

11217
17
2 ej

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO



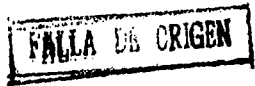
SINDROME DE TENSION
PREMENSTRUAL

T E S I S



PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
PRESENTA:

DR. FRANCISCO JOSE BERNARDEZ
ZAPATA





Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

Este es un síndrome, que debido al poco tiempo que tiene de descrito, tiene aun controversias con respecto a la existencia o no del mismo(8). Se conoce como sinónimo del síndrome de tensión premenstrual al síndrome premenstrual (STP), o síndrome de Frank (6).

En cuanto a la epidemiología, nos enfrentamos a un problema difícil, ya que desde que no hay una definición exacta del síndrome(8), tampoco se ha podido calcular con exactitud su incidencia; no hay definiciones uniformemente aceptadas. Además tratamos con síntomas que son más bien, subjetivos (20).

Al definir el STP lo primero que tenemos que recordar es que en la mujer hay fenómenos que normalmente varían en el transcurso del ciclo menstrual, por lo que no todos los cambios premenstruales son STP. Dentro de los fenómenos que varían normalmente con el STP encontramos una variación discreta en el tamaño de la glándula tiroides, exacerbación de procesos patológicos como la migraña, herpes, asma y los cambios conocidos como moliminia y que en la mayoría de las mujeres son cambios leves que se toman como un aviso de que se va a iniciar la menstruación(20).

En 1950 Morton definió al STP como una entidad que suele causar un deterioro del bienestar psíquico y físico de quien lo

padece(20). En 1985, Reid lo definió como una serie de cambios físicos y psicológicos con o sin cambios en el comportamiento habitual, lo suficientemente severos como para causar un deterioro tanto en las actividades normales como en las relaciones interpersonales, que forzosamente se presentan en forma cíclica y siempre dentro de la fase lútea (1).

Lo interesante de la definición previa es que en primer término, hay una relación temporal específica entre los síntomas y la menstruación; necesariamente los síntomas deben estar presentes en la fase lútea, y ausentes en la fase folicular. En segundo lugar se trata de un fenómeno repetitivo; cíclico, y en tercer lugar, se define la severidad del padecimiento, lo suficientemente intensa como para afectar la forma de vida del paciente. Sólo se aceptará el diagnóstico si presenta las tres características mencionadas.(32)

Por lo anterior, el término de STP se reserva para los cambios premenstruales adversos cuya duración e intensidad basten para alterar la vida de la paciente. Es claro que por lo subjetivo de la definición, y lo vago de los síntomas se pueden imbricar algunos casos con moliminia severa dentro de el STP.

La frecuencia de mujeres con síntomas tan intensos como para catalogarlas dentro de este grupo no es tan bajo; 20% tienen intensa moliminia y en 5% a 40 % (6,32), según la fuente que se consulte, los cambios premenstruales no son STP.

La intensidad del síndrome ha de valorarse de acuerdo con el grado de afectación de la vida diaria. Se consideran como cambios importantes cuando se altera la vida laboral de la enferma, o se afecta la relación interpersonal y familiar de la paciente. También en presencia de intentos suicidas, uso de alcohol o drogas, aislamiento social y otras conductas disfuncionales, así como antecedentes de búsqueda de tratamiento.

Los síntomas del STP son diversos e incapacitantes. Hay alrededor de 100 síntomas conductuales, físicos y psicológicos asociados con el síndrome. Los síntomas físicos incluyen en el 98% de los casos fatiga, cefalea en el 91%, distensión abdominal 90%, hipersensibilidad y turgencia mamaria 81%, acné 79%, artralgias 73%, disminución del número de micciones 70%, estreñimiento 64%, falta de coordinación o torpeza en la realización de los movimientos 57%, recurrencia herpética o de hongos 40%, antojos por determinados alimentos 12% (22,32).

Los síntomas emocionales más frecuentes, incluyen la triada de ansiedad, hostilidad y cólera en el 98%, depresión en el 70%, y algunos de menor intensidad como son llanto fácil, pérdida de la autoestima, confusiones, y reducción en la capacidad para concentrarse pero, para valorar la intensidad de la depresión, una gran proporción de estas tuvieron intentos suicidas. También hay problemas en las relaciones interpersonales, con deseo de aislamiento y crisis de pánico.

Los cambios conductuales se evidencian por un incremento en el apetito, particularmente por dulces y comida salada, rechazo por las actividades sociales o de trabajo, incremento en el consumo de alcohol, incremento o decremento de la libido, e incluso la violencia física hacia el esposo e hijos. (22,32).

Por la diversidad de las características presentes en las pacientes con STP, se han realizado diversas clasificaciones del síndrome, y los subtipos así expresados se superponen. Sin embargo Van Keep y Lehert en 1981 analizaron datos de un estudio de población y clasificaron al síndrome con tres subcategorías afluyentes entre sí:

Grupo A: Síntomas primarios por retención de líquidos, y secundarios que incluyen malestar general y fatiga.

Grupo B: En donde los síntomas primarios fueron nerviosismo y los secundarios incluyeron retención de líquidos y dolor.

