

## Curso de salud y bienestar de la mujer

**Directoras del curso:**  
**Prof. Dra. M.<sup>a</sup> Jesús Cancelo Hidalgo**

Jefe del Servicio de Ginecología y Obstetricia.  
Hospital Universitario de Guadalajara

**Dra. Ana Bernabeu Cifuentes**

Directora médica.  
Clínica Doctora Bernabeu (Valencia)

### Módulo 1

Bienestar emocional  
en la mujer del siglo XXI

### Módulo 2

Bienestar vaginal

### Módulo 3

Síndrome premenstrual

## MÓDULO 3

# Síndrome premenstrual

**Dr. Ignacio Adiego Calvo**

FEA en Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

### Objetivos docentes

- ▶ Entender la patogenia del síndrome premenstrual.
- ▶ Aportar unos criterios claros para el correcto diagnóstico.
- ▶ Proponer un algoritmo de tratamiento para el SPM/TDP.

### RESUMEN

El síndrome premenstrual (SPM) y el trastorno disfórico premenstrual (TDP), su variante más severa, se caracterizan por la presencia de síntomas físicos y/o afectivos que ocurren repetidamente en la segunda mitad del ciclo menstrual y, a veces, durante los primeros días de regla.

La gravedad de los síntomas del SPM o TDP se basa en la repercusión sobre las actividades de la vida diaria de la mujer o sus relaciones. Estos síntomas pueden ser muy variables e incluso diferir en una misma mujer en cada ciclo menstrual.

Muchas mujeres durante su etapa reproductiva experimentan algún síntoma físico o emocional leve, 1 o 2 días antes del inicio de la regla. Estos síntomas (como el dolor o hinchazón abdominal, tensión mamaria, dolor de cabeza...), que no causan una afectación o deterioro de la calidad de vida, no se considera que representen SPM<sup>1</sup>.

**Palabras clave:** Síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, ciclo menstrual, esteroides ováricos, neurotransmisores.

## EPIDEMIOLOGÍA

Cerca del 80% de la población femenina presenta algún síntoma premenstrual leve, pero el SPM clínicamente significativo ocurre en sólo el 3-8% de las mujeres, mientras que el TDP afecta aproximadamente al 2% de ellas<sup>2</sup>. La prevalencia del SPM se ha visto sobrestimada al no estandarizar criterios diagnósticos estrictos. La frecuencia de los síntomas del SPM parece ser similar a lo largo de diversas áreas geográficas, como Oriente Medio, Islandia, países mediterráneos, Kenia, Nueva Zelanda y Asia<sup>3-8</sup>.

## PATOGENIA

La evidencia disponible sugiere que el SPM podría desencadenarse por cambios en los esteroides ováricos durante la fase lútea, en mujeres susceptibles<sup>9</sup>. Se considera que es el resultado de la interacción entre los cambios cíclicos en los esteroides ováricos y la función de los neurotransmisores centrales. Además, se ha propuesto el rol de la alteración de la regulación del calcio como causa de SPM<sup>4</sup>.

### Esteroides ováricos

La importancia de los esteroides ováricos en la etiología de esta patología se basa en una serie de estudios que demostraron la franca mejoría de los síntomas del SPM con el uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)<sup>9-11</sup>. Sin embargo, el cambio a lo largo del ciclo no parece ser la causa aislada de los síntomas del SPM, ya que los niveles séricos de estrógeno y progesterona no difieren entre las mujeres con SPM/TDP y los controles<sup>12,13</sup>.

También se han propuesto defectos en la progesterona, sus metabolitos y el receptor de progesterona como posibles agentes, pero las concentraciones séricas de progesterona son normales en mujeres con SPM.

### Neurotransmisores

En un inicio, se pensaba que los síntomas del SPM derivaban de cambios en la liberación de opioides inducidos por los esteroides. Actualmente, la evidencia científica apoya el mayor papel de la serotonina en la etiología del SPM. Esto se basa en los siguientes hallazgos:

- Las pacientes con SPM tienen una menor recaptación de serotonina. Presentan tanto un descenso de la serotonina sérica total como de la serotonina plaquetaria durante la fase lútea del ciclo menstrual<sup>14-18</sup>, y unos niveles mayores en el líquido cefalorraquídeo del metabolito de la serotonina, el ácido 5-hidroxi-indolacético, comparado con el metabolito de la dopamina, el ácido homovanílico<sup>19</sup>.
- Los síntomas del SPM mejoran con fenfluramina, el agonista serotoninérgico<sup>20</sup>, y empeoran con la depleción aguda del triptófano, precursor de la serotonina<sup>21</sup>. Además, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como fluoxetina, son algunos de los fármacos más eficaces para el tratamiento de esta entidad.

### Vitaminas y minerales

Los intentos para detectar déficits vitamínicos en mujeres con SPM no han sido exitosos. Se han estudiado múltiples suplementos dietéticos con vitamina B<sub>6</sub>, vitamina E, calcio y magnesio como posibles tratamientos. Sin embargo, la evidencia de su eficacia sobre el placebo es inconsistente<sup>9</sup>.

## FACTORES DE RIESGO

El papel de los factores genéticos en la predisposición para favorecer el SPM y el TDP es un área todavía en investigación. Algunos estudios sugieren una posible asociación con el gen del receptor estrogénico alfa (*ESR1*)<sup>22-24</sup>. Otros posibles factores de riesgo para desarrollar TDP son un nivel socioeducativo bajo, ser fumadora<sup>25</sup>, haber padecido trastornos de ansiedad y tener unas puntuaciones altas en la Daily Hassles Scale<sup>26</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las mujeres con SPM padecen una amplia variedad de síntomas físicos y emocionales, que se caracterizan por ser cíclicos y recurrentes, comienzan en la segunda fase del ciclo (o fase lútea) y se resuelven con el inicio de la menstruación (figura 1).

Los síntomas guía son muy variados, e incluyen tanto síntomas afectivos (depresión, irritabilidad, ansiedad) como síntomas somáticos (mastodinia, dolor de cabeza, hinchazón, etc.). Lo más importante, ya que define el síndrome, es que se establecen de manera recurrente en la fase lútea del ciclo menstrual con un periodo libre de síntomas después del inicio de la menstruación, generalmente en sus últimos días.

### Duración de los síntomas

Para la mayoría de las mujeres, los tipos de síntomas son muy similares a lo largo de los ciclos y tienen una duración media de 6 días al mes<sup>1</sup>.

