

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndrome Pre-menstrual: desde la Adolescencia hasta la Tercera Edad.

Dr. Manuel Parra Armendáriz¹. Dra. Oriana Carrasco Salazar². Dr. Nelson Burgos Siegmund³

RESUMEN

El Síndrome Premenstrual fue descrito ya por Hipócrates y es definido como la aparición cíclica de síntomas que pueden alterar la vida de la mujer y que aparecen en forma predecible en relación a los días previos a la regla. El Síndrome Premenstrual puede exagerar algunas patologías médicas y neuropsiquiátricas, en especial estas últimas cuando nos enfrentamos al Trastorno Disfórico Premenstrual, y debemos estar atentos a su diagnóstico. Además el Síndrome Premenstrual tiene una importante repercusión en la vida diaria y laboral de las mujeres y por tanto un impacto en la productividad. Durante estos últimos años se han buscado nuevas alternativas en el tratamiento de este Síndrome, donde juegan un rol muy importante los Anticonceptivos Orales Combinados, especialmente en base a nuevas progestinas como la drospirenona, incorporando además nuevos esquemas, siendo sus resultados comparables a algunos antidepresivos. Estos mejores resultados además han podido ser objetivados con la incorporación de nuevas encuestas logrando un mejor diagnóstico y comparación de los grupos que padecen de Síndrome Premenstrual y de su grado más severo el Trastorno Disfórico Premenstrual.

Key Words: dismenorrea, síndrome pre-menstrual, trastorno disfórico pre-menstrual

ABSTRACT

Premenstrual syndrome and was described by Hippocrates and is defined as the cyclic occurrence of symptoms that may alter a woman's life and appear in a predictable way in relation to the days prior to the rule. Premenstrual Syndrome may exaggerate some medical and neuropsychiatric disorders, especially the latter when faced with Premenstrual Dysphoric Disorder, and we must be vigilant in their diagnosis. Premenstrual Syndrome also has a significant impact on daily life and work of women and therefore an impact on productivity. In recent years they have sought ew alternatives in the treatment of this syndrome, where they play an important role combined oral contraceptives, especially in light of new progestins such

as drospirenone, also inserted right new schemes, and their results are comparable to some anidepressants drugs. These improved results have also been objectified by the addition of new surveys achieving a better diagnosis and comparison of the acts around Premenstrual syndrome sufferers and their degree more severe Premenstrual Dysphoric Disorder.

Key Words: dismenorrea, pre-menstrual syndrom

INTRODUCCIÓN

El Síndrome pre-menstrual (SPM) fue descrito por primera vez por Hipócrates, quien destacaba los cambios de humor de la mujer en los días previos a la regla. En 1931 un médico neurólogo (Frank), describe una condición similar que se alivia con la aparición de la menstruación, que describe como "tensión premenstrual". En 1938, un ginecólogo(Israel), la describe como un cuadro que ocurre entre mujeres de 20 a 40 años y entre los 10 a 14 días previos a la regla.

El año 2000, el Colegio Americano de Obstetras-Ginecólogos (ACOG) define al SPM como: "la aparición cíclica de un grupo de síntomas con suficiente severidad para interferir en varios aspectos de la vida, y que aparecen de forma predecible en relación con la regla".

Por otro lado, muchas patologías médicas como el asma, la artritis, el síndrome de fatiga crónica, la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, el lupus eritematoso sistémico, la migraña, la esclerosis múltiple y los trastornos convulsivos ven empeorada su sintomatología, durante el período menstrual. También trastornos neuro- psiquiátricos como el Trastorno Disfórico Premenstrual (TDPM), la ansiedad, la depresión, la distimia, las crisis de pánico, los trastornos de la personalidad, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, las adicciones y la conducta suicida, pueden intensificar su sintomatología durante el período menstrual. Incluso trastornos ginecológicos como el dolor pélvico crónico, la dismenorrea, la dispareunia, la endometriosis, la migraña menstrual y los síntomas perimenopáusicos se pueden presentar en forma empeorada, durante este período (1,2).

Los Síntomas pre-menstruales (SP), la dismenorrea, el SPM y el TDPM, representan una gradiente de menor a mayor, en la manifestación de estos síntomas y signos clínicos asociados a la ciclicidad menstrual. El diagnóstico diferencial del TDPM es la exclusión, de todos los trastornos médicos, psiquiátricos y sociales descritos previamente. La exacerbación premenstrual de cualquiera de estas otras condiciones pueden confundirse con SPM y/o TDPM. Es indispensable

¹ Profesor Asistente, Unidad de Climaterio, Departamento Obstetricia y Ginecología, Unidad de Climaterio, Hospital Clínico Universidad de Chile. Clínica Alemana Santiago. Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo.

² Docente. Departamento Obstetricia y Ginecología, Unidad de Adolescencia, Clínica Alemana Santiago. Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo.

³ Profesor Asistente, Unidad de Ultrasonografía Ginecológica y Unidad de Mastología, Departamento Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Clínica Indisa de Santiago.

la evaluación multidisciplinaria de las pacientes, a otros especialistas, cuando sea necesario, según sea el caso. Así como también, tenemos el deber de ofrecer la mejor opción terapéutica a todas estas pacientes, para mejorar su calidad de vida y la de sus familias (3).

REVISIÓN y DISCUSIÓN

La prevalencia del SPM y del TDPM descrita en la literatura es variada, esto depende entre otros factores, del tamaño de la muestra y de los criterios diagnósticos utilizados (ICD-10, ACOG, DSM-IV) en los estudios. Según una revisión realizada en el Journal Women Health en junio de 2006, la prevalencia de SPM según criterios diagnósticos del ICD-10 fue de un 94% en Brasil y un 95% en México, según criterios diagnósticos ACOG fue de un 52% en Brasil y un 38% en México, y según criterios diagnósticos DMS-IV fue de un 5,7% en Brasil y un 6,1% en México (4).

Según un estudio retrospectivo, realizado en 305 estudiantes universitarias el año 2006 en Chile, la prevalencia del SPM fue de un 19% y del TDPM un 11%. Aunque casi todas las estudiantes evaluadas (99%) tenían al menos un síntoma durante la fase lútea tardía, el 70% de la muestra no presentó patología pre-menstrual. El 50% tenía algún síntoma, lo que constituyó la segunda causa de ausentismo escolar. Se estima que del total de mujeres con ciclos menstruales, un 75-85% presentaron SP, un 8-32% presentaron SPM y de éstas sólo un 5% presentaron TDPM. En términos generales se estima que un 60-70% de las mujeres presentan SP, un 10-30% constituyen un SPM y un 20% de las mujeres presentan síntomas severos que requieren tratamiento (2,5). Por otro lado, el TDPM es una entidad diagnóstica separada de acuerdo con los criterios del DSM-IV, que se refiere al SPM severo que incluye síntomas predominantemente emocionales y se estima una incidencia del 3-8% de la población femenina en edad fértil, que satisfacen el estricto criterio del DSM-IV (1,6,7)(Fig. N° 1).

El impacto negativo del SPM y del TDPM sobre la vida diaria, sobre las relaciones, sobre los ajustes sociales, el rendimiento, la productividad y la calidad total de vida están bien documentados en la literatura (2,8).

Actualmente la etiología del SPM es desconocida. Algunos estudios describen que los niveles de hormonas esteroides sexuales son normales. Estudios realizados por Deuster, lo atribuyen a una disfunción del sistema serotoninérgico, que

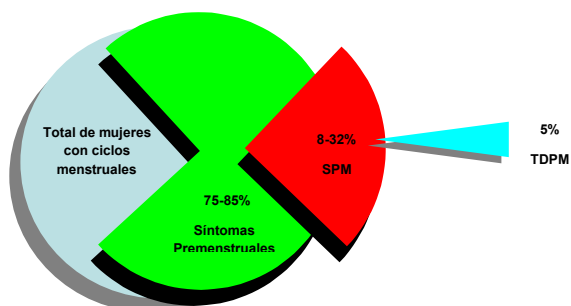


Figura N° 1. Frecuencia estimada SPM/TDPM en la población femenina general.

interactúa con los esteroides sexuales (5). Estudios realizados por Steiner, describen que la función ovárica normal es un factor cíclico que dispara una serie de eventos bioquímicos complejos en el sistema nervioso central, así como en el sistema nervioso autónomo y endocrino a nivel periférico (3,6).

Los síntomas de TDPM se presentan durante la fase lútea del ciclo, pero pueden tener diferentes duraciones. Algunas mujeres experimentan unos cuantos síntomas cerca de la ovulación. Si bien los síntomas remiten pronto después del inicio de la menstruación en la mayoría de las mujeres, ocasionalmente persisten durante la menstruación (9). Sin embargo, el resto de la fase folicular debe estar esencialmente sin síntomas. El impacto del TDPM sobre la vida de una mujer, puede afectar tanto como la mitad de los días de cada mes, donde el quehacer de la persona, en las actividades cotidianas, se ve muy comprometido. Recordar que en pacientes con depresión, los síntomas se manifiestan durante toda la fase, tanto folicular como lútea, perdiendo la ciclicidad característica de estos trastornos (10).

Los criterios diagnósticos para SPM según ACOG (11), hacen referencia a un diagnóstico adecuado, cuando la paciente presenta al menos uno de los siguientes síntomas afectivos y uno somático, durante los 5 días previos a la menstruación, en cada uno de los últimos 3 ciclos menstruales. Describen como Síntomas Afectivos: Depresión (profunda tristeza, abatimiento, infelicidad, debilidad afectiva, "Low", "blue", "depre"), Irritabilidad (agresividad, enojo, malos gestos, malas contestaciones, hipersensibilidad, enfado, furia, molestia y fastidio), Ansiedad (agitación, inquietud, zozobra, desasosiego, tensión sin causa aparente, nerviosismo), Confusión (incapacidad para pensar con la velocidad y claridad habituales, desorientación, interfiere con la atención y la toma de decisiones), Deterioro social (deterioro en las actividades habituales que la mujer desempeña en su rol en la escuela, en el trabajo, dentro de su familia y hogar, con su pareja y con sus amigos). Y describen como Síntomas Somáticos: Sensibilidad mamaria (muy sensible al tacto, en ocasiones incluso dolorosa, tensión mamaria, sensación de plenitud y turgencia mamaria), Distensión abdominal (hinchazón del abdomen, vientre inflamado, líquido o gas en el abdomen, aumento del volumen abdominal y medida de la cintura), Cefalea (dolor de cabeza, jaqueca, molestia de la cabeza, cefalalgia y dolor de la bóveda craneana), Edema de extremidades inferiores (hinchazón, blanda, aumento de volumen, acumulación de líquidos, de predominio en piernas y en tobillos). Estos síntomas deben desaparecer dentro de los 4 días siguientes al inicio de la menstruación, sin recurrencia al menos hasta el día 13 del ciclo menstrual. Los síntomas se presentan sin que exista ninguna terapia farmacológica, ingestión de hormonas o uso de alcohol / drogas. Los síntomas ocurren durante al menos 2 ciclos de vigilancia prospectiva. La paciente presenta disfunción en su desempeño social o económico. Hay restricción de los síntomas hacia la fase lútea del ciclo menstrual. Hay deterioro de algunas facetas de la vida de la mujer. No olvidar excluir todas las otras patologías que puedan explicar mejor los síntomas presentes.

La diferencia entre el SPM y el TDPM se relaciona con la intensidad de las molestias y si estos interfieren o no, con las actividades de la vida diaria. Los síntomas característicos del TDPM, son entre otros, la presencia de síntomas emocionales como menor interés por las actividades cotidianas, dificultad para concentrarse, letargia, cansancio, falta de energía, cambios en el apetito, antojos, hipersomnia, insomnio, sensación de estar fuera de control (7,12). Los criterios diagnósticos TDPM, según el DM-IV, son:

A) En la mayoría de los ciclos del pasado año, 5 o más de los siguientes síntomas estuvieron presentes la mayoría del tiempo en la última semana de la fase lútea, empezando a remitir a los pocos días del inicio de la fase folicular y desapareciendo en la semana siguiente a la menstruación, con al menos uno de los síntomas 1 a 4:

Depresión marcada, desesperanza, pensamientos auto-depreciativos.

Ansiedad o tensión marcada, sensación de estar "al límite".

Marcada labilidad emocional.

Enojo o irritabilidad marcada y persistente, o aumento de conflictos.

Disminución del interés en las actividades habituales.

Sensación subjetiva de dificultad para concentrarse.

Letargia, fatiga fácil o marcada falta de energía.

Cambios marcados en el apetito, antojos, mayor ingesta.

9. Hipersomnia o insomnio.

10. Sensación de estar fuera de control.

11. Sensibilidad mamaria, edema, cefalea, mio-artralgias, aumento de peso.

B) El trastorno interfiere notoriamente con las actividades laborales, escolares o sociales habituales, o en su interrelación con otras personas.

C) El trastorno NO es una mera exacerbación de los síntomas de otro trastorno.

D) Los criterios A, B y C deben ser confirmados por evaluación diaria prospectiva durante al menos dos ciclos sintomáticos consecutivos (13).

Se describen en la literatura, pruebas o test, validados para el diagnóstico de SPM y/o TDPM, tales como, son el test "daily record of severity of problems" (DRSP), "visual analogue scale" (VAS), "calendar of premenstrual experiences"(COPE) y "premenstrual symptoms screening tool" (PSST) (14,15,16). (Tabla N° 1) (Fig. N° 2). A pesar de estos esfuerzos, orientados a realizar un diagnóstico oportuno del SPM y/o TDPM, en general estos diagnósticos se realizan en forma tardía (2,17). (Tabla N° 2).

Daily Record of Severity of Problems (DRSP)	<ul style="list-style-type: none"> Cuestionario de 24 preguntas Síntomas y alteración funcional Escala de 6 puntos
Visual Analogue Scale (VAS)	<ul style="list-style-type: none"> Línea vertical de 100 mm ("sin síntomas" hasta síntomas "severos") Irritabilidad, tensión, depresión y cambios en el estado de ánimo
Calendar	<ul style="list-style-type: none"> Calendario de síntomas
Premenstrual Experiences (COPE)	<ul style="list-style-type: none"> Escala de Likert de 4 puntos 10 síntomas físicos y 12 conductuales
Premenstrual symptoms Screening Tool (PSST)	<ul style="list-style-type: none"> Cuestionario de 19 preguntas Escala de clasificación con los grados de intensidad de los síntomas del DSM-IV

Tabla N° 3: Tratamiento del SPM (ACOG 2000).

En una revisión extensa, Halbreich resume los resultados de un estudio, acerca del diagnóstico y tratamiento de los trastornos premenstruales. Este autor describe que las mujeres reportaron búsqueda de tratamiento médico para los síntomas premenstruales en un promedio de 3,75 médicos, por un promedio de 5,33 años antes de ser diagnosticada, para SPM. En otro estudio realizado por Kraemer, el 85% de las mujeres entrevistadas reportaron que habían intentado uno o más tratamientos para SPM, y 45% dijo que sentían que necesitaban más ayuda (18). Campbell, describe en otro trabajo que, las mujeres con SP severos, menos de la mitad habían buscado tratamiento médico, y la mitad habían pensado que ningún tratamiento sería de ayuda. En otros estudios, Halbreich, observó que para investigaciones de mercado, un 89% de las mujeres fueron diagnosticadas para TDPM (12).

Los SP afectan negativamente las actividades cotidianas en la mayoría de las mujeres. Un estudio realizado por Borenstein, el año 2003, describe el impacto económico relacionado a ésta problemática: 436 pacientes de 18 a 45 años, en el Sur de California, fueron evaluadas por 64 días con el test DRSP. Describieron 125 pacientes (28,7%) con criterios de SPM y 311 (71,3%) sin SPM. Ocuparon más de 500.000 dólares en visitas médicas durante 2 años. Las pacientes con SPM fueron 8,8 veces más propensas a reportar molestias por una semana completa al mes, que repercutieron en: mayor ausentismo laboral, reducción en la productividad

Indique el grado en que usted experimentó cada uno de los problemas que se describen a continuación. Haga su evaluación todas las noches. Escriba el número que corresponda a la gravedad del problema como se indica aquí:						
1 – Para nada, 2 – Mínimo, 3 – Leve, 4 – Moderado, 5 – Severo, 6 – Muy severo						
Fecha (día/mes/año):						
Indique si tuvo goteo vaginal con una (G) o su menstruación con una (M):						
1a. Me sentí deprimida, triste, decaída o sola.						
1b. Me sentí desesperanzada.						
1c. Sentí que no servía para nada o me sentí culpable.						
2. Me sentí ansiosa, tensa, nerviosa o "con los nervios de punta".						

Figura N° 2: Criterios Diagnósticos del TDPM/DSM-IV. Adaptado de "Daily Record of Severity of Problems" (DRSP).

Desórdenes Físicos	Desórdenes Psíquicos
Anemia	Depresión mayor
Enf autoinmunes	Sd. Ansiedad generalizada
Enf tiroideas	De pánico o fobias
Diabetes	De la personalidad
Endometriosis, Colon Irritable	Psicosomáticos
Sd. Congestión pélvica	Disociativos
Dismenorrea	Abuso de sustancias
Sd. Fibromialgia	Epilepsia
Hipocalcemia	Desórdenes Psíquicos
Mastalgia Cíclica	Depresión mayor
Perimenopausia	Sd. Ansiedad generalizada

Tabla N° 4: Efectos secundarios de los ISRS

y mayor interferencia con los pasatiempos y relaciones interpersonales. Los costos directos anuales se calcularon en 285.000 dólares. Los costos indirectos anuales se calcularon en 4.274 dólares. Se estimó un ausentismo laboral de 3,6 horas por paciente a la semana (13,7%) y una disminución en la productividad cercana al 15% (19).

Los tratamientos convencionales para el SPM y para el TDPM, sugeridos según criterios del ACOG, describen cambios en el estilo de vida (ejercicio aeróbico, modificaciones en la dieta), Terapia cognitivo-conductual y recomiendan también el uso de algunos agentes farmacológicos como Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS), la Espironolactona, los Ansiolíticos, Agonistas de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH) y Anticonceptivos orales. (Tabla N° 3).

Los ISRS son eficaces para el tratamiento del TDPM de acuerdo con las diferentes experiencias que se muestran en un estudio comparativo realizado por Dimmonck (20). A excepción de la fluvoxamina, todos los demás muestran una eficacia adecuada. Respecto al cumplimiento del uso de estas terapias, otro estudio realizado por Sundström-Poromaa, el año 2000, describe que de 170 mujeres a quienes les prescribieron antidepresivos continuos ó intermitentes. Para SPM reportaron: 22 (12,9%) nunca iniciaron el tratamiento, 54,5% tenían miedo de los efectos colaterales, 54,5% no deseaban tomar este tipo de medicamento, 148 (87,1%) iniciaron el tratamiento y 91 (61,5%) discontinuaron el tratamiento a los 2 años (21). Algunos efectos secundarios de los ISRS se relacionaron con frecuencia, al uso diario de los ISRS, lo que se muestran en la tabla (Tabla N°4), así como la intensidad de dichos efectos tal como lo describe Ferguson (22).

El uso de espironolactona en el tratamiento del SPM es controversial. Algunos estudios describen la mejoría de los síntomas, en grado variable, con dosis de 100 mcg. al día, vía oral (23).

- Cambios en el estilo de vida
 - Ejercicio aeróbico
 - Modificaciones en la dieta
- Terapia cognitivo-conductual
- Agentes farmacológicos
 - Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS)*
 - Espironolactona
 - Ansiolíticos
 - Agonistas de la (GnRH) Hormona Liberadora de Gonadotropinas
 - Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) constituyen el método reversible, número uno, en el tratamiento del SPM. Tienen una eficacia elevada. Presentan complicaciones infrecuentes, con pocos efectos secundarios persistentes o intolerables. Tienen pocas contraindicaciones absolutas y ofrecen beneficios no anticonceptivos importantes. La literatura describe que los AOC ofrecen ventajas potenciales en el tratamiento del SPM: Ofrecen alivio efectivo de los síntomas físicos, la paciente solo requiere una pastilla en mujeres que necesitan la anticoncepción y el tratamiento del SPM, ofrecen efectos benéficos sobre síntomas menstruales (control del ciclo, alivio de la dismenorrea y la menorragia), no tienen la estigmatización de los fármacos psiquiátricos, como ISRS o los ansiolíticos, no generan dependencia (como algunos fármacos psiquiátricos), no producen disfunción sexual (a diferencia de los ISRS). Sin embargo, no todos los AOC ofrecen los mismos beneficios debido a sus características, sus concentraciones, tipo de progestinas, número de días activos y de días sin hormonas, y en cuanto a su eficacia en el tratamiento de SPM/TDPM. Entre los AOC hay diferencia en cuanto a: monofásicos, bifásicos y trifásicos. Tipo de progestina y sus efectos. Concentración hormonal, particularmente etinilestradiol (EE). Número de días activos del AOC y de la duración del intervalo sin hormonas. Eficacia en SPM/TDPM, según un estudio realizado por Graham, los AOC trifásicos no son mejores que el placebo en el tratamiento del SPM (24), por otro lado, Sulak en el 2000, describe que los AOC convencionales no son mejores que el placebo y pueden provocar síntomas premenstruales como dolor pélvico, cefalea, edema, distensión abdominal, sensibilidad mamaria y propensión al uso de analgésicos, entre otros (25). Entre los distintos gestágenos, usados actualmente en las formulaciones de AOC, la drospirenona, es particularmente de utilidad para proporcionar alivio en el SPM/TDPM. La literatura describe que el beneficio de la drospirenona está fundamentado en dos mecanismos fundamentales: La inhibición de la ovulación y su efecto antiminerlocorticoide (es decir, evita la retención de líquidos, la hinchazón y la alteración del estado de ánimo). En relación a los síntomas premenstruales, los siguientes estudios, evaluaron los efectos del AOC que contiene drospirenona 3 mg. asociado a EE 30 mcg:

Efectos secundarios	Fluoxetina	Sertralina	Paroxetina
Ansiedad	+++	+	+
Sedación	+	++	++++
Insomnio	++++	++++	+++
Náusea	++++	++++	++++
Disminución de la libido	+	+	+
Ganancia de peso	0/+	+	++
ADICCION			

Tabla N° 1. Pruebas validadas para diagnóstico de SPM y TRDPM.

Tabla N° 2: Diagnóstico Diferencial

Foidart y cols. condujeron un estudio abierto de 26 ciclos en 627 mujeres evaluables, 310 de ellas fueron aleatorizadas a drospirenona 3mg/EE 30mcg y 317 a desogestrel 150 mcg/EE 30 mcg. En comparación con el grupo de desogestrel/EE, las mujeres que recibieron drospirenona/EE tuvieron una mayor incidencia de síntomas premenstruales previos al estudio y una menor incidencia durante todo el estudio. Las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas (26).

Sangthawan y Taneepanichskul condujeron un estudio abierto, de 6 ciclos en 99 mujeres evaluables, que fueron aleatorizadas a drospirenona 3mg/30EEmcg o levonorgestrel 150 mcg/EE 30 mcg. La prevalencia de los síntomas premenstruales disminuyeron de 58,0% en el periodo basal, a 32,0% en el ciclo 6 en el grupo con drospirenona/EE. y aumento de 59,2% en el periodo basal a 61,2% en el ciclo 6 en el grupo con levonorgestrel/EE. Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas ($p = 0,005$) (27). Borenstein y cols. analizaron las respuestas de 858 mujeres que completaron una encuesta cuando iniciaron drospirenona 3 mg/EE 30 mcg. y de nuevo después de algunos ciclos de tratamiento. En comparación con los valores basales. El uso de drospirenona/EE se relacionó con reducciones significativas en los síntomas premenstruales ($p < 0,001$) y mejoría en su percepción de bienestar ($p < 0,05$) (28).

Sillem y cols. condujeron un estudio observacional de 1.433 mujeres que utilizaban drospirenona 3mg/EE 30 mcg. 175 de ellas tomaron el AOC continuamente, entre 42 y 126 días, es decir, como un esquema extendido. Si bien no se diseñó para evaluar específicamente los SP, este estudio monitoreó algunos síntomas que se relacionan con el SDPM y TDPM. Se presentó una reducción en el edema en 31% de nuevas usuarias y 40% de las que cambiaron y en 34% de las mujeres en el esquema estándar en comparación con 49% de las mujeres en el esquema extendido ($p < 0,001$). Se presentó una reducción de la hipersensibilidad mamaria en 40% de las nuevas usuarias y 42% de las que cambiaron, 40% de las mujeres en el esquema estándar en comparación con 50% de las mujeres en el esquema extendido ($p = 0,046$). Se observó una reducción en la sensación de distensión en 31% de las nuevas usuarias, 30% de las que cambiaron y 29% de las mujeres en el esquema estándar en comparación con 37% de las mujeres con el esquema extendido (29).

Por otro lado, se describe que las menores dosis de estrógeno y progestinas en los AOC actuales proporcionan menos supresión ovárica durante el Intervalo Libre de Hormonas (ILH) estándar de 7 días. El régimen 21/7 incrementa los síntomas adversos durante el ILH y una solución razonable a este problema sería acortar el ILH a 3 ó 4 días, para mantener niveles circulantes de estrógenos y progestinas exógenas suficientes para inhibir el desarrollo folicular y suprimir la síntesis de esteroides ováricos (25,30). Otro estudio realizado por Pearlstein, en "contracepción" describe que la medición de la variable de interés primaria (ILH) consistió de 21 preguntas, respecto de los síntomas individuales en la escala de DRSP. En el primer período basal, las mujeres que iniciaron con la formulación AOC con drospirenona 3 mg/EE 20 mcg., con un esquema de 24-4, con 4 días de ILH, tuvieron un puntaje

ligeramente superior en el test DRSP. En los ciclos 1-3 en este primer periodo de tratamiento, las mujeres que utilizaron la formulación de AOC tuvieron una disminución de 48% a partir del periodo basal, en comparación con la disminución de 29% en el grupo placebo. Después del cruzamiento, las mujeres que habían estado con placebo y habían iniciado la formulación AOC tuvieron puntajes superiores del DRSP en el periodo basal. Los cambios a partir de la basal durante los ciclos 1-3 del segundo periodo de tratamiento tuvieron una reducción del 30% para mujeres que recibieron la formulación y un 19% de incremento en el grupo con placebo. En total, las mujeres que tomaron la formulación del AOC, tuvieron una disminución de 22,94 en los 21 ítems individuales, en comparación con una disminución de 10,46 para el grupo con placebo; la diferencia entre grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) (31). Otro estudio realizado por Yonkers y cols., describe la medición del resultado primario en el estudio paralelo de Drospirenona 3 mg/EE 20 mcg., en mujeres con síntomas de TDPM, con el test DRSP de 21 preguntas individuales. Cuando se agruparon estas preguntas individuales en síntomas físicos, del estado de ánimo y conductuales, se encontró que la formulación ACO que contenía drospirenona, fue estadísticamente superior al placebo, para todos los grupos de síntomas (32). Se entiende que hay limitaciones inherentes al comparar los datos de diferentes estudios. Otros estudios, comparan las tasas de respuesta de mujeres con TDPM, a dos diferentes medicamentos, en cuatro estudios, que fueron asignados al azar y controlados con placebo. Utilizaron los criterios del DSM-IV, para diagnosticar TDPM. Se definió la respuesta como mejoría "Muy importante" o "Importante". En los dos primeros estudios, las mujeres con TDPM fueron asignadas al azar a una formulación ACO que contenía drospirenona 3 mg/EE 20 mcg., administrado por 24 días en un ciclo de 28 días o placebo. En el estudio paralelo 231 mujeres tomaron la formulación ACO y 218 tomaron placebo, por tres ciclos de tratamiento. En este estudio, 65% de las mujeres con tratamiento activo y 50% del grupo con placebo fueron respondedoras ($p = 0,002$). En el estudio cruzado, 47 mujeres tuvieron tres ciclos de tratamiento activo y 44 mujeres tuvieron tres ciclos con placebo. En este estudio, 62% de las mujeres fueron respondedoras mientras estaban en el tratamiento activo y 32% fueron respondedoras mientras tomaban placebo ($p = 0,009$). En los dos estudios restantes se trataron mujeres con TDPM con clorhidrato de sertralina ya sea continua o intermitente por tres ciclos. (26,27,28,29).

Por otro lado, Yonkers, condujo un estudio doble ciego, en relación al uso de ISRS para el manejo de pacientes con TDPM. En éste, se aleatorizó a mujeres con TDPM a una dosis flexible (5-150 mg/día) de clorhidrato de sertralina ($n = 121$) ó a placebo ($n = 122$). En la variable de interés del estudio, 62% de las mujeres en el grupo de tratamiento activo y 34% de las mujeres en el grupo placebo, fueron respondedoras ($p < 0,001$) (33). Halbreich, desarrolló otro estudio doble ciego, en el cual se asignó al azar a mujeres con TDPM para recibir dosis diarias flexibles (50-100 mg.) de clorhidrato de sertralina ($n = 119$) ó a placebo ($n = 109$), que se administró solo durante la fase lútea del ciclo. En la

variable de interés del estudio, fueron respondedoras 58% de las mujeres que recibieron tratamiento activo y 45% del grupo con placebo ($p = 0,036$) (34).

Estos estudios sugieren que drospirenona más etinilestradiol, en régimen 24/4, es efectiva en mejorar los síntomas que se relacionan con el SPM, tanto como el clorhidrato de sertralina continua ó intermitente. Sin embargo, debemos recordar que los ISRS, según la regulación europea y americana, son usados con precaución en las adolescentes, dado que podrían incrementar el riesgo de autoagresión y de ideación suicida. En este grupo de pacientes en particular se prefiere el uso de ACO en régimen 24/4, así como también el uso de espironolactona en la fase lútea del ciclo menstrual (35).

CONCLUSIONES

La mayoría de las mujeres en edad reproductiva experimentan algunos síntomas cíclicos relacionados con la menstruación que son de intensidad variable y no interfieren con sus actividades en la vida diaria.

Los trastornos premenstruales NO deben ser considerados como parte normal en la vida de una mujer. El SPM y el TDPM representan un nivel más severo de estos síntomas, tanto así que logran tener un impacto negativo en la calidad de vida de las mujeres y en el grado de productividad laboral, social, familiar y personal. Representan una causa de alteración funcional que lleva a un aumento de los costos médicos directos e indirectos.

Hasta hoy se han utilizado numerosos tratamientos no farmacológicos y farmacológicos en el abordaje terapéutico de los SPM y muchas de estas opciones terapéutica, no se basan en evidencia clínica de eficacia.

Los AOC se han utilizado con frecuencia para tratar el SPM, aunque la mayoría de las formulaciones no se han estudiado en forma adecuada. Nuevas formulaciones y esquemas modificados de anticonceptivos hormonales, es decir, con un número mayor de días consecutivos de uso hormonal, han mostrado que reducen la intensidad de los SP en comparación con placebo.

Utilizando la misma definición de respuesta, en los estudios de una nueva formulación ACO que contiene drospirenona 3 mg. más EE 20 mcg. administrada por 24 días en un ciclo de 28 días, se encontró que las tasas de respuesta son comparables a las encontradas con Sertralina continua e intermitente en estudios clínicos. Es decir el uso de drospirenona/EE 24-4 como un nuevo AOC, proporciona alivio de los síntomas emocionales y físicos asociados al ciclo menstrual, además es un efectivo AOC de baja dosis, con 3mg. de drospirenona y 20mcg. de EE proporcionando notorios beneficios en la calidad de vida y bienestar de las usuarias, gracias a la drospirenona, su baja dosis de EE y su novedoso régimen 24/4. En suma, permite recuperar la calidad de vida de la mujer con SPM, brindándole una vida activa mes a mes.

Finalmente, para el tratamiento del TDPM, hasta el momento, la FDA ha aprobado tres ISRS, ellos son la Fluoxetina, la Paroxetina y la Sertralina. Considerando que no debe ser la primera opción de manejo en pacientes más jóvenes.

REFERENCIAS

- 1.- Campbell EM, Peterkin D, O'Grady K, Sanson-Fisher R. Premenstrual symptoms in general practice patients. Prevalence and treatment. *J Reprod Med.* 1997 Oct;42(10):637-46.
- 2.- Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, Kahn LS. The prevalence, impairment, impact and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD) Reviewed. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 Suppl. 3:1-23.
- 3.- Steiner M, Streiner DL, Steinberg S. The measurement of premenstrual mood symptoms. *J Affect Disord.* 1999 Jun;53(3):269-73.
- 4.- Dean BB, Borenstein JE, Knight K, Yonkers K. Evaluating the criteria used for identification of PMS. *J Womens Health (Larchmt).* 2006 Jun;15(5):546-55.
- 5.- Deuster PA, Adera T, South-Paul J. Biological, social, and behavioral factors associated with premenstrual syndrome. *Arch Fam Med.* 1999 Mar-Apr;8(2):122-8.
- 6.- Steiner M. Premenstrual syndromes. *Annu Rev Med.* 1997;48:447-55.
- 7.- Stout AL, Steege JF. Psychological assessment of women seeking treatment for premenstrual syndrome. *J Psychosom Res* 1985;29(6):621-9.
- 8.- Hylan TR, Sundell K, Judge R. The impact of premenstrual symptomatology on functioning and treatment-seeking behavior: experience from the United States, United Kingdom, and France. *J Women's Health Gend Based Med* 1999; 8: 1043-1052.
- 9.- Reid R. Síndrome premenstrual in current problems in obstetrics, gynecology and fertility. Chicago, IL: Year Book Medical Publishers Inc, 1985:1-57.
- 10.- Johnson SR. Premenstrual Syndrome, premenstrual dysphoric disorder and beyond: a clinical primer for practitioners. *Obstet Gynecol*, 2004 Oct.;104(4):845-59.
- 11.- ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines. April, 2000.
- 12.- Campbell EM, Peterkin D, O'Grady K, Sanson-Fisher R. Premenstrual symptoms in general practice patients. Prevalence and treatment. *J Reprod Med* 1997; 42: 637-646.
- 13.- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders. Revised 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000 (DSM-IV)
- 14.- Feuerstein M, Shaw WS. Measurement properties of the calendar of premenstrual experience in patients with premenstrual syndrome. *J Reprod Med.* 2002 Apr;47(4):279-89.
- 15.- Steiner M, Macdougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. *Arch Womens Ment Health.* 2003 Aug;6(3):203-09.
- 16.- Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. *Arch Womens Ment Health.* 2006 Jan;9(1):41-9.
- 17.- Halbreich U, Kahn L. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with luteal phase dosing of sertraline. *Expert Opin*

Pharmacother. 2003 Nov;4(11):2065-78. Review.

18.-Kraemer GR, Kraemer RR. Síndrome premenstrual: diagnosis and treatment experiences. *J Women's Health* 1998; 7: 893-907.

19.-Borenstein JE, Dean BB, Endicott J, Wong J, Brown C, Dickerson V, Yonkers KA. Health and economic impact of the premenstrual syndrome. *J Reprod Med*. 2003 Jul;48(7):515-24.

20.-Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, O'Brien PM. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. *Lancet*. 2000 Sep 30;356(9236):1131-6.

21.- Sundström-Poromaa I, Bixo M, Björn I, Nordh O. Compliance to antidepressant drug therapy for treatment of premenstrual syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2000 Dec;21(4):205-11.

22.- Ferguson JM. SSRI antidepressant medications: adverse effects and tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001;3:22-27.

23.- O'Brien PMS, Colin S, Symonds EM. Premenstrual tension syndrome. *Br Med J*. 1979 Mar 17;1(6165):754

24.- Graham CA, Sherwin BB. The relationship between mood and sexuality in women using an oral contraceptive as a treatment for premenstrual symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 1993;18(4):273-81.

25.-Sulak P, Scow R, Preece CH, Riggs M, Kuehl T. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol*. 2000 Feb;95(2):261-6.

26.-Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, Gerlinger C, Heithecker R. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5: 124-134.

27.-Sangthawan M, Taneepanichskul S. A comparative study of monophasic oral contraceptives containing either Drospirenona 3 mg or levonorgestrel 150 mug on premenstrual síntomas. *Contraception* 2005; 71: 1-7.

28.-Borenstein J, Yu HT, Wade S, Chiou CF, Rapkin A. Effect of an oral contraceptive containing Ethynil estradiol and Drospirenone on premenstrual symptomatology and health-related quality of life. *J Reprod Med* 2003; 48: 79-85.

29.-Sillem M, Schneiderei R, Heithecker R, Mueck AO. Use of an oral contraceptive containing drospirenone in an extended regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003; 8: 162-169.

30.-Mishell DR, Jr. Rationale for decreasing the number of days of the hormone-free interval with use of low-dose oral contraceptive formulations. *Contraception*. 2005 Apr;71(4):304-5.

31.-Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new Drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005, 72: 414-421.

32.-Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, et al. Efficacy of a New Low-Dose Oral Contraceptive with Drospirenone in Premenstrual Dysphoric Disorder. *Obstet Gynecol* 2005;106(3): 492-501.

33.-Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E, et al. Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. A randomized controlled trial. Sertraline Premenstrual Dysphoric Collaborative Study Group. *JAMA* 1997; 278: 983-988.

34.- Halbreich U, Bergeron R, Yonkers KA, Freeman E, Stout AL, Cohen L. Efficacy of intermittent, luteal phase sertraline treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1219-1229.

35.- Kawan I, Loze J. Premenstrual Syndrome. *Am Fam Physician* 2008; Jan 1;77(1):82-84.