Grupo C: Los síntomas primarios incluyeron dolores y los menos importantes fueron los de nerviosismo.

La paciente con STP puede además presentar trastornos psiquiátricos. Se define como STP primario cuando la paciente no tiene ningún antecedente de trastorno psiquiátrico, y secundario cuando sí los tiene. De hecho alrededor de un 50% de las pacientes que buscan ayuda especializada por creer presentar un

STP, tienen algún trastorno psiquiátrico de tipo general (32). La paciente por lo regular es capaz de diferenciar entre el STP y el trastorno psiquiátrico(20).

En cuanto a la prevalencia del síndrome se dice que en el 20% de los casos hay cambios intensos, 6% presentan depresión intensa, 11% irritabilidad y cefaléa y en el 71.8% hay edema. Sin embargo, menos del 10% de los casos son intensos. Un dato interesante observado es que las expectativas culturales afectan la manifestación de los síntomas(20,22).

La característica clave para el diagnóstico del STP es el momento de aparición de los síntomas; estos sólo deben de aparecer en la fase progestacional y remitir en la fase folicular. Sin embargo, por la presencia de síntomas afectivos, hay que hacer diagnóstico diferencial con trastornos psiquiátricos previos o con síntomas premenstruales que se empeoran en presencia de stress . Por lo regular hay discrepancia entre los diagnósticos prospectivos y los retrospectivos. Para evitar estas discrepancias se han ideado una serie de esquemas en los cuales en forma prospectiva, la paciente registra sus síntomas día a día y así se correlacionan con la fase del ciclo menstrual. Puede realizarse un registro en el cual la paciente registre libremente sus síntomas; este sistema no tiene influencia sobre las paciente. Este registro deberá de realizarse por dos o tres ciclos consecutivos. La principal característica para distinguir entre un STP y trastornos

psiquiátricos, es la ausencia de síntomas en fase folicular por lo menos durante una semana. Las mujeres que describen sintomatología en la fase folicular difícilmente presentarán el síndrome(32).

La etiología del STP no ha sido determinada. A lo largo de los años se han desarrollado diversidad de teorías para explicar su existencia, sin embargo ninguna de ellas ha sido comprobada. En un principio se pensó que se trataba de un exceso de estrógenos circulantes, posteriormente se creyó que se trataba de un desbalance entre los estrógenos y la progesterona circulante, debido básicamente a disminución en la progesterona circulante. A pesar de que esta teoría se basó en que la presencia de la gran mayoría de los síntomas están en la fase progestacional del ciclo, mediante mediciones de progesterona sérica circulante en estas enfermas, en fase lútea, y en presencia de los síntomas, no se ha podido comprobar una disminución de esta hormona; por el contrario se han encontrado niveles más altos que los normales, incluso también de estrógenos. Más recientemente, Casper y Col. (17) han especulado que estas pacientes son en realidad, funcionalmente, hipoestrogénicas. Sugieren que en fase lútea la secreción de progesterona inhibe la acción estrogénica, por depleción de los receptores para estrógenos tanto a nivel periférico como central (26).

Hay otros datos que vale la pena revisar en este punto. Las concentraciones de progesterona en el SNC no son las mismas que en el tejido periférico, y se pueden medir en el líquido

cefaluraquideo. El cerebro también metaboliza los esteroides sexuales, y desde hace mucho tiempo se sabe que éstos tienen efectos sobre el sistema nervioso, ya que modifican la actividad eléctrica y enzimática del mismo. De hecho, la administración de progesterona oral tiene efecto sedante anestésico. Es lógico pensar que hay receptores para éstas hormonas en el SNC. En conclusión se piensa que funcionan como agentes permisivos, pero que tiene que haber otros factores que favorezcan la aparición del síndrome(26).

Se ha avanzado en la hipótesis de que las hormonas sexuales pueden estimular la secreción de hormona antidiurética (vasopresina) proveniente del lóbulo posterior de la hipófisis, lo cual explicaría la retención de líquidos y el edema(5). Se sabe pues, que en el STP hay cierta retención de líquidos, y bien a bien no se sabe a que se debe, mas sin embargo hay una serie de hechos que pudieran abrir luz a este respecto. Después de la ovulación hay un incremento en el eje renina angiotensina y aldosterona, con un aumento en la permeabilidad capilar a las proteínas plasmáticas. Contradictoriamente, la progesterona tiene un efecto natriurético, mientras que los estrógenos incrementan el sustrato de renina, y afectan el transporte de sodio renal (19). Recientemente se ha descrito la existencia de un "Peptido Natriurético Auricular", que complica aun más el complejo control de la homeostasis. Este péptido es secretado por el corazón, como respuesta a un incremento en la presión arterial. Provoca entre otros efectos un incremento en el flujo urinario, hipotensión y

disminución en la secreción adrenal de angiotensina II. Davidson y Col. (28) estudiaron la relación entre el Péptido Natriurético Auricular, el sustrato de la renina y la aldosterona en mujeres con STP que se quejaban de retención de agua, y concluyeron que estas hormonas no juegan un papel directo en la patofisiología del STP.

En estas pacientes se han observado niveles séricos discretamente supranormales de PRL, sobre todo en la segunda mitad del ciclo. Estas elevaciones son tan discretas que no pueden ser clasificadas como hiperprolactinemias. Al parecer la PRL también inhibe la excreción de sodio y potasio. El papel de esta hormona en el STP no está del todo bien definido. (5,19,26,32).

Las endorfinas también han sido estudiadas en esta entidad. Normalmente en las mujeres en la fase lútea se observa un incremento en la beta endorfina sérica. Probablemente a nivel central, se registren los mismos incrementos. En mujeres que tienen STP hay disminución de beta endorfinas séricas con diferencia estadísticamente significativa con respecto a las que no tienen el síndrome (32). Es aquí donde es más atractiva la teoría de Casper (17) ya que aunque no se encuentra probada, los niveles reducidos de endorfinas en la fase lútea pueden coincidir con niveles reducidos de estrógenos.

Los niveles séricos de endorfinas y de estrógenos generalmente y normalmente se encuentran acoplados, y varían en forma proporcional. Además pueden existir anomalías en el metabolismo de catecolaminas a nivel central relacionadas con la actividad opioide y estrogénica recientemente descrita. Sin embargo esta deficiencia de endorfinas no puede diferenciar entre el síndrome y la depresión premenstrual. Además los niveles de endorfinas en el tejido nervioso pueden no correlacionar con las concentraciones en la sangre periférica (26).

Se sabe que algunos trastornos psiquiátricos presentan como marcador biológico, una disminución en la monoaminoxidasa B plaquetaria. Rapkin y Col. (30) intentaron evaluar la interconexión entre el STP y los trastornos psiquiátricos determinando la concentración de monoaminoxidasa B plaquetaria en pacientes portadoras del síndrome. Concluyeron que no hay diferencia estadísticamente significativa en la concentración de monoaminoxidasa B plaquetaria en las pacientes con STP, por lo que la descartan como marcador biológico.

Las prostaglandinas se encuentran relacionadas con el STP. Los cambios en la concentración de las prostaglandinas en el aparato reproductor femenino afectan la regresión cíclica del cuerpo amarillo y consecuentemente el despeñe menstrual y la reacción decidual. Normalmente las prostaglandinas se encuentran elevadas hacia el final del ciclo, pero el útero se encuentra protegido de los efectos deletéreos de éstas porque hay también

niveles elevados de progesterona. Cuando caen los niveles de progesterona, aparece el despeñe catamenial y los niveles elevados de prostaglandinas causan dismenorrea.

La dismenorrea tiene algunos síntomas comunes con el STP. Es probable que la PgE2 intervenga en la hipersensibilidad y turgencia mamaria; hay vasodilatación, hipertermia y dolor. Hay aumento del tamaño mamario. Las pacientes con mastopatía fibroquistica y mastodinia tienen PgE2 elevada (16,23,26).

En dos estudios recientes, se demostró que las mujeres con STP tenían niveles séricos de prostaglandinas y sus precursores, anormalmente bajos, tanto en la fase lútea como en la folicular. De hecho se sugiere que las portadoras del síndrome presentan una desaturación de los ácidos linoléico y gamalinoléico defectuosa, con la consecuente disminución de prostaglandinas. Sin embargo los niveles séricos no necesariamente coinciden con los niveles tisulares (9,32).

En el sistema nervioso central las prostaglandinas tienen también un papel importante, ya que funcionan como neurotransmisores y pueden ser reguladoras de la homeostasia cerebrovascular, modificando la secreción de ADH. Los trastornos afectivos pueden ocurrir con exceso o deficiencia de prostaglandinas. Las concentraciones bajas de PGE, pueden hacer más sensibles los efectos de la PRL en las pacientes con STP. Se cree que los efectos de la PRL dependen de la interacción con otras hormonas. Un incremento en la PRL provoca un incremento en

la dopamina por un feedback corto (asa corta). El aumento de dopamina inhibe a las células del cuerpo lúteo y por lo tanto hay una disminución en la producción de progesterona, lo cual provoca una fase lútea deficiente (6,16,26).

Además las prostaglandinas tienen un efecto importante y aun no muy bien determinado en el riñón(16,19), que va desde graduar la filtración glomerular, hasta regular la producción de renina, y por lo tanto influir en el equilibrio hidroelectrolítico y por lo mismo en el STP (16).

La disfunción tiroidea también parece estar asociada al síndrome; sin embargo, uno debe de ser cuidadoso y no interpretar como que el STP se debe a una disfunción tiroidea: es un fenómeno asociado y no uno ligado como causa efecto.(32)

Lo más probable es que el STP sea consecuencia de una interacción compleja y poco entendida entre las hormonas esteroides de origen ovárico, los péptidos opioides endógenos, los neurotransmisores, las prostaglandinas, el sistema autónomo periférico y el sistema endócrino. El ovario, al modular una serie de factores endocrinos, crea un ambiente propicio y permite que la paciente sea vulnerable a un estímulo inicial. Esta vulnerabilidad puede ser magnificada o reducida por el perfil psicológico de la paciente con STP.(32).

El promedio de edad de las pacientes es de 34 años, aunque no es condición sin equanon, ya que los síntomas pueden iniciarse en la adolescencia o bien después de un parto. Como regla general los síntomas comienzan 13 días antes y desaparecen dentro de las primeras 24 horas después de la aparición de la menstruación.

