queda solo	()	()	()	()	()
76 Que otros no le reconocen méritos apropiados por sus logros	()	()	()	()	()
77 Sentirse solo(a) aún cuando está con otra gente	()	()	()	()	()
78 Sentirse tan intranquilo(a) que no podría quedarse quieto(a)	()	()	()	()	()
79 Sentimientos de inutilidad	()	()	()	()	()
80 Sentir que las cosas conocidas son extrañas o irreales	()	()	()	()	()
81 Gntar o tirar las cosas	()	()	()	()	()
82 Sentir miedo a que pueda desmayarse en público	()	()	()	()	()
83 Sentir que los demás se aprovecharán de Ud. si les deja	()	()	()	()	()
84 Tener pensamientos sobre el sexo que le molestan mucho	()	()	()	()	()
85 Que debe ser castigado(a) por sus pecados	()	()	()	()	()
86 Sentirse obligado(a) a que las cosas estén hechas	()	()	()	()	()
87 Tener la idea de que algo grave le pasa en su cuerpo	()	()	()	()	()
88 No sentirse nunca cerca de otra persona	()	()	()	()	()
89 Culpabilidad	()	()	()	()	()
90 La sensación de que algo malo está pasando en su mente	()	()	()	()	()

NOMBRE _____

FECHA _____

ESCALA DE MEJORIA GLOBAL

Desde el comienzo de este tratamiento, el progreso global del paciente es:

