

---

# Trastorno Disfórico Premenstrual

*Dra Andrea Márquez López Mato*

*Instituto de Psiquiatría Biológica Integral (ipbi) Tel: (54-11) 4 821-4363 e-mail: ipbi@arnet.com.ar*

## Resumen

El Desorden Disfórico Premenstrual (DDPM) es la exacerbación patológica de los cambios somáticos y psíquicos que ocurren durante la fase luteínica en el ciclo femenino normal. Entre sus múltiples mecanismos etiopatogénicos se postulan factores genéticos, neurobiológicos y endocrinológicos, íntimamente relacionados. Ya hace varios años publicamos un trabajo con hincapié en el rol de la serotonina como factor modulador y la utilización de los IRSS como herramienta terapéutica, debido a la rápida respuesta de estos fármacos. Realizamos una nueva revisión con la inclusión de experiencias propias y la descripción de otros abordajes terapéuticos.

## Palabras claves

Disforia de la fase luteínica, síndrome premenstrual, PMDD, IRSS, fitomedicina, allopregnenolona

## Introducción

El Desorden Disfórico Premenstrual (DDPM) es la exacerbación patológica de los cambios somáticos y psíquicos que ocurren durante la fase luteínica en el ciclo femenino normal, y que produce incapacidad física y psíquica y problemas de relación familiar, laboral y social. Esta última condición es imprescindible para considerarla una enfermedad.

La definición más adecuada del síndrome es de Silvia Gaviria, quien plantea este trastorno como "...un conjunto de síntomas emocionales, comportamentales y somáticos que se presentan al final de la fase luteínica y que se resuelven con la menstruación."<sup>1</sup> Históricamente, los cambios existentes durante la fase luteínica o gestacional del ciclo menstrual, han sido tema de controversia según los diferentes contextos socio-culturales. A modo de ejemplo mencionaremos las interpretaciones que le infieren cierto carácter mítico, moral o social: en la Biblia la mujer menstruante es considerada un ser impuro que no debe ser tocado por un hombre; un docente de ginecología explicaba que la menstruación era el llanto del útero no fecundado; y algunas leyes laborales interpretan a la menstruación como una enfermedad (día femenino)<sup>2</sup>.

Aunque parezca una patología de reciente connotación médica, las primeras descripciones del desorden

disfórico de la fase luteínica las realiza Hipócrates. En el siglo XI, Trotula de Salerno considera que "hay muchas mujeres jóvenes suficientes que se curan con la menstruación". Sin embargo, el nombre de tensión premenstrual aparece recién en el año 1930. La Psiquiatría reconoce al síndrome premenstrual como probable patología psiquiátrica recién a partir de 1980, lo estandariza en los años 90 y sólo a partir del este siglo propone terapéuticas novedosas para la misma<sup>3</sup>.

Tras la edición del DSM-III-R (manual universal de diagnóstico psiquiátrico realizado por consenso por la Asociación Americana de Psiquiatría) este trastorno se involucra de forma más contundente en la psiquiatría bajo la denominación de Desorden Disfórico Premenstrual (DDPM), y posteriormente en el DSM-IV, bajo la nomenclatura de Desorden Disfórico de la Fase Luteínica. Por otra parte, nos llama la atención que en los manuales como el CIE-10 (manual realizado por consenso de la Asociación Mundial de Psiquiatría, pero no tan difundido como el anterior) no sea aún contemplado como trastorno, evidenciándose en la bibliografía diferencias tanto en su interpretación, como también en su definición.

Desde la especialización en medicina, aprendemos que la menstruación es el proceso de descamación periódica del endometrio característico de los mamíferos, secundario a cambios cíclicos hormonales que afectan a todo el organismo de la mujer y no sólo al endometrio. Por ende hay variaciones normales en la conducta, humor, peso, apetito, libido, temperatura corporal tanto en la fase folicular como en la luteínica del ciclo. Siempre bromeamos con que las mujeres podemos comportarnos como hadas, geishas o brujas según el día del ciclo menstrual<sup>4</sup>.

En resumen, recalquemos que cuando estos cambios se manifiestan de forma exacerbada, son considerados como una forma patológica de este proceso normal femenino, dando origen al Desorden Disfórico Premenstrual (DDPM) o Desorden de la Fase Luteínica (DFL) o Premenstrual Disphoric Disorder (PMDD)<sup>5</sup>.

## Manifestaciones Clínicas

La clínica del PMDD está detallada, como dijimos ad supra, en los manuales diagnósticos psiquiátricos

como el DSM<sup>6</sup>. Allí, los criterios diagnósticos incluyen tres ítems:

**A.** En la semana previa a la menstruación, deben estar presentes 5 de los siguientes síntomas (incluyendo al menos 1 de los consignados de a) a d))

- a. Tristeza, disforia, desesperanza
- b. Ansiedad, tensión interna
- c. Labilidad emocional
- d. Irritabilidad acentuada o aumento de conflictos interpersonales
- e. Pérdida de interés por las actividades cotidianas
- f. Dificultad para concentrarse
- g. Letargia, fatigabilidad
- h. Cambios de apetito, atracones o antojos
- i. Hipersomnias o insomnio
- j. Sensación de estar rebasada o fuera de control
- k. Hipersensibilidad o aumento del tamaño mamario, cefalea, molestias articulares, aumento de peso

**B.** Los síntomas deben interferir con el trabajo, estudios, actividades habituales o sociales.

**C.** Los síntomas no deben ser solo exacerbación de otro trastorno.

Los criterios A, B y C deben ser confirmados con auto-reporte prospectivo de dos o más ciclos.

Más allá de los criterios excluyentes y muy similares a los de los desordenes afectivos mayores, los síntomas y el comportamiento de las pacientes con PMDD están maravillosamente descriptos por autores latinoamericanos. Describen que estas pacientes: “Refieren sentir que el cuerpo entero participa, los movimientos se vuelven más lentos, las extremidades pesadas y frías, como una cenestesia hipertrofiada aunque no amenazante de la integridad. Parece que la inmediatez espacial, propia del sentido del gusto, se expresa también como inmediatez temporal, y altera el orden biológico natural en la urgencia de satisfacer necesidades del medio externo y también biológico. La paciente se angustia, no se siente confortable con lo que ocurre, reconoce y recuerda las experiencias pretéritas y fásicas, aspira y espera que el tiempo transcurra para volver a su normalidad...”<sup>7</sup> o “que sus ritmos biológicos están alterados, predominando la hipersomnias con somnolencia diurna, evacuación intestinal lenta o ausente, y con falta de apetito acompañada por una forma particular de antojos... Este antojo

surge como una abrupta e intensa avidez, que no da tiempo a fantasear el alimento o representarse comiéndolo. Hay urgencia o ausencia de lucha por postergar el impulso, y se presenta la ilusa idea que el sólo probar lo antojado les haría desaparecer esa vaga tensión interna que las embarga. El chocolate suele ser el más antojado, siendo infrecuentemente buscado algo ajeno al apetito habitual”<sup>8</sup>.

Es importante recalcar que este síndrome patológico que damos en llamar Desorden Disfórico Premenstrual (DDPM) o Disforia de la fase luteínica o PMDD (por sus siglas en inglés) es diferente de la Tensión premenstrual, que no es patológica y que es frecuente en incidencia en mujeres ciclantes. Esta delimitación sintomática es imprescindible, ya que para abordar las alteraciones premenstruales es necesario realizar una limitación teórica de su espectro, para no confundir variables fisiológicas normales con patología ciclante.

De esta forma diferenciaremos el clásico Síndrome Premenstrual o PMS (padecido por el 75-80% de las mujeres), de sintomatología predominantemente somática y no incapacitante, del Desorden Disfórico Premenstrual o PMDD (padecida por el 5-8 % de las mujeres), entidad con sintomatología somática y afectiva (trastornos del ánimo) que produce disfunción o incapacidad significativa<sup>9</sup>, a la cual estamos dedicando este artículo de revisión. Describamos sus diferencias cuanti-cualitativas<sup>3-1</sup>.

Desorden Disfórico Premenstrual (5-8 %)	Síndrome Premenstrual (75-80 %)
Síntomas somáticos	
Mastodinias	Mastalgias
Edemas	Edemas
Hiperorexia (H de C)	
Síntomas psiquiátricos	
Irritabilidad	Incapacidad leve o ausente
Labilidad emocional	
Depresión	
Ansiedad	
Insomnio o hipersomnias	
Falta de energía	
Disminución del rendimiento intelectual	
Incapacidad y/o disfunción significativa	

Se ha podido determinar, además, que el pico de máxima exacerbación sintomática se produce generalmente en la cuarta década de la vida, iniciándose en la segunda década. Es decir que su inicio no coincide con la menarca o las primeras menstruaciones<sup>2</sup>.

El diagnóstico de PMDD se realiza, generalmente, basándose en la medición subjetiva de síntomas

que realiza la paciente en un diario que puntúa en cada día del ciclo, observándose claramente la aparición o agravamiento de síntomas en período luteal.

Los ítems sintomáticos a puntuar son:

tensión nerviosa, alteraciones del humor, irritabilidad, ansiedad, depresión, llanto, olvidos, confusión, insomnio, aumento de las siestas, evitación de actividades, sensación de torpeza, fatiga, dolor de mamas, distensión abdominal, edemas de piernas o manos, cefaleas, migrañas, accesos de calor, espasmos abdominales, dolores generales, ansias de comer salado y dulce, problemas de piel, cambios en la temperatura basal y fluctuaciones en el peso.

Es claro que estos síntomas producen mal desempeño de las tareas habituales cotidianas. Digamos, a modo de ejemplo, que una mujer que desarrolle el síndrome a los 20-25 años, puede pasar 1.500 a 3.000 días de sufrimiento y discapacidad hasta que llegue la menopausia<sup>2</sup>.

Debemos diferenciar clínicamente este síndrome de la exacerbación sintomática premenstrual de otras enfermedades psiquiátricas. Entre estas últimas, pueden presentar agravamiento catamenial los desórdenes depresivos, los desórdenes por ansiedad, las psicosis, las crisis epilépticas, la bulimia, los trastornos de personalidad, la migraña, el asma y las alergias. Para Gaviria<sup>10</sup> el diagnóstico diferencial se debe realizar con:

- Depresión: la depresión mayor y la distimia pueden coexistir con el PMDD. La evaluación prospectiva de los síntomas en la fase folicular y luteínica, ayuda a diferenciar los síntomas afectivos premenstruales de los síntomas crónicos que se presentan en el episodio depresivo mayor y la distimia.

- Trastornos de ansiedad: varios estudios de población con PMDD indican tasas elevadas de desórdenes de ansiedad coexistente y preexistente a dicho trastorno, y un aumento de la vulnerabilidad a los ataques de pánico en la fase premenstrual. Puede observarse también, agravamiento de obsesiones y compulsiones.

- Trastorno afectivo bipolar: los escasos estudios que han examinado el efecto del ciclo menstrual sobre los síntomas del trastorno bipolar, han mostrado la exacerbación de síntomas bipolares en la etapa premenstrual.

- Psicosis: se ha reportado incremento de los síntomas psicóticos durante la menstruación e, incluso, algunos casos de psicosis cíclica que aparecen sólo durante la fase luteínica, lo cual sugiere que las fases del ciclo menstrual en que los estrógenos están bajos, pueden aumentar la vulnerabilidad para las crisis psicóticas.

- Trastornos de la alimentación: varias investigaciones sugieren que el apetito y la proclividad hacia el consumo de carbohidratos se incrementa en la época premenstrual,

y se asocia con estados de humor depresivo en mujeres sanas. El deseo de comer carbohidratos parece ser un intento por regular el humor depresivo incrementando la ingesta de triptofano y feniletilamina (chocolate). En las mujeres con desórdenes en la alimentación, es difícil discriminar si los síntomas son parte del PMDD superpuesto sobre un trastorno de la alimentación, o si los síntomas son una exacerbación de un trastorno de la alimentación subyacente.

- Abuso de sustancias psicoactivas: el estudio del incremento del uso de alcohol, drogas y nicotina durante la fase premenstrual sugiere que no hay cambios sustanciales del patrón de consumo. El aumento de consumo del alcohol en la etapa premenstrual parece estar asociado a una historia familiar de alcoholismo o a un trastorno de ansiedad generalizada que coexiste con el PMDD.

- Trastornos de personalidad: al parecer, no hay exacerbación de los síntomas de trastornos de personalidad en la época premenstrual, aunque en algunas mujeres con personalidad limítrofe o borderline se ha observado un aumento de la impulsividad, la autoagresión y los síntomas afectivos.

- Condiciones médicas generales: varias enfermedades pueden presentar síntomas que simulan el SPM o, más gravemente, al PMDD como endometriosis, desórdenes tiroideos, trastornos del sistema adrenal, hiperprolactinemia y panhipopituitarismo. Algunas enfermedades como la urticaria, las alergias y las infecciones, fluctúan con el ciclo menstrual, presentando un incremento de los síntomas en la etapa luteal. La migraña y la epilepsia pueden tener relación en su presentación clínica con el ciclo menstrual. La incidencia de migraña perimenstrual es de 7-14%, y la de epilepsia catamenial varía entre 20-72%.

- Dismenorrea: algunas mujeres refieren dolor pélvico o en la espalda en los últimos días de la fase luteínica, el cual continúa hasta un poco después de la llegada del flujo.

Respecto a la diferenciación clínico terapéutica de PMDD y la exacerbación de patología depresiva mayor o menor, hemos realizado en el ipbi un trabajo concerniente a la diferente respuesta terapéutica del PMDD, comparado a la exacerbación de depresiones mayores, concluyendo que los primeros responden mejor a serotoninérgicos o a duales en bajas dosis (con aumento de función serotoninérgica) que las exacerbaciones de depresión mayor endógena que responde mejor a duales en dosis completas<sup>11</sup>. En el apartado sobre terapéutica volveremos sobre el particular.

### **Factores Etiopatogénicos**

Existe en la actualidad un gran número de trabajos que abordan, desde diferentes ópticas, los aspectos

etiológicos de esta patología. Los diferentes hallazgos etiopatogénicos que evidencian la multiplicidad de factores involucrados incluyen:<sup>12</sup>

#### Factores Genéticos

- Concordancia en gemelos e historia familiar de PMDD.

#### Neurotransmisores

- Disminución de la actividad de la MAO por acción de la progesterona.
- Aumento de la actividad NA.
- Disminución del tono 5-HT por acción de los esteroides sexuales.
- Disminución de la actividad GABA-inhibitoria de la progesterona.

#### Esteroides Gonadales y Gonadotrofinas

- Deficiencia de progesterona
- Alteración de la relación estrógenos/progesterona
- Alteración de la secreción de testosterona

#### Factores Hormonales, alteraciones en:

- La secreción de Prolactina (?).
- La secreción de GH.
- Eje Tiroideo.
- La secreción de Cortisol basal.
- La secreción de Melatonina.
- La secreción de PGE y PGF.

Notemos ya al inicio, que el eje límbico-hipotálamo-hipofiso-adrenal no está hiperactivo en la PMDD como sí lo está en la depresión endógena. De esta manera, interpretamos que ambas patologías comparten cortejos sintomáticos en común, pero mecanismos fisiopatológicos distintos<sup>13</sup>.

Nos referiremos en especial a las teorías que vinculan las variaciones de la serotonina, con las variables de allopregnenolona y su alteración en ciclo menstrual.

La allopregnenolona presenta fluctuaciones anormales en PMDD. En trabajos pioneros se compararon mujeres con PMDD versus controles, evaluando allopregnenolona y progesterona en los días 19 y 26 del ciclo, encontrándose allopregnenolona más disminuida en día 26 en PMDD y no en controles, siendo idéntica la cuantificación de progesterona en ambos grupos<sup>14</sup>.

En otro trabajo, en mediciones similares en mujeres controles versus mujeres PMDD luego de ser sometidas

a situaciones de stress, se vio mayor aumento de cortisol y disminución de allopregnenolona en las segundas<sup>15</sup>.

Por otra parte, desde hace ya algunas décadas se demostró la participación e interrelación existente entre la serotonina y los cambios menstruales. La pionera fue Wirtz, quien mostró que los niveles libres de triptofano (aminoácido precursor de la serotonina) muestran cambios durante el ciclo menstrual, correlacionables con las concentraciones plasmáticas de estrógenos<sup>16</sup>.

Varios años después, otros autores también correlacionan los niveles séricos de 5-HT en la fase lútea, y demuestran que son más bajos en mujeres con DDPM, sin modificarse en mujeres normales<sup>17</sup>.

En la década pasada se demostró la disminución de la recaptación plaquetaria de serotonina en pacientes con PMDD<sup>18</sup>. En trabajos más recientes se describe la función anormal de serotonina (5HT) en etapa luteal, con respuesta aplanada de GH y cortisol tras el estímulo con triptofano, y respuesta plana y lenta de la PRL a la estimulación con bupiriona o fenfluramina<sup>15</sup>.

Éstos y otros trabajos han sido el sustento para postular, dentro de los tratamientos del PMDD, a drogas inhibitorias de la recaptación selectiva de serotonina (ISRS), que detallaremos en el apartado sobre el particular.

Sin embargo, deseamos consignar desde ahora, que la respuesta de las moléculas serotoninérgicas a los IRSS excede a su respuesta antidepresiva. Erikson, basándose en la rápida respuesta terapéutica (acción benéfica desde el primer ciclo, con menor tiempo de latencia que para la acción antidepresiva), propone algunas hipótesis sobre las características de los ISRS en el tratamiento antidisfórico. Postula una acción central (hipotalámica y cortical) distinta a las conocidas, con una probable acción sobre el receptor 5-HT 1A, y deja planteada la posibilidad de una acción hormonal<sup>19</sup>.