La edad de inicio es un factor pronóstico importante y el STP puede iniciar desde la menarquia, con la misma frecuencia que en las mujeres adultas pero con una intensidad menor. La intensidad de los síntomas varía de un ciclo al otro, pero se cree que hay relación con el stress, y habitualmente no se resuelve en forma espontánea, hasta que se llega al climatérico. Sólo en algunos casos muy seleccionados la ovariectomía y la histerectomía pueden mejorar el síndrome (22).

Hay por lo tanto factores de riesgo que son: la edad, a mayor edad, síntomas mayores. Paridad (6), a mayor número de embarazos, mayor intensidad de los síntomas, pero no se desligó de la edad. En general presentan menos dismenorrea y los síntomas son más intensos si su tipo menstrual dura más de 35 días. En cuanto a los anticonceptivos hormonales orales, algunas mujeres pueden incrementar sus síntomas, y con respecto a la toxemia se ve cierta relación con dicha entidad pero sin ser estadísticamente significativa. De un 22 a un 30% de las pacientes buscan tratamiento (22).

La valoración del síndrome premenstrual requiere de mucho cuidado, incluso se puede pensar que se trate de un diagnóstico por exclusión, pero lo que si es que requiere de varias entrevistas, y se puede incluso proponer una entrevista en fase follicular y otra en fase progestacional, con lo cual se puede valorar bien a la paciente, pero siempre hay que tener cuidado de no confundir un trastorno del estado del Animo como la depresión, la irritabilidad o la ansiedad con el síndrome, aunque estas son las causas más frecuentes de búsqueda de tratamiento(25,21).

De lo anterior se deduce que las mujeres con esta entidad que tienen problemas leves o moderados pueden ser evaluadas por una sola persona, pero las que lo tienen en forma severa deben de ser evaluadas en forma multidisciplinaria(8). Las mujeres con STP tienen facilidad para desarrollar otros padecimientos psiquiátricos; hay una alta relación con la depresión ma.s sin embargo, las depresiones psiquiátricas rara vez aparecen en el periodo premenstrual (21). Sin embargo hay otros trastornos psiquiátricos que pueden variar con el ciclo menstrual entre los cuales se incluyen la psicosis, la bulimia, los trastornos de pánico, la migraña (18) y el alcoholismo(22,25).

Los tratamientos para el STP son muy variados, sin embargo, para poder evaluar correctamente un tratamiento es necesario antes que nada asegurarse de que la paciente tiene STP, y que además no cuenta con alguna enfermedad psiquiátrica subyacente.

Antes de iniciar un tratamiento hay que tener un mes de lavado con placebos, y los tratamientos se deben de prolongar por 4 meses. Como casi ningún estudio cumple con los requisitos mencionados, es muy difícil poder evaluar correctamente los resultados reportados en la literatura. Empecemos por asentar que la eficacia de los placebos en el tratamiento de este síndrome oscila entre el 45 y el 90%(23,32). Este alto porcentaje de efectividad puede deberse a los magníficos resultados que se obtienen con una entrevista médica correctamente orientada, en donde es importante escuchar y tranquilizar a la paciente, proporcionando además información acerca de su padecimiento (23).

De la misma manera que es aconsejable fomentar una entrevista cordial(14), algunos autores aconsejan modificar los hábitos higiénico dietéticos de las enfermas. Ellos recomiendan limitar el consumo de azúcar refinada, sal, carnes rojas, lácteos y chocolates. Disminución del tabaquismo, fomentar el consumo de carnes blancas, y de carbohidratos complejos como los almidones; comer en forma fraccionada; varias veces al día, y reducir la ingesta de xantinas en la fase premenstrual. También se recomienda el ejercicio que puede ir desde los ejercicios aeróbicos hasta la meditación trascendental, ya que con éste tipo de actividades hay un incremento de las endorfinas endógenas por lo cual se explica el efecto tranquilizante y sedante. Se recomienda igualmente evitar situaciones estresantes en la fase premenstrual, y hay que hacer entrevistas con los familiares para explicarles el STP. Con las medidas mencionadas anteriormente se favorece la adaptación al síndrome (23,32).

No hay un tratamiento completamente satisfactorio para este síndrome, por que no se conoce la fisiopatología exacta del mismo. Con los diversos tratamietos solo se logran disminuir algunos de los síntomas, por lo cual lo más conveniente es individualizar el tratamiento. En forma general se recomienda iniciar el tratamiento con medicamentos no hormonales ya que, por norma general, tienen menos efectos secundarios. Si no se aprecia ninguna mejoría se recomienda en primer lugar revalorar el diagnóstico, y en caso afirmativo se pueden usar una diversidad de fármacos que si tienen más efectos secundarios. En caso de diagnóstico difícil o dudoso se puede incluso recurrir a la amenorrea yatrogénica durante 3 a 6 ciclos. Si los problemas persisten a pesar de esto, puede ser necesario que se requiera de la intervención del psiquiatra (23)

Dentro de los fármacos no hormonales tenemos la piridoxina o vitamina B6, Esta es una coenzima usada en la biosíntesis de la dopamina y de la serotonina. Se han reportado casos de polineuritis por el abuso de esta coenzima. Otro producto recomendado es el aceite de primula o de Vellorita, también conocido como aceite de hoja de San Pablo, pues tiene ácido linoléico y gamaaminobutírico, cuya síntesis es deficiente en estas enfermas (23).