### Síntomas comunes

Se han descrito más de 150 síntomas relacionados con el SPM, pero el número observado en la inmensa mayoría de las mujeres es más limitado<sup>27</sup>. Por definición, los síntomas afectivos predominan en las mujeres con TDP, aunque la mayoría de las que los sufren también padecen síntomas físicos.

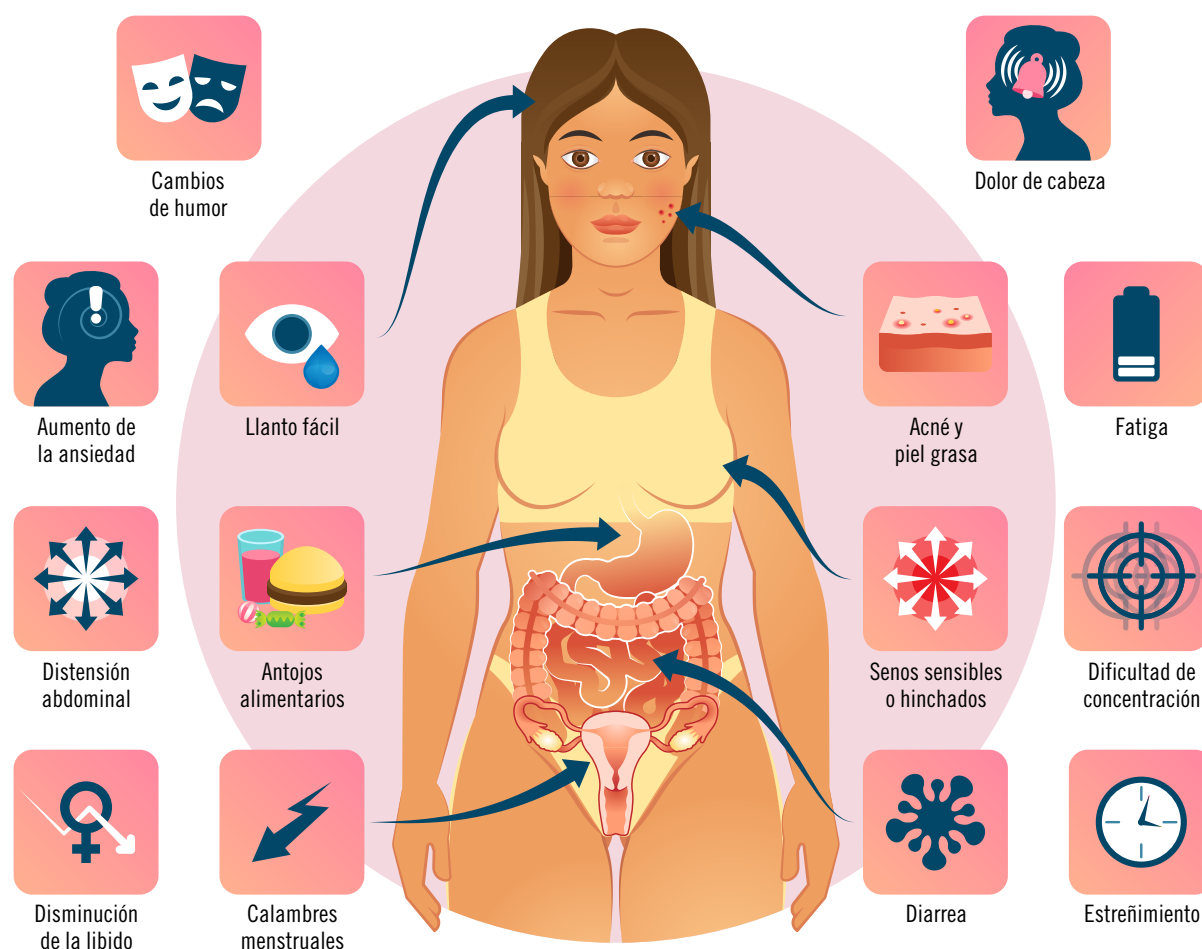


Figura 1. Síntomas anatómicos del síndrome premenstrual (SPM)

La labilidad emocional –las respuestas emocionales desproporcionadas como reacción a la afectación física– es el síntoma afectivo más común. Otros síntomas frecuentes son la ansiedad, la tristeza o ciclo-timia, la irritabilidad, el aumento del apetito, la aparición de antojos y la disminución del interés por otras actividades.

Los síntomas físicos más frecuentes son la hinchazón abdominal y la sensación de fatiga. Otros síntomas comunes incluyen la tensión/dolor mamario, el dolor de cabeza, los sofocos y los mareos. Los sofocos en mujeres que no se encuentran en el puerperio o en la perimenopausia son muy sugestivos de SPM o TDP.

### Impacto en la calidad de vida

Los síntomas moderados y graves del SPM se han asociado con una reducción en la calidad de vida relacionada con la salud, así como con la menor productividad laboral, el absentismo y un aumento de la necesidad de visitas al médico<sup>28,29</sup>.

### Riesgo de suicidio

Algunos estudios sugieren que las mujeres con TDP, sobre todo las que presentan síntomas más graves, tienen un elevado riesgo tanto de ideación suicida como de intentos autolíticos<sup>30</sup>.

### Evolución

Los síntomas del SPM suelen comenzar unos años después de la menarquia, generalmente al inicio de la década de los 20 años de edad, y continúan a lo largo de toda la etapa fértil de la mujer si no se tratan. El SPM se resuelve completamente después de la menopausia y transitoriamente durante los embarazos o largos periodos de anovulación.

## DIAGNÓSTICO

La evaluación de pacientes con un posible SPM o TDP debe incluir:

- **Calendario de síntomas**, ya que se debe confirmar la relación entre los síntomas y la fase del ciclo. En él se incluyen el tipo, el inicio, el patrón, la severidad y la afectación de la calidad de vida, además de confirmar su recurrencia.
- **Toma de fármacos**, incluidos los tratamientos hormonales. Se debe investigar en las mujeres que toman anticonceptivos orales si estos síntomas estaban presentes antes de su inicio o si, en cambio, han aparecido tras su toma.
- **Consideración de trastornos endocrinos** que causen síntomas similares, como hipotiroidismo o hipertiroidismo, o por exceso de cortisol.
- Si los síntomas referidos por la paciente son compatibles con SPM/TDP y no hay evidencia de otros trastornos médicos que los justifiquen, se recomienda pedir a la mujer la **recopilación de los síntomas prospectivamente** durante, al menos, 2 meses para confirmar el diagnóstico.
- Se debe **descartar la existencia de otros procesos crónicos del estado de ánimo**. La recopilación prospectiva de los síntomas ayuda a establecer si éstos son continuos o aparecen únicamente durante la fase lútea del ciclo.

### Recopilación prospectiva de síntomas y escalas de autocalificación

Debido a la similitud de los síntomas del SPM/TDP con el resto de los trastornos descritos, se requiere una escala prospectiva de recogida de síntomas, válida y fiable, para confirmar el diagnóstico. Se dispone de una amplia variedad de ellas, pero la escala Daily Record of Severity of Problems (DRSP)<sup>31</sup>, validada como cuestionario prospectivo autorrellenable, es la más utilizada.

La DRSP consiste en 17 síntomas frecuentes del SPM, incluidos 11 síntomas de los criterios diagnósticos del TDP del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Las mujeres puntúan cada síntoma en una escala del 1 al 6, donde 1 es nada y 6 extremo.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Una vez que se ha realizado la historia de los síntomas y los ciclos menstruales, se ha completado la recopilación prospectiva de los síntomas y se han obtenido (y son normales) los resultados de los exámenes complementarios, se realiza el diagnóstico de SPM o TDP en función de los siguientes criterios:

### Síndrome premenstrual

- Entre 1 y 4 síntomas físicos, conductuales, afectivos o psicológicos.
- $\geq 5$  síntomas físicos o conductuales.

Por otro lado, si una mujer padece  $\geq 5$  síntomas y uno de ellos es un síntoma afectivo (cambios de humor, ira, irritabilidad, sensación de desesperanza, ansiedad o sensación de nerviosismo), es más preciso diagnosticar a la paciente de TDP.

El American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) define el SPM como la presencia de, al menos, un síntoma que ocurra en la fase lútea e interfiera y conlleve un deterioro en el funcionamiento normal<sup>32</sup>.

La International Society for Premenstrual Disorders (ISPMD) identifica los criterios básicos para el SPM clínicamente significativo, incluyendo, al menos, un síntoma psicológico o conductual. Los síntomas deben afectar de algún modo al funcionamiento normal de la mujer y deben remitir con el inicio de la menstruación (o a los pocos días), instaurándose un periodo libre de síntomas.

### Trastorno disfórico premenstrual

El diagnóstico del TDP se realiza según los criterios DSM-5.

Muchos grupos han publicado criterios diagnósticos para los trastornos premenstruales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el ACOG, el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), la ISPMD y la American Psychiatric Association (APA; DSM-5). Parece haber un acuerdo respecto a que el ACOG y el RCOG describen mejor el SPM, mientras que los criterios DSM-5 describen mejor la forma más grave de éste, el TDP<sup>27</sup>.

Los criterios de la APA/DSM-5 deben cumplir los siguientes aspectos:

- Debe existir una confirmación prospectiva de los síntomas físicos o conductuales (usando diarios) en, al menos, 2 ciclos.
- En la semana previa a la menstruación deben estar presentes  $\geq 5$  síntomas, resolviéndose a los pocos días del inicio de la regla.
- Los síntomas deben interferir con el trabajo, los estudios y las actividades habituales o sociales.
- Los síntomas no deben ser la exacerbación de otro trastorno.

### Criterios DSM-5

Al menos 1 de los siguientes síntomas debe estar presente:

- Labilidad emocional, tristeza repentina.
- Irritabilidad, aumento de los conflictos interpersonales.
- Ansiedad, tensión interna.
- Sensación de desesperanza, tristeza, pensamientos autocríticos.

Además, al menos 1 de los siguientes síntomas debe estar presente, hasta alcanzar un mínimo de 5 síntomas:

- Dificultad para concentrarse.
- Cambios en el apetito, antojos o atracones.
- Pérdida de interés por las actividades cotidianas.

- Letargia, fatiga.
- Sentirse rebasada o fuera de control.
- Tensión mamaria, hinchazón, hipersensibilidad, ganancia de peso, artralgias/mialgias.
- Hipersomnolia o insomnio.

## Mujeres sin menstruación

El diagnóstico de los trastornos premenstruales es un reto en las mujeres con función ovárica normal en ausencia de menstruación.

Son, sobre todo, mujeres sometidas a una histerectomía (conservando los ovarios) o a una ablación endometrial, que resulta en amenorrea en el 35-40% de los casos aproximadamente, y mujeres portadoras de dispositivo intrauterino de levonorgestrel (como anticonceptivo o como tratamiento del sangrado menstrual abundante), en quienes persiste la ovulación en un 75%.

En este caso, la recopilación prospectiva de los síntomas es fundamental, observando un patrón cíclico de los síntomas, que recurre cada 28-35 días, el rango normal para el intervalo intermenstrual.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Tanto el SPM como el TDP se deben diferenciar de la exacerbación premenstrual de otros trastornos, como los siguientes:

- **Trastornos de ansiedad y trastornos del estado de ánimo.** Las mujeres que demandan atención por SPM que presentan síntomas significativos, tanto en la fase lútea como en la fase folicular, es más probable que sufran una depresión mayor, menor o distimia en lugar de un TDP.
- **Transición a la menopausia.** La aparición de síntomas de ansiedad o de alteraciones del estado de ánimo en la década de los 40-50 años de edad es más probable que se deba a síntomas climatéricos que a un SPM de nueva aparición. Los síntomas premenstruales típicamente empiezan a edades más tempranas, alrededor de los 20 años.  
Se estima que cerca de un 20% de las mujeres desarrollan alteraciones del estado de ánimo o ansiedad durante la transición a la menopausia, pero, a diferencia del SPM, que ocurre durante los ciclos ovulatorios, los síntomas menopáusicos comienzan cuando los ciclos empiezan a ser irregulares o anovulatorios.
- **Patología tiroidea.** Tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo son relativamente frecuentes en la población femenina. El hiperparatiroidismo, en particular, puede presentarse con alteraciones del estado de ánimo. Ambos trastornos pueden distinguirse del SPM mediante una correcta anamnesis, exploración y determinación de la hormona estimulante de la tiroides sérica.
- **Abuso de sustancias.** Se han publicado estudios que sugieren que las mujeres con SPM consumen más alcohol que los controles<sup>33</sup>, independientemente de la fase del ciclo. Sin embargo, no se ha podido establecer una relación causal firme entre SPM y alcoholismo.
- **Otras.** Otras muchas enfermedades, como migraña, fibromialgia, colon irritable, etc., pueden exacerbarse justo antes o durante la menstruación. Sin embargo, los síntomas no son tan típicos del SPM, y su frecuencia normalmente no se limita sólo a la fase lútea.

## TRATAMIENTO

Por lo expuesto anteriormente, el mecanismo etiológico del SPM no está del todo claro, por lo que las alternativas terapéuticas que se utilizan no siempre tratan de abordar el origen del problema, sino que, en ocasiones, se limitan al tratamiento de los síntomas. Ésa es la meta del tratamiento: aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida de las mujeres.

Antes de iniciarse, hay que establecer un diagnóstico claro de SPM o TDP. Numerosos abordajes han mostrado eficacia en el tratamiento de estas entidades; entre otros, los cambios en el estilo de vida, la terapia cognitivoconductual y los tratamientos farmacológicos.

## Síntomas leves

Para las mujeres con síntomas leves que no causan alteración en las actividades de la vida diaria o disfunción social, se sugieren modificaciones del estilo de vida, como el ejercicio regular y la implementación de técnicas de relajación o reducción del estrés. Muchas de esas intervenciones no han sido adecuadamente estudiadas mediante ensayos clínicos aleatorizados (ECA), pero parecen ser de utilidad.

### Ejercicio y técnicas de relajación

Ambas opciones son beneficiosas, no sólo en esta entidad, sino en general, y deben recomendarse como base del tratamiento. Como ya hemos comentado, a pesar de no haber sido rigurosamente estudiadas, el ejercicio regular y las técnicas de relajación pueden ayudar a mejorar los síntomas del SPM, sobre todo los síntomas físicos<sup>34-37</sup>.

### Fitoterapia

El sauzgatillo (*Vitex agnus castus*) es una popular hierba medicinal que parece ser una opción efectiva para el tratamiento de los síntomas leves del SPM. Se muestra más efectiva que el placebo para el tratamiento del SPM, mientras que su eficacia para el TDP es más incierta<sup>38</sup>. En una revisión sistemática, se ha mostrado que el sauzgatillo se tolera bien y es más eficaz para algunos síntomas del SPM. También se analizaron dentro de la revisión 2 estudios realizados en mujeres con TDP que comparaban el sauzgatillo con fluoxetina. Ésta fue más efectiva que el sauzgatillo, pero éste también mostró beneficios en 1 de los 2 estudios en paciente con TDP. Hay que remarcar que estos estudios mostraban una gran heterogeneidad en cuanto a criterios de población analizada, definición de SPM, dosificación y valoración de los beneficios del tratamiento. No hay una dosis estandarizada, pero las más comúnmente estudiadas son entre 20 y 40 mg de extracto de sauzgatillo.

Otros tratamientos fitoterápicos, como el aceite de onagra, *Gingko biloba*, cúrcuma, azafrán, palmitoiletanolamida (PEA) y polidatina, entre otros, han sido estudiados como agentes terapéuticos frente al SPM. Es importante evaluar con cuidado la evidencia disponible, ya que las mujeres con SPM presentan una respuesta al placebo del 36-43%<sup>39,40</sup>.

Los ácidos grasos insaturados, como los presentes en el aceite de onagra, han mostrado eficacia en un estudio aleatorizado y mejoran los síntomas premenstruales tanto en la dosis de 1 g como en la de 2 g al día<sup>41</sup>.

En una revisión sistemática realizada sobre 29 ECA, 2 de ellos (n= 499) mostraron evidencias estadísticamente significativas de la eficacia de los suplementos de calcio para el alivio de los síntomas, tanto físicos como psicológicos, del SPM<sup>42</sup>.

Otros estudios han mostrado la potencial eficacia de la cúrcuma<sup>43</sup>, por su potencial efecto antiinflamatorio, y del azafrán (*Crocus sativus* L.)<sup>44</sup> en el alivio de los síntomas del SPM.

La polidatina, un compuesto polifenólico que se encuentra en la cáscara de la uva, se ha evaluado en los últimos años por sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios tanto a nivel sistémico como en enfermedades crónico-degenerativas<sup>45</sup>.

Un estudio en marcha, aleatorizado a doble ciego, muestra resultados similares en el alivio de las cefaleas con PEA frente a ibuprofeno.

## Síntomas moderados-graves

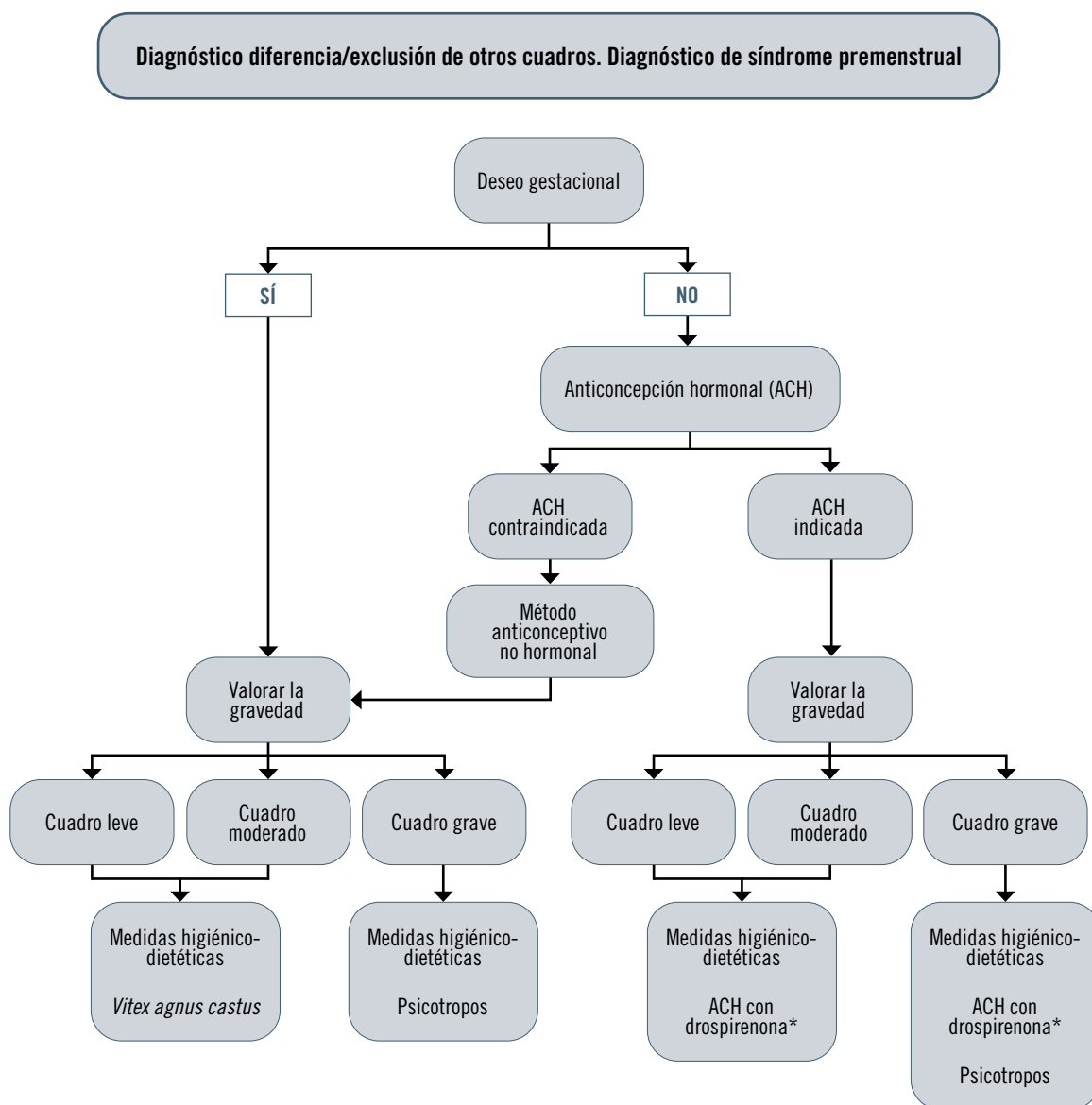
Las mujeres que cumplan criterios de SPM o TDP que incluyan afectación de la esfera social, laboral o económica van a beneficiarse de tratamientos farmacológicos y de terapias cognitivoconductuales.

Las dos principales formas de abordaje farmacológico de los síntomas moderados-graves son:

- Aumentar la transmisión serotoninérgica central. De todas las opciones de tratamiento para el TDP, los ISRS tienen la mayor evidencia de eficacia.
- Suprimir el eje hipotálamo-hipófisis-ovario para abolir los cambios cíclicos de los esteroides ováricos.

Una manera de enfocar el tratamiento es basarlo en el deseo de anticoncepción de la mujer. A aquellas para quienes la anticoncepción no sea una prioridad, se puede recomendar el inicio con ISRS. Si, por el contrario, la anticoncepción es una prioridad importante para la mujer, podemos iniciar el tratamiento con anticonceptivos combinados estrógeno-gestágeno. Habrá mujeres que requieran tanto ISRS como anticonceptivos combinados.

En la figura 2 se propone un algoritmo para el tratamiento del SPM.



**Figura 2.** Algoritmo terapéutico del síndrome premenstrual (SPM).

\*Por su perfil farmacológico ha demostrado mejor efecto en el alivio del SPM que otros gestágenos



### Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Se recomienda la utilización de ISRS en mujeres con síntomas premenstruales que incluyan alteraciones de la esfera psicosocial o laboral que no deseen contracepción hormonal, debido a su probada eficacia y a sus escasos efectos secundarios.

Tanto los ECA como las revisiones sistemáticas que evalúan el uso de ISRS, tanto para el SPM como el TDP, concluyen que son eficaces<sup>46-53</sup>. Habitualmente se inicia el tratamiento con sertralina, citalopram, escitalopram o fluoxetina, ya que son fármacos ampliamente estudiados. Paroxetina también ha mostrado eficacia, pero se ha asociado con un aumento de peso.

Se pueden observar beneficios desde el primer ciclo y, en caso de respuesta subóptima, la dosis se puede incrementar en los ciclos sucesivos. La terapia con ISRS ha mostrado ser más efectiva para los síntomas relacionados con el estado de ánimo que con los síntomas físicos<sup>54</sup>.

Venlafaxina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, también ha mostrado mayor eficacia que el placebo en el tratamiento del TDP<sup>55,56</sup>, pero se prefiere el uso de los ISRS como primera línea debido a que venlafaxina se asocia con síntomas de retirada que pueden ser peores que los de los ISRS.

Hay tres posibles regímenes de uso de los ISRS para el manejo de los síntomas moderados-graves. La elección de uno u otro va a depender tanto de la elección de la paciente como del patrón y la duración de los síntomas. Éstos son:

- **Pauta continua.** Los ISRS han demostrado ser efectivos tanto si se toman en pauta continua como de manera intermitente<sup>57</sup>. Se prefiere esta última pauta ante la presencia de síntomas leves fuera de la fase premenstrual o porque la mujer la elija por su comodidad. En las mujeres que presenten síntomas físicos graves, los regímenes continuos parecen ser más eficaces que los regímenes intermitentes<sup>53</sup>.
- **Fase lútea.** Muchas mujeres prefieren la fase lútea, que se inicia todos los ciclos en su día 14. Típicamente el tratamiento se interrumpe con el inicio de la menstruación, pero puede prolongarse unos días en mujeres con historia de síntomas persistentes durante la regla. Entre sus beneficios cabe mencionar que es más barato y que presenta menores efectos secundarios. En las mujeres que eligen esta pauta de tratamiento, es importante asegurarse de que no padezcan síntomas durante la fase folicular, pues de este modo quedarán infratratadas.
- **Inicio con la aparición de los síntomas.** La terapia intermitente iniciada con la aparición de los síntomas también ha mostrado ser más eficaz que el placebo<sup>58</sup>.

### Dosis

En general, las dosis utilizadas para el tratamiento del TDP son las empleadas en el tratamiento de la depresión. Para mejorar la tolerancia, se recomienda iniciar la terapia con la menor dosis efectiva; por ejemplo: fluoxetina 10 mg, sertralina 25 mg (o incluso 12,5 mg), citalopram 10 mg, escitalopram 5-10 mg. Las dosis eficaces más comúnmente recomendadas son: citalopram 20-30 mg (máx. 40 mg), escitalopram 10-20 mg (máx. 20 mg), fluoxetina 20 mg (máx. 30 mg), paroxetina 20-30 mg (máx. 40 mg) y sertralina 50-150 mg (máx. 200 mg).

### Efectos secundarios

- **Comunes.** Los efectos secundarios de los ISRS son dependientes de la dosis, ocurren en aproximadamente el 15% de las pacientes y son la principal causa de abandono terapéutico. Incluyen náuseas, dolor de cabeza, insomnio y disminución de la libido<sup>53</sup>. Las náuseas, el efecto secundario más frecuente, habitualmente se resuelven al cuarto o quinto día, y no suelen recurrir si se establece la pauta intermitente (fase lútea). Para minimizar estos efectos secundarios, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas y aumentarlas si fuera necesario.
- **Esfera sexual.** El efecto secundario más problemático de los ISRS es la disfunción sexual, que incluye la disminución del apetito sexual, el retraso en el orgasmo y la anorgasmia. Reducir la dosis probablemente no resolverá el problema, pero las pautas intermitentes pueden mejorarlo. Las mujeres deben ser conscientes de estos efectos secundarios antes de iniciar el tratamiento, así como de que la función sexual se recupera al suspenderlo.

- **Síntomas de retirada.** La toma diaria (no la intermitente) de sertralina, paroxetina y venlafaxina durante varios meses, seguida de una suspensión repentina, puede conllevar la aparición de síntomas de retirada, como mareos y acúfenos. Estos síntomas son más frecuentes con venlafaxina, fármaco no recomendado como primera opción.

### Respuesta al tratamiento

Alrededor de un 60-70% de las mujeres sintomáticas responden al tratamiento con ISRS, pero un 30-40% no. No se han descrito factores predictores de una buena respuesta a ISRS en mujeres con TDP.

Se espera que el beneficio aparezca ya a partir del primer ciclo de tratamiento. Si esta respuesta no es la adecuada, la dosis se puede incrementar en los ciclos sucesivos. Sin embargo, no podemos hablar de falta de respuesta al tratamiento hasta que hayan transcurrido varios ciclos menstruales tras su inicio. Cabe recordar que el tratamiento con ISRS ha demostrado ser más eficaz para reducir los síntomas relacionados con el estado de ánimo que los síntomas somáticos.

Algunas mujeres que no responden o no toleran un ISRS pueden mostrar eficacia o tolerar mejor un ISRS diferente. Incluso en el caso de fracasar un segundo, hay grupos que proponen probar hasta un tercer ISRS antes de pasar a una terapia de segunda línea. Además, las mujeres que no responden completamente a una terapia secuencial en la fase lútea pueden beneficiarse de una pauta continua, y viceversa.

### Duración del tratamiento

La duración óptima del tratamiento es desconocida. Hay autores que, tras completar 1 año de tratamiento continuo, recomiendan cambiar la pauta de tratamiento a intermitente. En el caso de que la paciente ya siguiere una pauta intermitente, se optará por su retirada<sup>59</sup>. La reaparición de los síntomas es un criterio para reiniciar el tratamiento. Las mujeres con síntomas recurrentes suelen requerir tratamiento hasta que se quedan embarazadas o completan la transición a la menopausia.

### Anticonceptivos combinados estrógeno-gestágeno

Se recomienda el tratamiento con anticonceptivos combinados hormonales (ACH) en las mujeres con síntomas moderados-graves que están interesadas en la anticoncepción hormonal. Es la vía más sencilla de inhibir el eje hipotálamo-hipófisis-ovario y la ovulación. Entre ellos, para el tratamiento del SPM se prefieren los preparados monofásicos, ya que los bifásicos podrían empeorar los síntomas relacionados con el estado de ánimo.

Los anticonceptivos que contienen drospirenona (en especial los administrados en pauta 24 + 4) se han mostrado efectivos en el tratamiento del SPM<sup>60</sup>. Se suele iniciar con 3 mg de drospirenona/0,02 mg de etinilestradiol (EE) y, si los síntomas persisten o aparece un *spotting* persistente de más de 3 meses, se opta por aumentar la dosis a 3 mg de drospirenona/0,03 mg de EE. Si los síntomas no desaparecen con esa mayor dosis estrogénica, otra de las opciones para tener en cuenta es la administración de estos preparados en pauta continua, aunque la evidencia en la que se sustenta esta recomendación es limitada<sup>61-63</sup>.

En este punto hay que recordar que se debe monitorizar a las pacientes con TDP que inician tratamientos con anticonceptivos hormonales, ya que pueden experimentar un empeoramiento de su estado de ánimo. Si el alivio de los síntomas con la toma de anticonceptivos es incompleto, estamos en disposición de añadir además un ISRS.

### Terapia cognitivoconductual

La terapia cognitivoconductual puede aportar beneficios en las mujeres con TDP. En un metaanálisis de 3 ECA se observó una reducción en los síntomas de ansiedad y depresión con respecto a otros tratamientos<sup>64</sup>. Otros estudios, además, comunicaron una reducción de la intensidad de los síntomas y de su impacto en la vida diaria<sup>65,66</sup>. Añadir la terapia cognitivoconductual puede ser beneficioso en pacientes con una respuesta subóptima a los tratamientos farmacológicos.

### Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina

En mujeres con síntomas graves que no responden o no toleran los ISRS o los ACH, se puede valorar el tratamiento con agonistas de la GnRH combinados con terapia hormonal sustitutiva (THS), en bajas dosis, como siguiente paso. Sin embargo, no deberemos pensar en esta opción hasta que la paciente haya probado varios ISRS y ACH con una pauta de descanso acortada (24 + 4) o pauta continua.

Los agonistas de la GnRH se han demostrado eficaces cuando se utilizan de manera aislada<sup>67-69</sup>, pero no deben administrarse sin complementarlos con THS para evitar los síntomas menopáusicos, especialmente los sofocos, y las complicaciones derivadas de los estados de hipoestronismo, como la pérdida de la densidad mineral ósea. Ésta ha de darse en pauta continua, ya que un régimen intermitente podría reproducir el SPM.

### Acupuntura

Los datos de eficacia de la acupuntura para el tratamiento del SPM son limitados. Sin embargo, una revisión sistemática de 3 estudios sobre la eficacia de la acupuntura frente a la acupuntura «simulada o placebo» sugiere que mejora tanto los síntomas físicos como los psíquicos<sup>70</sup>.

Por otro lado, no se dispone de ECA que comparen la acupuntura con terapias estándares, por lo que actualmente no se dispone de evidencia para recomendar su uso sistemático.

### Cirugía

Debido a que los tratamientos médicos son eficaces habitualmente para el SPM/TDP, la cirugía (ooforectomía bilateral) se considera la última opción terapéutica.

Las mujeres subsidiarias de tratamiento quirúrgico deberán cumplir los siguientes criterios:

- Diagnóstico de TDP tras la recopilación prospectiva de síntomas realizada.
- La terapia con análogos de la GnRH debe ser la única efectiva y, además, durante un periodo mayor de 6 meses.
- Se ha probado la tolerancia a la THS durante el tratamiento con análogos de la GnRH.
- Deseo genésico cumplido.
- Deseo de la paciente.

### Alprazolam

Las benzodiazepinas, en particular alprazolam, se han utilizado en el pasado como tratamiento complementario para mujeres con TDP. Sin embargo, la ISPMD no recomienda el uso de alprazolam para el tratamiento del TDP<sup>71</sup>. A pesar de mostrar beneficios cuando se compara con placebo<sup>72</sup>, el riesgo de un mal uso potencial sobrepasa los beneficios.

## CONCLUSIONES

- El SPM se caracteriza por la presencia de síntomas, tanto físicos como psíquicos, que ocurren repetidamente en la segunda fase del ciclo (fase lútea) y que interfieren con la calidad de vida de la mujer. El TDP es una forma grave de SPM en que predominan los síntomas del estado de ánimo.
- El SPM clínicamente significativo afecta al 3-8% de las mujeres, mientras que el TDP afecta al 2% de las mujeres de este grupo.
- La irritabilidad es el síntoma del estado de ánimo más frecuente en el SPM. Los síntomas físicos más frecuentes son la hinchazón abdominal y la sensación de fatiga.
- Si la historia de la paciente es consistente con un SPM o un TDP y no hay evidencia de otras patologías médicas que las justifiquen, la paciente debe hacer un registro prospectivo de los síntomas durante, al menos, 2 meses.
- Para las mujeres con síntomas leves que no causen distrés (estrés negativo) o disfunción de la esfera socioeconómica, se recomienda iniciar un tratamiento fitoterapéutico y cambios en el estilo de vida, como el ejercicio regular y las técnicas de reducción del estrés.

- Los ISRS se posicionan como la primera opción de tratamiento en las mujeres con síntomas moderados o graves que no deseen anticoncepción.
- Si la mujer desea anticoncepción, se iniciará el tratamiento con ACH en lugar de ISRS. Si el control de los síntomas es insuficiente, podrá añadirse un ISRS. Además, se recomienda el uso de anticonceptivos combinados en las mujeres que no responden o no toleran los ISRS.
- En las mujeres que no responden tanto a los ISRS como a los ACH, se puede probar un tratamiento con análogos de la GnRH + THS.

## Bibliografía

1. Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet*. 2008; 371: 1.200-1.210.
2. Yonkers KA, Casper RF. Clinical manifestations and diagnosis of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. Waltham: UpToDate Inc. [consultado el 9 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
3. Raja SN, Feehan M, Stanton WR, McGee R. Prevalence and correlates of the premenstrual syndrome in adolescence. *J Am Acad Adolesc Psychiatry*. 1992; 31: 783-789.
4. Monagle L, Dan A, Krogh V, Jossa F, Farinara E, Trevisan M. Perimenstrual symptom prevalence rates: an Italian-American comparison. *Am J Epidemiol*. 1993; 138: 1.070-1.081.
5. Rupani NP, Lema VM. Premenstrual tension among nurses in Nairobi, Kenya. *East Afr Med J*. 199; 70: 310-313.
6. Sveinsdóttir H, Marteinsdóttir G. Retrospective assessment of premenstrual changes in Icelandic women. *Health Care Women Int*. 1991; 12: 303-315.
7. Dennerstein L, Lehert P, Heinemann K. Epidemiology of premenstrual symptoms and disorders. *Menopause Int*. 2012; 18: 48-51.
8. Choi D, Lee DY, Lehert P, Lee IS, Kim SH, Dennerstein L. The impact of premenstrual symptoms on activities of daily life in Korean women. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2010; 31: 10-15.
9. Yonkers KA, Casper RF. Epidemiology and pathogenesis of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. Waltham: UpToDate Inc. [consultado el 9 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
10. Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N Engl J Med*. 1998; 338: 209-216.
11. Schmidt PJ, Martínez PE, Nieman LK, Koziol DE, Thompson KD, Schenkel L, et al. Premenstrual dysphoric disorder symptoms following ovarian suppression: triggered by change in ovarian steroid levels but not continuous stable levels. *Am J Psychiatry*. 2017; 174: 980-989.
12. Andersch B, Abrahamsson L, Wendestam C, Ohman R, Hahn L. Hormone profile in premenstrual tension: effects of bromocriptine and diuretics. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1979; 11: 657-664.
13. Taylor JW. Plasma progesterone, oestradiol 17 beta and premenstrual symptoms. *Acta Psychiatr Scand*. 1979; 60: 76-86.
14. Rapkin AJ, Edelmuth E, Chang LC, Reading AE, McGuire MT, Su TP. Whole-blood serotonin in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol*. 1987; 70: 533-537.
15. Taylor DL, Mathew RJ, Ho BT, Weinman ML. Serotonin levels and platelet uptake during premenstrual tension. *Neuropsychobiology*. 1984; 12: 16-18.
16. Ashby CR Jr, Carr LA, Cook CL, Steptoe MM, Franks DD. Alteration of platelet serotonergic mechanisms and monoamine oxidase activity in premenstrual syndrome. *Biol Psychiatry*. 1988; 24: 225-233.
17. Steege JF, Stout AL, Knight DL, Nemeroff CB. Reduced platelet tritium-labeled imipramine binding sites in women with premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 167: 168-172.
18. Rojansky N, Halbreich U, Zander K, Barkai A, Goldstein S. Imipramine receptor binding and serotonin uptake in platelets of women with premenstrual changes. *Gynecol Obstet Invest*. 1991; 31: 146-152.
19. Eriksson E, Alling C, Andersch B, Andersson K, Berggren U. Cerebrospinal fluid levels of monoamine metabolites. A preliminary study of their relation to menstrual cycle phase, sex steroids, and pituitary hormones in healthy women and in women with premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology*. 1994; 11: 201-213.
20. Brzezinski AA, Wurtman JJ, Wurtman RJ, Gleason R, Greenfield J, Nader T. d-Fenfluramine suppresses the increased calorie and carbohydrate intakes and improves the mood of women with premenstrual depression. *Obstet Gynecol*. 1990; 76: 296-301.
21. Menkes DB, Coates DC, Fawcett JP. Acute tryptophan depletion aggravates premenstrual syndrome. *J Affect Disord*. 1994; 32: 37-44.
22. Miller A, Vo H, Huo L, Roca C, Schmidt PJ, Rubinow DR. Estrogen receptor alpha (ESR-1) associations with psychological traits in women with PMDD and controls. *J Psychiatr Res*. 2010; 44: 788-794.
23. Huo L, Straub RE, Roca C, Schmidt PJ, Shi K, Vakkalanka R, et al. Risk for premenstrual dysphoric disorder is associated with genetic variation in ESR1, the estrogen receptor alpha gene. *Biol Psychiatry*. 2007; 62: 925-933.
24. Pakhareno L. Effect of estrogen receptor gene ESR1 polymorphism on development of premenstrual syndrome. *Georgian Med News*. 2014; 235: 37-41.
25. Cohen LS, Soares CN, Otto MW, Sweeney BH, Liberman RF, Harlow BL. Prevalence and predictors of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) in older premenopausal women. The Harvard Study of Moods and Cycles. *J Affect Disord*. 2002; 70: 125-132.
26. Perkonig A, Yonkers KA, Pfister H, Lieb R, Wittchen HU. Risk factors for premenstrual dysphoric disorder in a community sample of young women: the role of traumatic events and posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65: 1.314-1.322.
27. O'Brien PM, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, Epperson CN, et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMDD Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health*. 2011; 14: 13-21.