Este importante hallazgo se completa con otro estudio realizado en ratas mediante la administración de ISRS, que mostró el aumento de la actividad enzimática de la 3 deshidrogenasa de los hidroxisteroides (3 HSD). Se demuestra un aumento de actividad de esta enzima con fluoxetina, paroxetina y sertralina, pero con acción selectiva sobre la conversión a allopregnenolona. Reporta que en el cerebro humano hay al menos dos tipos o isoformas de la 3 HSD (tipo II y III), y que la acción sería específica sobre la 3 HSD tipo III, que es la interviniente sobre este esteroide. Es interesante destacar que la otra isoforma, presente en gónadas, HSD I, sobre la cual la acción de IRSS es nula, interviene en la producción de andrógenos y su estimulación induciría aumento de conductas de irritabilidad<sup>20</sup>.

Así, la estimulación de la isoenzima 3 HSD sería la responsable de la acción hormonal de los ISRS. Se puede

apreciar, en este estudio, que existen diferencias en la afinidad para esta enzima entre las drogas evaluadas, y que la imipramina no mostró, en los estudios realizados, ninguna acción hormonal<sup>20</sup>.

## Tratamiento

Debido al amplio abanico de síntomas, modalidades de aparición e intensidades sintomáticas del trastorno disfórico premenstrual, es imprescindible contar con una etapa de observación y seguimiento que nos oriente en la adecuada elección terapéutica.

Si queremos plasmar nuestras sugerencias para el abordaje terapéutico del PMDD consignemos que:

- Los casos leves responden a medidas higiénico-dietéticas (cambios de estilo de vida, límites a la ingesta hidrocarbonada, ejercicio aeróbico, técnicas de evitación del stress y soporte psicoterapéutico individual o de grupos de apoyo). Las modificaciones dietarias incluyen la reducción en el consumo de sal y de alimentos con alto contenido en carbohidratos, cafeína, bebidas colas y en la ingesta de alcohol<sup>21</sup>.

El aumento de los niveles plasmáticos de endorfinas asociado a la actividad física es el fundamento de esta indicación para quienes padecen PMDD. Si bien los estudios clínicos no encontraron una mayor correlación entre actividad física y mejoría afectiva, los estudios epidemiológicos validaron una correlación positiva entre ambos, tal como mejoría anímica con el aumento del ejercicio<sup>22</sup>.

El ejercicio aeróbico produce la liberación de endorfinas en el sistema nervioso central y puede ayudar a disminuir los síntomas premenstruales, en especial los vinculados con el estado de ánimo depresivo y la retención de líquidos<sup>23</sup>.

El soporte psicoterapéutico, aunque todavía no ha sido suficientemente estudiado, resulta beneficioso en algunas pacientes. Permite a las mujeres conocer más a cerca de sus síntomas, como el ritmo de aparición, sus desencadenantes y sus exacerbaciones. El monitoreo y relevamiento sintomático permite una toma de conciencia en las pacientes que facilita cambios en el estilo de vida, tanto para prevenir agudizaciones, como para provocar una declinación. En la instancia no farmacológica del tratamiento se pueden mencionar también ejercicios de relajación, yoga, ejercicios para el adecuado manejo del estrés y aprendizaje de habilidades<sup>21</sup>.

- Los casos leves a moderados requieren de tratamientos con medidas dietéticas suplementarias. También puede indicarse mineraloterapia y vitaminoterapia como la administración de calcio, magnesio, vitamina B6 y vitamina E, que pueden aliviar algunos síntomas<sup>24</sup>. La Vitamina B6 ha demostrado eficacia en las pruebas clínicas con resultados ambiguos, utilizándose un amplio rango de dosificación entre 50-500 mgs/día. Debido a los reportes

de neuropatía sensitiva periférica, en la práctica no debe exceder los 200 mg/día. El Calcio, a una dosis de 1.000 mg día, mostró significativa mejoría en una muestra clínica. El Magnesio oral se indica con la administración de 360 mg diarios a partir del día 15 del ciclo menstrual hasta el comienzo del flujo menstrual. La Vitamina E fue superior al placebo en mujeres con PMDD y contraindicación para otro tratamiento, y se debe administrar 400 mg/día durante al menos dos meses<sup>10</sup>.

La mejoría de algunas pacientes durante el verano motivó que algunos autores hablen del PMDD estacional. El ensayo de la terapia lumínica con 10.000 Lux resultó positivo para síntomas físicos y psíquicos, mejorando síntomas depresivos e irritabilidad<sup>22</sup>.

Muchas mujeres que sufren síntomas disfóricos encuentran alivio sintomático con estas medidas simples, aunque la repetición de sintomatología en varios ciclos induce a fenómenos de kindling, donde la aparición de compromiso sistémico se hace más frecuente e intensa<sup>13</sup>.

Un punto específico en el tratamiento del PMDD de leve a moderado, lo merecen los productos herbales. Estos productos pueden reducir algunos síntomas, pero su uso debe ser controlado debido al escaso conocimiento referido a dosis, eficacia y seguridad que hay sobre los mismos<sup>22</sup>.

Dentro de este grupo de opciones terapéuticas encontramos:

- el *vitex agnus*, parte de la planta Sauzgatillo, que contiene fitoestrogenos tipo flavonoides que llevan a la supresión de FSH y LH y prolactina, lo que mejora la irritabilidad, la disforia y la mastalgia<sup>25-26</sup>;
- el *dong quai*, que es un derivado cumarínico ampliamente usado en Oriente en el tratamiento de los dolores menstruales y ciclos irregulares, ya que a su acción como fitoestrógeno añade propiedades miorelajantes y, por su acción reconstituyente general, es llamado el "ginseng femenino"<sup>27</sup>;
- el *black cohosh* o raíz de culebra negra o *cimicifuga racemosa*, comercializado con varios nombres de fantasía en todo el mundo, se promociona como suplemento dietético para síntomas de la menopausia y para aliviar la dismenorrea. No se conocen los riesgos durante el embarazo y puede disminuir el efecto de antihipertensivos e hipoglucemiantes<sup>28</sup>;
- el *blue cohosh* (no relacionado al anterior a pesar de su nombre) se ha indicado para la dismenorrea, pero la probabilidad de aumentar el sangrado menstrual lo hace desaconsejable para su uso rutinario. Se halla presente en distintas plantas como el cambrón, o espino cerval, la zarza espina santa, la raíz de bardana, lampazo o lapa, el tusílogo o uña de caballo, la consuelda o espuela de caballero, el saúco y la dedalera, entre otros<sup>29</sup>;

- la *valeriana*, cuyo nombre proviene de la raíz latina “valere”, que significa “estar bien”, es utilizada hace tiempo como sedante, pero sus propiedades difieren según el tipo de especie de la cual se extraen diferentes principios activos. En general se usa para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio por acción gabaérgica. Es además digestiva, diurética y puede calmar las tuforadas menopáusicas<sup>30</sup>;

- la kava kava que es una hierba relajante utilizada como ansiolítico y miorelajante, sin producir la consecuente fatiga de otras moléculas con estas acciones. Debemos advertir que interfiere con agonistas dopaminérgicos y con benzodiazepinas, lo cual limita su uso. Se vieron casos de alergias, dermatitis exfoliativa, hipertensión pulmonar y neurotoxicidad. Esta contraindicada en embarazo y lactancia, lo cual debe ser advertido a las pacientes con PMDD para que tome medidas anticonceptivas adecuadas<sup>27,31</sup>;

- la flor de la pasión o pasiflora, que es otra fitomedicina con acción sedante, antiespasmódica y analgésica, utilizada desde hace pocos años para paliar el insomnio y la irritabilidad. Se consume en infusión, tintura, extracto seco y fluido. También se aconseja evitar su consumo durante el embarazo y la lactancia y es incompatible con el uso de alcohol y benzodiazepinas<sup>32</sup>;

- el aceite de prímula o aceite de primavera, que se extrae a partir del prensado en frío de las semillas de la planta prímula, con altos índices de ácido linoleico y ácido gammalinoleico (Omega 6), precursores de prostaglandinas y rico en fitoestrógenos. Alivia tanto la disforia y la mastalgia, como también la dismenorrea. Favorece la acción inmunológica, disminuyendo la exacerbación luteal de enfermedad autoinmune<sup>33</sup>.

Son necesarios estudios adicionales para confirmar el beneficio terapéutico de cualquiera de estos preparados herbales. Vemos que muchos presentan efectos colaterales, ignorados por la mayoría de sus difusores, y algunos están incluso contraindicados en embarazo. Cualquier paciente con PMDD debe ser advertida de este particular. Por otra parte, si la paciente adopta medidas anticonceptivas hormonales es necesaria una valoración cuidadosa para evitar interacciones entre estos productos y el tratamiento indicado.

- Los casos con síntomas moderados a graves responden a la prescripción de psicofármacos, antidepresivos y ansiolíticos, y tratamientos hormonales tendientes a provocar la supresión de la ovulación<sup>34</sup>.

Ya consignamos que han surgido numerosos estudios que evalúan la eficacia clínica de los ISRS, especialmente la fluoxetina. Hay interesantes estudios sobre la dosis mínima de utilidad, la forma de administración intermitente vs. permanente, y la comparación entre los

ISRS entre sí. A continuación desarrollaremos las conclusiones de los estudios más representativos en cada tema:

En un estudio pionero Steiner estudia, a doble ciego, durante seis ciclos a 313 mujeres, administrándoles 20 mg/día fluoxetina, 60 mg/día fluoxetina y placebo. Todas fueron evaluadas con escalas de VAS (Visual Analog Scale) que cuantifica la tensión emocional, la irritabilidad y la distrofia. Se observó mejoría con ambas dosis de fluoxetina, pero menor proporción de efectos colaterales en el grupo de 20 mg/día<sup>35</sup>. Estos resultados evidencian la efectividad sobre la sintomatología psicológica y física, así como también el rápido inicio de acción (sobre el cual escribimos ad supra).

La especulación sobre el uso intermitente se plantea por la larga vida media de la fluoxetina y la ausencia del síndrome de discontinuación que por este motivo presenta esta molécula, siendo el mismo investigador quien dos años más tarde evalúa los tratamientos permanentes vs. intermitentes. El estudio se desarrolla durante 3 ciclos, con dos grupos de 24 pacientes con PMDD cada uno, con y sin antecedentes psiquiátricos. Se demostró que el grupo de pacientes con antecedentes psiquiátricos tratadas en forma continua, respondió sintomatológicamente en un 66.7 % de los casos versus el grupo sin antecedentes psiquiátricos tratado en forma intermitente, el cual respondió sintomatológicamente en un 70 % con menos presencia de efectos colaterales<sup>36</sup>. Se interpreta que el tratamiento intermitente es solo posible en pacientes sin sintomatología psiquiátrica subyacente. Para estas es necesario un tratamiento continuo o, mejor aún, el uso de moléculas de acción dual.

Recalquemos que la fluoxetina en dosis de 20 mg/día (e incluso con sólo 10 mg/día en algunos casos) se muestra como la droga de elección, no sólo por su efectividad y seguridad clínica sino también por sus características farmacocinéticas que nos permiten disminuir la posibilidad del síndrome de discontinuación de los ISRS, aún cuando se administre en forma intermitente. Recalquemos que, además, la fluoxetina es la más segura ante la posibilidad de embarazo<sup>35-37-38</sup>. Existen iguales resultados en los tratamientos continuos o intermitentes (cuando el PMDD es puro), mostrando siempre que la acción antidisfórica excede la acción antidepresiva, y su prescripción a largo plazo nos ayuda a evitar recaídas en el PMDD<sup>36</sup>.

Además, la respuesta terapéutica sobre la ansiedad a largo plazo (18 meses) fue suficientemente demostrada en trabajos posteriores<sup>39</sup>.