La progesterona es probablemente el fármaco más usado en el tratamiento de ésta enfermedad(8,32), y se utiliza más bien empíricamente. Fue propuesta por Dalton hace varias décadas

basado en que en la fase lútea de estas pacientes existía una disminución de la progesterona sérica, teoría que como se dijo ya previamente, no ha sido comprobada. Las dosis son de 2 a 5 mg del día 16 al 25 del ciclo.

Parece ser un buen tratamiento que además tiene pocos efectos secundarios. El mecanismo de acción es incierto, y la eficacia no está completamente comprobada. A pesar de que se dice que es un tratamiento con pocos efectos secundarios, se desconocen los que pueda producir administrada crónicamente. Para la administración de este fármaco se debe tener la certeza de que no hay embarazo, ya que la FDA no lo permite en el inicio del mismo. La forma más aceptada para administrar progesterona es la micronizada por vía oral, a pesar de que se sabe que dosis excesivamente grandes sí pueden intoxicar a la paciente. No se sabe durante cuánto tiempo se debe continuar con el tratamiento.

La dihidroprogesterona tiene una tasa de resultados del 50 al 82%, y se puede usar para provocar amenorrea yatrogénica. Otros tratamientos hormonales incluyen la administración de estrógenos y progestágenos. Una forma muy común de hacerlo es con los implantes hormonales que tienen 100 mg de estradiol y 5 mg de noretisterona. Estos tienen la ventaja de no atrofiar y de no provocar además hiperplasia de endometrio, lo que los pone en un plano claramente superior. Si se usan hormonales combinados orales puede pasar que exista alivio de síntomas; que se continúe con los síntomas pero sólo uno o dos días antes del periodo menstrual; que exista intolerancia a los mismos por efectos

depresivos o que no exista ningún cambio. (8,23,24). La progesterona, administrada a algunas pacientes puede provocar una mejoría espectacular, pero al comparar la progesterona con los placebos, se ve que no es mejor. (26,32).

La piridoxina (vitamina B6), como ya dijimos antes, es un cofactor que habitualmente se prescribe a las pacientes con éste síndrome. La piridoxina es un cofactor necesario para la biosíntesis de la dopamina, de la serotonina y de ciertas prostaglandinas. Como la dopamina y la serotonina son neurotransmisores que influyen el matiz de afecto y estado de ánimo, se ha pensado que la administración de la piridoxina puede, de alguna manera, regular los desbalances centrales existentes en el STP. Se han realizado diversos estudios al respecto, y en ninguno de ellos se ha podido demostrar un efecto benéfico, comparado con el de un placebo. Más aún, en 1983 se publicó el primer reporte de neuropatía sensorial secundaria al abuso de la piridoxina, patología que se recupera lentamente después de suspender la medicación. En vista de que la piridoxina no causa ningún efecto benéfico en el .pa tratamiento de éste síndrome y por el contrario hay un riesgo de contraer una neuropatía sensitiva por el abuso de la misma, ésta droga no debe de ser usada como tratamiento del STP. (32)

Se sabe que la infusión de dopamina ocasiona una marcada diuresis de sodio. los responsables de este efecto pueden ser los receptores de dopamina localizados en los vasos sanguíneos

renales. Por otro lado las neuronas dopaminérgicas en el hipotálamo parecen inhibir la secreción de vasopresina (5).

Recientemente se ha preconizado el uso de la bromocriptina, que es un derivado de los alcaloides del cornezuelo de centeno. Pertence a la familia de las ergolínicas, específicamente derivada del ácido lisérgico, pero no ocasiona trastornos alucinógenos como la dietilamida del ácido lisérgico. También está exento de los efectos vasoconstrictores y aterotónicos de los otros agentes ergonovínicos(2,3). Este fármaco, ocupa los receptores de dopamina o dopaminérgicos por lo cual inhibe la secreción de prolactina. Se sabe que el control de la secreción de la PRL por el hipotálamo tiene carácter esencialmente inhibitor; la dopamina es un neurotransmisor que actúa como factor inhibitor de la prolactina. Al aumentar la dopamina se estimulan sus receptores y se inhibe la secreción de PRL. Los receptores de dopamina se pueden estimular con apomorfina. A dosis bajas se disminuye la transmisión dopaminérgica, mientras que con dosis altas se estimulan los receptores postsinápticos de dopamina y por lo tanto se aumenta la transmisión dopaminérgica.

De la respuesta bifásica observada se puede deducir que hay dos tipos de receptores para dopamina(4). Se sabe que las fibras dopaminérgicas estimulan la liberación de LHRH mientras que las serotoninérgicas la inhiben. La bromocriptina no altera grandemente la secreción de la TSH, ACTH o GH. Los efectos indeseables que pueden hacer que se suspenda la medicación son las náuseas y los vómitos.