En otros estudios terapéuticos se evaluaron otros ISRS en el tratamiento del PMDD con resultados similares a fluoxetina. Detallemos los principales trabajos que pusieron de manifiesto los siguientes resultados:

Con sertralina hay una respuesta de aproximadamente del 60 % en un estudio efectuado a doble ciego con administración continua o intermitente y a dosis de 50 o 100 mg/día en distintas poblaciones<sup>40-41</sup>. También hay interesantes estudios naturalísticos con buena respuesta en mayor cantidad de pacientes<sup>42</sup>. Con citalopram se encuentra muy buena respuesta terapéutica a la droga en un estudio a doble ciego con una dosis de 20 mg/día en un plazo de 9 semanas<sup>43</sup>. Con la administración continua de paroxetina, en dosis de 5 a 30 mg/día, se reporta un 50 % de efectos adversos ligados a disfunciones sexuales. Aun así, paroxetina demostró ser superior a la maprotilina y al placebo<sup>44</sup>.

También existen estudios con otras drogas anti-depresivas, como la clorimipramina, observándose que la respuesta antidisfórica se obtiene con dosis menores que las utilizadas en trastornos depresivos<sup>11</sup>. Recordemos que con esta droga se tienen efectos ansiolíticos a menor dosis y antiobsesivos a mayor dosis que la aprobada como antidepressiva.

La venlafaxina es útil en PMDD y su efecto colateral de inducción de probable disfunción sexual parece disminuir con la utilización de dosis intermitentes<sup>45,46</sup>. La desmetilvenlafaxina está sometida a aprobación por FDA para el tratamiento sintomático del PMDD y de la sintomatología de bochornos en climaterio. No tenemos aún experiencia sobre su uso.

A modo de resumen, recordemos que la acción de la fluoxetina sobre los síntomas metabólicos y neuroendócrinos del desorden, nos abrió el camino para suponer que todas estas drogas con acción serotoninérgica deben ejercer una acción distinta en hipotálamo y/o sistema límbico y, consecuentemente, sobre los sistemas hormonales en la producción de esteroides sedativos, tanto en cerebro como en ovario.

Por otra parte, debido al componente ansioso del PMDD, también las benzodiazepinas han sido evaluadas para el tratamiento de este desorden. El alprazolam ha mostrado su eficacia en un rango de dosis que oscila entre 0.25 mg - 5 mg/día durante 6 a 14 días previos a la menstruación. La sedación y la somnolencia son efectos colaterales frecuentes que limitan su uso, pero producen una significativa mejoría en el humor y en los síntomas físicos<sup>47,48</sup>.

La buspirona también ha demostrado eficacia cuando ha sido administrada en una dosis promedio día de 25 mg durante los 12 días previos a la menstruación. Recordemos que esta droga puede presentar efecto paradójal ansiogénico en los primeros días de su administración.

Dejemos como resumen, que el uso de drogas ansiolíticas debe reservarse como terapia de combi-

nación cuando las dosis de IRSS no son adecuadamente toleradas, o ante la presencia de actividad autonómica exagerada.

Para el edema y la retención de líquidos, se utiliza la espironolactona, antagonista de la aldosterona. Este es el único diurético que mostró beneficios en el tratamiento de los síntomas somáticos, sin desmejoramiento del estado de ánimo. Mejora la irritabilidad, la depresión, la sensación de inflamación, la sensibilidad mamaria y el deseo de comer. La dosis recomendada es de 100 mg dividida en dos a cuatro tomas desde el día 14 hasta la menstruación<sup>10</sup>.

En el caso de la mastalgia, ésta puede encontrarse asociada al hallazgo de una hiperprolactinemia funcional. En este caso puede iniciarse la terapia con 5 mg/día de bromocriptina, que alivia los síntomas de dolor mamario. El mismo efecto se logra con vides castus. La bromocriptina ocasionaría náuseas y vómitos, que no se observa al administrar el extracto fitoterápico<sup>22,49</sup>.

Para el tratamiento de la dismenorrea, que es más frecuente en el SPM que en el PMDD, se utilizan los antiinflamatorios no esteroideos tales como el ibuprofeno, el naproxeno o los inhibidores de la ciclooxigenasa-2<sup>50</sup>. Recordemos que la prostaglandina E1, proveniente del Ac. linoleico (aceite de prímula) tiene capacidad diurética, antiagregante plaquetaria y antiinflamatoria. Mientras que la prostaglandina E2, proveniente del Ac. araquidónico (obtenido de productos animales) disminuye las defensas, aumenta la inflamación, la retención de líquidos y la presión arterial.

Repitamos que es necesario tener en cuenta que la farmacocinética de cualquier droga utilizada puede verse afectada en la mujer durante su etapa fértil si utiliza anticonceptivos orales (ACO). Los ACO que contengan altas dosis de estrógenos tienden a reducir el aclaramiento de fármacos que se eliminan por vías oxidativas, y lo aumentan en el caso de aquéllos que lo hacen predominantemente por conjugación<sup>21</sup>.

- En los casos severos se utilizan medidas de anticoncepción o anulación de la ovulación farmacológicas o quirúrgicas<sup>50</sup>.

Los anticonceptivos orales suprimen la ovulación mientras se conserva la menstruación debido a una supresión periódica de los esteroides. Los estudios realizados con contraceptivos orales clásicos (estrógenos más progestágenos) no son concluyentes y no existen investigaciones recientes, por lo cual se recomienda no usarlos para tratar PMDD<sup>49</sup>.

Es de notar que, en la actualidad, se demostró la efectividad de un preparado que contiene drospirenona, lo cual se debería a su efecto antimineralocorticoide y

su acción sobre algunos síntomas físicos. Se postula el régimen 24/2-4 de drospirenona y etinilestradiol, pero se requieren más estudios para evaluar la eficacia a largo plazo<sup>13</sup>.

Se evidenció que la utilización, en casos extremos, de anulación de la función ovárica por métodos químicos (agonistas GnRH en administración continua) o quirúrgicos imposibilita la aparición del síndrome<sup>10,22</sup>. Pero, también, se comprobó que si a estas pacientes se les efectúa terapias de reemplazo hormonal estrogénica, reaparece la sintomatología en forma inmediata.

El danazol es un agente efectivo para el tratamiento del PMDD que ocasiona supresión ovárica. No obstante, su empleo ya no está autorizado debido a que tiene efectos masculinizantes como hirsutismo, acné y agravamiento de la voz. Su administración durante la fase lútea sería de utilidad para tratar el dolor mamario premenstrual y no tendría efectos adversos significativos a corto plazo<sup>24</sup>.

Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas provocan supresión ovárica y pueden emplearse a corto plazo hasta 6 meses. Su uso prolongado está limitado debido a sus efectos adversos estilo menopáusicos como tuforadas, atrofia urogenital, cefaleas, osteoporosis y enfermedad cardiovascular. La combinación con diversos agentes como la tibolona permite su administración prolongada sin disminuir la eficacia. Asimismo, los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas pueden emplearse para identificar a las pacientes que se beneficiarán mediante la ooforectomía bilateral<sup>9</sup>. Los tratamientos sugeridos para algunos agonistas son los siguientes: Buserelin 400-900 mg/día intranasalmente o LeuproU de depot IM, 3,75 mg/mes<sup>10</sup>.

## Conclusiones

Aclaremos, a modo de corolario, que el estado de ánimo es cíclico en la mujer por la gran influencia de los sistemas hormonales sobre los sistemas de neurotransmisión y neuro péptídicos diencefálicos y corticales. El 75% de las mujeres en etapa reproductiva presentan variaciones de humor que no precisan conductas terapéutica específica. Pero aquéllas cuyos síntomas les producen discapacidad en el funcionamiento psicosocial, requieren diagnóstico y tratamiento temprano ya que esta patología puede invalidarlas en forma intermitente durante un tercio de su vida.

Continúan habiendo numerosas cuestiones pendientes. Entre ellas destacamos la epidemiología incierta y cambiante, la necesidad de la disponibilidad de criterios clínicos válidos y de sistemas sencillos de detección, la fiabilidad y estabilidad del diagnóstico, la sensibilización (población, médicos de atención primaria,

ginecólogos, psiquiatras, etc.) sobre la importancia del PMDD y sus repercusiones sobre la salud, las relaciones sociales y familiares o el trabajo. En cuanto al tratamiento, continúan cuestiones pendientes sobre qué medidas terapéuticas implementar, a quiénes tratar y durante cuánto tiempo, durante cuántos ciclos y cuándo y cómo retirar el tratamiento.

En nuestra opinión, el manejo de los ISRS es sencillo, tanto para psiquiatras como para ginecólogos o médicos generales, y tienen menos dificultades que los hormonales, por lo que su uso debería generalizarse para los casos de PMDD puro y, más aún, si hubieran otros trastornos psiquiátricos asociados.

Recordemos que si bien esta entidad tiene una duración y una gravedad autolimitada, una mujer que desarrolle el síndrome a los 20-25 años, puede pasar 1.500 a 3.000 días de sufrimiento y discapacidad para ella misma y con repercusión en su medio familiar, laboral y social.

## Bibliografía

- 1- Gaviria SL. El síndrome premenstrual. en: Téllez-Vargas J, Gaviria SL, Burgos de Taborda C. Afroditia y Esculapio. Santa Fé de Bogotá, Nuevo Milenio editores, 1999; pp317-28
- 2- Lopez Mato A. Psicopatología de la mujer: En Lopez Mato A. Psiconeuroinmunoendocrinología I. Editorial Polemos, 2002; pp381-401
- 3- Lopez Mato A, Illa G, Boullosa O, Márquez C, Vieitez A. Trastorno disfórico premenstrual. Revista Chilena de Neuropsiquiatria 2000;38(3):187-95
- 4- Lopez Mato A. Aspectos neurobiológicos y antropológicos de la diferenciación sexual.. En Lopez Mato A, Vieitez A, Bordalejo D et al Afroditia, Apolo y Esculapio. Diferencias de género en salud y enfermedad. Editorial Polemos, 2004 pp21-31
- 5- Borenstein J, Yu HT, Wade S. Effect of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and drospirenone on premenstrual symptomatology and health-related quality of life. Journal of Reproductive Medicine 2003; 48(2):79-85
- 6- Smith MJ, Schmidt PJ, Rubinow DR. Operationalizing DSM-IV criteria for PMDD: selecting symptomatic and asymptomatic cycles for research. J Psychiatr Res 2003;37(1):75-83
- 7- Door Otto. Psiquiatría Antropológica. Santiago de Chile, Editorial Universitaria. 2004
- 8- Correa E. Trastorno Disfórico Premenstrual. En: Correa E, Jadresic E: Psicopatología de la mujer. Santiago de Chile. Editorial Mediterraneo. 2005
- 9- Indusekhar R, Usman SB, O'Brien S. Psychologi-