En el Hospital Español de Buenos Aires Argentina, se realizó en 1983 un estudio comparando la bromocriptina con los antiinflamatorios no esteroideos, encontrando que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento. El porcentaje de éxito en ese estudio fue del 33% (6). El efecto principal de la bromocriptina en el STP es sobre la mastodinia y los cambios en el estado de ánimo. No es tan efectiva para resolver el edema. La dosis recomendada es de 2.5 mg dos veces al día en forma cíclica. El empaquetamiento de la bromocriptina es lo suficientemente bueno como para no estropearse o perder actividad biológica por el almacenamiento. (15).

Se han ideado diversas formas de administrar la bromocriptina con el fin de minimizar las reacciones adversas. En 1984 Ylostalo comparó la administración de bromocriptina en forma cíclica o continua. Reportó que la administración cíclica tuvo mejor aceptación y evolución en cuanto a los síntomas mamarios. En los otros síntomas del STP no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la forma de administrar la bromocriptina. Reportó 56% de efectos colaterales (11). Recientemente Kletzky y Col. (31) demostraron que la administración de bromocriptina por la vía vaginal es una alternativa segura. La dosis fue de 2.5 mg diarios. Reportaron una menor incidencia de efectos colaterales, y explican que éstos se presentan por efecto del medicamento a nivel central.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

En vista de los efectos colaterales, se han buscado agonistas dopaminérgicos, con menos efectos indeseables. El lisuride es un 8 amino ergonovínico, que en las fases iniciales de tratamiento tiene tantos efectos indeseables como la bromocriptina. Derivado de éste último apareció el Terguride, que según el estudio de Ciccarelli (27) es mejor tolerado que la bromocriptina, por un lado, y por el otro una dosis de 1mg produce los mismos efectos neuroendócrinos que 2.5 mg de bromocriptina.

Por la gran variabilidad de resultados encontrados en los diferentes estudios, está claro que las pacientes que tienen STP y mastálgia, galactorrea o hiperprolactinemia como sintoma principal, serán las mejores candidatas para la bromocriptina. (12,29,32).

Dentro del arsenal terapéutico se encuentra también el Danazol. Este es un derivado de la 17 etinilttestosterona, y posee una acción antigonadotrófica, atrofiante del endometrio, y con una leve acción androgénica. La dosis varía entre 200 y 800 mg diarios (1). Al administrar éste fármaco, disminuyen los niveles estrogénicos por inhibición hipofisiaria, pero las gonadotrofinas no se encuentran elevadas como sucede en la menopausia. Con las dosis señaladas, los ciclos son monofásicos, y la amenorrea es frecuente. Se ha usado en entidades como la endometriosis, la mastopatía fibroquistica y la menorragia. Por la capacidad que tiene de reducir los niveles de estrógenos, y de producir

amenorrea, se pensó que podría ser útil. Smith (32) opina que el Danazol es un medicamento eficaz para tratar a las pacientes con STP. La dosis de mantenimiento es de 200 mg/día, y con estas dosis, sólo menos de un uno por ciento de las pacientes no ovularán, por lo que es necesario que las pacientes utilicen otros métodos anticonceptivos, ya que el Danazol tiene ciertos efectos androgénicos y teratogénicos con virilización de un feto femenino. Al incrementar las dosis al doble, 400 mg/ día, menos del uno por ciento de las pacientes ovulan, pero los efectos colaterales son mucho más marcados. (1,23,32). Massil(23) menciona que en caso de que la paciente mejore con este tratamiento, será en forma espectacular, y que al suspender el tratamiento, el STP no reincide.

Los diuréticos se han usado extensa y empíricamente para el tratamiento del STP, específicamente para eliminar los síntomas por retención de líquidos. Sin embargo, los diuréticos tienen una utilidad muy limitada y sólo deben de emplearse en pacientes en las que se demuestre un incremento de peso por retención de agua de alrededor de 1.4 kg. Al disminuir los síntomas por retención de líquidos, pueden mejorar de cierta manera los trastornos afectivos. (32). Ultimamente se usa la espironolactona ya que con este fármaco no hay edema cíclico, debido a un hiperaldosteronismo secundario por la administración de diuréticos de asa (19).

El ibuprofeno y el ácido mefenámico, conocidos antiinflamatorios no esteroideos, están indicados en presencia de

dolor pélvico y articular premenstrual(16,23). El ácido mefenámico administrado a grandes dosis a lo largo de la fase lútea mejora muchos de los síntomas asociados al STP. Desgraciadamente es un medicamento con un gran nivel de toxicidad renal, y la FDA recomienda su administración por no más de 7 días consecutivos. (32)

Los sedantes y tranquilizantes pueden utilizarse en casos de gran ansiedad premenstrual. Recientemente un derivado de las benzodiazepinas, el Alprazolam, que tiene propiedades ansiolíticas, antidepresivas y relajantes de músculo liso, se ha utilizado en el tratamiento de éste síndrome. Se administran 0.25 mg tres veces al día a partir del día 26 del ciclo hasta la aparición de la menstruación. Esta benzodiazepina demostró reducir eficientemente, comparada con la administración de placebo, la tensión nerviosa, los cambios en el estado de ánimo, la irritabilidad, la ansiedad, la depresión, el llanto fácil, las cefaleas los cólicos abdominales, y la distensión abdominal. No mejoró la retención de líquidos, el aumento de peso, la mastalgia, la .pa confusión, el insomnio y el incremento del apetito. A pesar de esto, los sedantes en general deben evitarse ya que provocan hábito(23,32).

Los análogos de la LHRH se pueden administrar en dosis altas y continuas, con lo cual se inhibe la liberación de FSH, y se inhibe el desarrollo folicular con las subsiguientes consecuencias. (23). En realidad al administrar la GnRH lo que

se está provocando es una castración médica, y se está permitiendo que la mujer éntre en un climatério yatrogénico. Basado en ésto, Muse y Col. (10) realizaron un estudio en el cual se administró a 8 mujeres con STP GnRH durante tres ciclos, y encontraron una mejoría espectacular comparado con el placebo. Lo interesante, es que para que sea eficiente se debe de administrar a dosis suficientemente grande como para romper la ciclicidad ovárica por un lado y por el otro, se incrementan los riesgos que conlleva el climaterio en éstas pacientes. Aunado a ésto, la mayoría de las pacientes presentan atrofia genitourinaria y trastornos vasomotores propios del climatério (32). Puede ser una alternativa de tratamiento a futuro, sobre todo cuando el STP sea refractario al tratamiento habitual(23).

Algunos investigadores administraron litio a las pacientes con STP, sin embargo, en dos diferentes estudios se demostró que éste no era más efectivo que el placebo, por lo cual se discontinuó (32).

La histérectomía, la oforectomía y los tratamientos quirúrgicos, no tienen lugar en el tratamiento de éste síndrome, y si se han de practicar deberá de ser estrictamente bajo criterios ginecobstétricos (23).

Con tantas formas de tratamiento, podrían seguirse varias rutas, sin embargo, la Dra. Lyon en 1984 sugirió que se siguiera la siguiente secuencia de tratamiento:

1.- Combinar una dieta adecuada, ejercicio y multivitamínicos durante tres meses.

2.- En caso de que no hubiere mejoría, se debería de iniciar con progesterona en dosis crecientes.

Con la diversidad de síntomas existentes en éste síndrome, y además basado en las diversas experiencias, el Dr Smith (32), propone que las mujeres deben de ser tratadas inicialmente con un mejoramiento en las medidas higienicodietéticas. Si a pesar de ello, las pacientes persisten con sintomatología, propone que las pacientes sean divididas según los síntomas principales que presentan:

En el primer grupo, si la molestia principal es la mastálgia, sugiere que sea tratada con aceite de hierba de San Pablo. Si a pesar de ésto, la paciente no mejora, agregar Danazol, y menciona que si además se trata de una enferma con hiperprolactinemia o galactorrea, se debe administrar bromocriptina.

En el segundo grupo, si la molestia principal es la retención de agua, se debe de administrar un diurético del tipo de las tiacidas o de la espironolactona, Danazol o aceite de hierba de San Pablo.

En el tercer grupo, la queja principal es la sensación de distensión sin que se evidencie la retención de líquidos. A estas pacientes se les puede tratar con aceite de hierba de San Pablo, Danazol o bromocriptina.

En el cuarto grupo, las pacientes presentan síntomas relacionados con la ansiedad y la depresión. A estas pacientes se les puede administrar aprezolam, GnRH o ácido mefenámico.

Si los síntomas son de tipo general, se puede administrar Danazol o GnRH.

La duración del tratamiento es un punto bastante controvertido. En general se recomienda revisar a la paciente a los 3 meses, y seguir los siguientes criterios: Si no hay mejoría, cambiar el tratamiento. Si hay cierto grado de mejoría, aumentar la dosis o cambiar de tratamiento. Si solo mejoran ciertos síntomas se pueden agregar otros medicamentos. Si hay mejoría completa se prosigue con el mismo tratamiento. Si se usa Danazol o LHRH, éstas sólo han de prescribirse por periodos de 6 a 9 meses. En otros fármacos se valorará el efecto en cuanto se suspenda el tratamiento. La bromocriptina es lo suficientemente segura como para administrarla por periodos largos de tiempo, como quedó demostrado por A. Eshel quien siguió a 17 pacientes a las que les administró el fármaco hasta por un espacio de 36 meses, no encontró grandes efectos colaterales(7). En caso necesario se puede administrar de por vida (16,23).