- cal Aspects of Premenstrual Syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology 2007;21(2):207-20
- 10-Gaviria Silvia. Trastorno Disfórico Luteal en Avances. Revista de Psiquiatría Biológica citado en; [www.psiquiatriabiologica.org.co/avances/voll/articulos/articulo05](http://www.psiquiatriabiologica.org.co/avances/voll/articulos/articulo05)
- 11-Lopez Mato A, Vieitez A, Marquez C. Differential response of antidepressants in premenstrual dysphoric disorder (PMDD) and catamenial exacerbation of depression. Presentado como poster en el 1<sup>st</sup> World Congress on Women's Mental Health. Berlín, 2001
- 12- Lopez-Mato A; Illa G; Boullosa O. Trastorno Disfórico Premenstrual. Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Ginecología Reproductiva (SAE-GRE). 2000;VII:3-9
- 13-Lopez Mato. A. Psiconeuroinmunoendocrinología de la psicopatología femenina en: Galli E; Vengoecha J; Dorado G. Terapéutica. Editado por Colegio Latinoamericano de Neuropsicofarmacología (CLANP). Lima, (en prensa)
- 14- Rapkin AJ, Morgan M, Goldman L, Brann DW, Simone D, Mahesh VB. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1997;90(5):709-14
- 15 -Girdler SS, Sherwood A, Hinderliter AL, Leserman J, Costello NL, Straneva PA, Pedersen CA, Light KC. Biological correlates of abuse in women with premenstrual dysphoric disorder and healthy controls. *Psychosom Med* 2003;65(5):849-56
- 16- Wirst-Justice et al. Citado en Jensvold MF, Nonpregnant reproductive age women in: *Psychopharmacology and women*. Washington DC, Ed. American Psychiatric Press, 1996; 139-69
- 17- Rapkin A, Kroll R. Treatment of Premenstrual Disorders. *J Reproductive Medicine* 2006;1(4 Supl.):359-70
- 18- Pearlstein T, Yonkers K A; Fayyad R, Gillespie J A. Pretreatment pattern of symptom expression in premenstrual dysphoric disorder. *J Affect Disord* 2005;85:275-82
- 19-Eriksson E. Why are serotonin reuptake inhibitors effective for the treatment of premenstrual dysphoric disorder. London, United Kingdom, 12<sup>th</sup> ECNP Congress, 1999
- 20- Griffin LD, Mellon SH. SSRIs modulate neurosteroid enzyme activity. *Proc Nat Acad Sci* 1999;96:135,12-7
- 21-Vieitez A, Lopez Mato A. Psicopatología de la mujer En: Lopez Mato A. *Psiconeuroinmunoendocrinología II*. Editorial Polemos Buenos Aires; 2004. pp321-44
- 22-Vieitez A Trastorno disfórico premenstrual En: Lopez Mato A., Vieitez A, Bordalejo D et al. En: *Afroditá, Apolo y Esculapio. Diferencias de género en salud y enfermedad*. Editorial Polemos Buenos Aires, 2004. pp223-33
- 23- Milewicz A, Jedrzejuk D. Premenstrual Syndrome: From Etiology to Treatment *Maturitas* 2006;55(Supl. 1):47-54
- 24- Subhash C, Bhatia, M.D., Shashi K. Bhatia, M.D., Diagnosis and Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder. *American Family Physician*, 2002: p1253-9
- 25- Schellenberg R. Treatment for the premenstrual with agnus castus fruit extract: prospective randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001;322:134-7
- 26- Lauritzen et al. Treatment of premenstrual tension syndrome with vitex agnus castus. Controlled double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine* 1997;4:183-9
- 27- Volz HP, Kleser M. Kavakava extract WS 1490 versus placebo in anxiety disorders: a randomized placebo controlled 25 week outpatient trial. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:15
- 28- Black cohosh. U.S. FDA-approved Package Insert 2006
- 29- Blue cohosh citado en: [www.vegetarian-nutrition.info/positions](http://www.vegetarian-nutrition.info/positions)
- 30- Valeriana citado en : [www.adaptogeno.com/productos/valeriana\\_officinalis.asp](http://www.adaptogeno.com/productos/valeriana_officinalis.asp)
- 31- Firschein A. citado en: [www.infoansiedad.blogspot.com/2007/10/kavakava-](http://www.infoansiedad.blogspot.com/2007/10/kavakava-)
- 32-Akhondzadeh S, Kahani L, Mobaseri M, Hosseini Sh, Nikzad S, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety. *J Clin Pharm Ther* 2001b;26,363-7
- 33-Arnau JV. Aceite de .Primula. Citado en [www.en-buenasmanos.com](http://www.en-buenasmanos.com)
- 34- Viguera AC: SSRIs in the treatment of PMDD: A critical review. Chicago, USA, APA Annual Meeting, 2000
- 35- Steiner M, Steinberg S, Stewart D, Carter D, Berger C, Reid R, Grover D, Streiner D. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *N Engl J Med* 1995;332:1529-34
- 36- Steiner M, Korzekwa M, Lamont J, Wilkins A. Intermittent fluoxetine dosing in the treatment of women with premenstrual dysphoria. *Psychopharmacol Bull* 1997;33(4):771-4
- 37- Judge R, Romano S, Dillon J. The role of fluoxetine

- in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. Paris, France, 11<sup>th</sup> ECNP Congress, 1998
- 38- Steiner M, Born L. Psychiatric Aspects of Menstrual Cycle. In: Women's Mental Health. A Comprehensive textbook. 1<sup>o</sup> Ed. New York. The Guilford Press, 2002, pp48-69
- 39- De la Gandara M. Premenstrual dysphoric disorder: long term treatment with fluoxetine and discontinuation. *Acta Luso Esp Neurol Psiquatr Ciencias Afines* 1997;25(4):235-42
- 40- Halbreich U, Smoller JW. Intermittent luteal phase sertraline treatment of dysphoric premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry* 1997;58(9):399-402
- 41-Young SA, Hurt PH, 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* 1998;59(2):76-80
- 42- Rodriguez Castro R, Ros Montalban S, Domenech Bisen JR, et al.: Sertraline efficacy in premenstrual dysphoric disorder. 11<sup>th</sup> ECNP Congress. Paris, France. 1998
- 43- Critchlow DG, Bond AJ, Wingrove J. Characteristics and treatment of a group of woman with premenstrual dysphoric disorder. London, United Kingdom, 12<sup>th</sup> ECNP Congress, 1999
- 44- Sundblad C, Wikander I, Andersch B, Eriksson E. A naturalistic study of paroxetine in premenstrual syndrome: efficacy and side effects during ten cycles of treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7(3):201-6
- 45- Cohen L, Soares C, Lyster A, Cassano P, Brandes M, Leblanc G. Efficacy and tolerability of premenstrual use of venlafaxine (flexible dose) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(5):540-3
- 46- Freeman EW, Rickels K, Yonkers KA, Kunz NR, McPherson M, Upton GV. Venlafaxine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2001;98:737-44
- 47- Berger C P. Alprazolam in the treatment of two subsamples of patients with late luteal phase dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 1994;84:379-85
- 48- Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. A double-blind trial of oral progesterone, alprazolam, and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *JAMA* 1995;274:51-7
- 49- Sulak P. Premenstrual Syndrome/Premenstrual Dysphoric Disorder: Treatment With Oral Contraceptives. *Medscape Ob/Gyn & Women's Health*. 2007
- 50- Sarah L, Berga, M.D. Premenstrual Syndrome: Treatment. *Women's Health* citado en: [www.ACPMedicinaOnline](http://www.ACPMedicinaOnline) \_