Evidentemente se necesita investigar más a fondo la relación entre los neurotransmisores y el STP. Son necesarios más estudios controlados sobre los efectos benéficos de los precursores de los neurotransmisores y para acumular una mayor experiencia sobre los fármacos ahora usados.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Reid R L, S Yen: Premenstrual Syndrome. Am J Obstet Gynecol 139:85:1981.
- 2.- Goodman Gilman Alfred, L Goodman, A Guilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 6a Ed. Editorial Panamericana 483: Mexico; 1982.
- 3.- Pérez Peña Efrain: Infertilidad, Esterilidad y Endocrinología de la Reproducción; un enfoque integral. 1a Ed. Salvat Mexicana de Ediciones, 240: Mexico; 1982.
- 4.- Protais P, I Dubuc: Pharmacological Characteristics of Dopamine Receptors Involved in the Dual Effect of Dopamine Agonists on Yawing Behaviour in Rats. Europ J Pharmacol 94:271-280; 1983.
- 5.- Wennwer R, P Braun: Mastopatía Fibroquistica, Síndrome de Tensión Premenstrual, Mastalgia. Edición Sandoz;1983.
- 6.- Wilder J, R Castaño: Nuevo Enfoque Terapéutico del Síndrome de Tensión Premenstrual. Obstet Ginec Lat Amer 41: 463; 1983.
- 7.- Eshel A, D Ayalon: Tratamiento Crónico con Bromocriptina en Mujeres con Síndrome Hiperprolactinémico. Int J Fertil 29: 247-253; 1984.

- 8.- Lyon K , M Lyon: The Premenstrual Syndrome. J. Reprod. Med. 29: 705; 1984.
- 9.- Jakubowicz D L, E Godard: The Treatment of Premenstrual Tension with Mefenamic Acid: Analisis of Prostaglandin Concentrations. Br J Obstet Gyneacol 91:78;1984.
- 10- Muse K N, Cetel N: The Premenstrual Syndrome: Effects of "Medical Ovariectomy". N Engl J Med 311(1):345; 1984.
- 11- Ylöstalo L: Cyclical or Continuous Treatment of the Premenstrual Syndrome With Bromocriptine. Europ J Obstet Gynec Reprod Biol 17: 337; 1984.
- 12.- Garcí Roig F, C Peña: Imágenes Ultrasonográficas de la Mastopatía Fibroquistica Tratada con bromocriptina. Ginec Obstet Mex 54:274;1986.
- 14.- Gordon M. Stirrat: Manual Clínico de Ginecología y Obstetricia. Ed McGraw Hill, pag 146: México; 1986.
- 15.- Hess W, J Anderson: Bromocriptine Unit Dose Package Stability. Hosp Pharm 21(1): 81; 1986.
- 16.- Budorf P: Uso de Inhibidores de las Prostaglandinas en el STP. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Editorial Interamericana, Num 2, 1987.

17.- Casper R, G Graves , R Reid: Objective Mesurment of Hot Flushes Associated with the Premenstrual Sindrome. Fertil Steril 47:341;1987.

18.- Digre K. H Damasio: Migraña Menstrual: Diagnóstico Diferencial, Valoración y Tratamiento. Clinicas Obstétricas y Ginecológicas. Editorial Interamericana, Num 2, 1987.

19.- Friedlander M: Retención de Liquido: Valoracion y Uso de Diuréticos. Clinicas Obstétricas y Ginecológicas. Editorial Interamericana, Num 2, 1987.

20.- Johnson S: Epidemiologia e Impacto Social de los Sintomas Premenstruales Clinicas Obstétricas y Ginecológicas. Editorial Interamericana, Num 2, 1987.

21.-Kathol R: Valoración de Sintomas Psiquiátricos en Pacientes que se Presentan con Sintomas del Síndrome de Tensión Premenstrual. Clinicas Obstétricas y Ginecológicas. Editorial Interamericana, Num 2, 1987.

22.-Keyer W: Valoración General de los Sintomas Premenstruales. Clinicas Obstétricas y Ginecológicas. Editorial Interamericana, Num 2, 1987.

23.- Massil H, S O'Brien: Tratamiento del Síndrome Premenstrual. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Editorial Interamericana, Num 2, 1987.

24.- Maxson W: Uso de Progesterona en el Tratamiento del STP. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Editorial Interamericana, Num 2, 1987.

25.- Roy-Byrne P: Relación Entre Trastornos del Animo que Acompañan a la Menstruación y Trastornos Psiquiátricos. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Editorial Interamericana, Num 2, 1987.

26.- Strickler R: Hipótesis de la Etiología Endócrina del Síndrome Premenstrual. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Editorial Interamericana, Num 2, 1987.

27.- Ciccarelli E, Touzel R, Besser M: Terguride- a New Dopamine Agonist Drug: A Comparison of its Neuroendocrine and Side Effect Profile with Bromocriptine. Fertil Steril 49:589;1988.

28.- Davidson B J, C D Rea, Valenzuela G: Atrial Natriuretic Peptide, Plasma Renin Activity, and Aldosterone in Women on Estrogen Therapy and with Premenstrual Syndrome. Fertil Steril 50:743;1988.

29.- Milewicz J A, J Topikowska: Therapeutic Effect of Bromocriptine in Patients with Benign Mamary Pathology. Gynec Endocr 2 (83): 120; 1988.

30.-Rapkin A, T Bukman, Sutphin M: Platelet Monoamine Oxidase B Activity in Women with Premenstrual Syndrome. Am J Obstet Gynecol 159:1536;1988.

31.-Kletzky O A, M Vermesh. Effectivness of Vaginal Bromocriptine in Treating Women with Hyperprolactinemia. Fertil Steril 51:269;1989.

32.- Smith S, I Schiffo: The Premenstrual Syndrome- Diagnosis and Management. Fertil Steryl. 52(4): 527; 1989.