28. Borenstein JE, Dean BB, Leifke E, Korner P, Yonkers KA. Differences in symptom scores and health outcomes in premenstrual syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2007; 16: 1.139-1.144.
29. Heinemann LA, Do Minh T, Filonenko A, Uhl-Hochgräber K. Explorative evaluation of the impact of premenstrual disorder on daily functioning and quality of life. *Patient*. 2010; 3: 125-132.
30. Pilver CE, Libby DJ, Hoff RA. Premenstrual dysphoric disorder as a correlate of suicidal ideation, plans, and attempts among a nationally representative sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013; 48: 437-446.
31. Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. *Arch Womens Ment Health*. 2006; 9: 41-49.
32. ACOG. ACOG practice bulletin: premenstrual syndrome. *Int J Gynecol Obstet*. 2001; 73: 183-191.
33. Tobin MB, Schmidt PJ, Rubinow DR. Reported alcohol use in women with premenstrual syndrome. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 1.503-1.504.
34. Steege JF, Blumenthal JA. The effects of aerobic exercise on premenstrual symptoms in middle-aged women: a preliminary study. *J Psychosom Res*. 1993; 37: 127-133.
35. Aganoff JA, Boyle GJ. Aerobic exercise, mood states and menstrual cycle symptoms. *J Psychosom Res*. 1994; 38: 183-192.
36. Goodale IL, Domar AD, Benson H. Alleviation of premenstrual syndrome symptoms with the relaxation response. *Obstet Gynecol*. 1990; 75: 649-655.
37. Mohebbi Dehnavi Z, Jafarnejad F, Sadeghi Goghary S. The effect of 8 weeks aerobic exercise on severity of physical symptoms of premenstrual syndrome: a clinical trial study. *BMC Womens Health*. 2018; 18: 80.
38. Van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med*. 2013; 79: 562-575.
39. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol*. 2005; 106: 492-501.
40. Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, Pearlstein T, Brown C, Parsey K, et al.; PMS/PMDD Research Group. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gen Based Med*. 2001; 10: 561-569.
41. Rocha Filho EA, Lima JC, Pinho Neto JS, Montarroyos U. Essential fatty acids for premenstrual syndrome and their effect on prolactin and total cholesterol levels: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Reprod Health*. 2011; 8: 2.
42. Whelan AM, Jurgens TM, Naylor H. Herbs, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review. *Can J Clin Pharmacol*. 2009; 16(3): e407-429.
43. Khayat S, Fanaei H, Kheirkhah M, Moghadam ZB, Kasaeian A, Javadimehr M. Curcumin attenuates severity of premenstrual syndrome symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Complement Ther Med*. 2015; 23: 318-324.
44. Agha-Hosseini M, Kashani L, Aleyaseen A, Ghoreishi A, Rahmanpour H, Zarrinara AR, et al. Crocus sativus L. (saffron) in the treatment of premenstrual syndrome: a double-blind, randomised and placebo-controlled trial. *BJOG*. 2008; 115: 515-519.
45. Oliviero F, Lisa A, Scanu A, Spinella P, Ravagnan G, López-Reyes A, et al. El papel antioxidante de la polidatina en un modelo *in vitro* de gota. *Investigación en Discapacidad*. 2017; 6(1): 12-16.
46. Stone AB, Pearlstein TB, Brown WA. Fluoxetine in the treatment of premenstrual syndrome. *Psychopharmacol Bull*. 1990; 26: 331-335.
47. Stone AB, Pearlstein TB, Brown WA. Fluoxetine in the treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry*. 1991; 52: 290-293.
48. Wood SH, Mortola JF, Chan YF, Moossazadeh F, Yen SS. Treatment of premenstrual syndrome with fluoxetine: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Obstet Gynecol*. 1992; 80: 339-344.
49. Steiner M, Steinberg S, Stewart D, Carter D, Berger C, Reid R, et al. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. Canadian Fluoxetine/Premenstrual Dysphoria Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 332: 1.529-1.534.
50. Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E, Brown C, Endicott J, Frank 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.
51. Eriksson E, Ekman A, Sinclair S, Sörvik K, Ysander C, Mattson UB, et al. Escitalopram administered in the luteal phase exerts a marked and dose-dependent effect in premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28: 195-202.
52. Shah NR, Jones JB, Aperi J, Shemtov R, Karne A, Borenstein J. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2008; 111: 1.175-1.182.
53. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013(6): CD001396.
54. Nevatte T, O'Brien PM, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, et al.; Consensus Group of the International Society for Premenstrual Disorders. ISPMDD consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health*. 2013; 16: 279-291.
55. Freeman EW, Rickels K, Yonkers KA, Kunz NR, McPherson M, Upton GV. Venlafaxine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol*. 2001; 98: 737-744.
56. Cohen LS, Soares CN, Lyster A, Cassano P, Brandes M, Leblanc GA. Efficacy and tolerability of premenstrual use of venlafaxine (flexible dose) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24: 540-543.
57. Freeman EW, Rickels K, Sondheim SJ, Polansky M. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56: 932-939.
58. Yonkers KA, Holthausen GA, Poschman K, Howell HB. Symptom-onset treatment for women with premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26: 198-202.
59. Casper RF, Yonkers KA. Treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. Waltham: UpToDate Inc. [consultado el 10 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>

60. 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.
61. Freeman EW, Halbreich U, Grubb GS, Rapkin AJ, Skouby SO, Smith L, et al. An overview of four studies of a continuous oral contraceptive (levonorgestrel 90 mcg/ethinyl estradiol 20 mcg) on premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome. *Contraception*. 2012; 85: 437-445.
62. Eisenlohr-Moul TA, Girdler SS, Johnson JL, Schmidt PJ, Rubinow DR. Treatment of premenstrual dysphoria with continuous versus intermittent dosing of oral contraceptives: results of a three-arm randomized controlled trial. *Depress Anxiety*. 2017; 34: 908-917.
63. Halbreich U, Freeman EW, Rapkin AJ, Cohen LS, Grubb GS, Bergeron R, et al. Continuous oral levonorgestrel/ethinyl estradiol for treating premenstrual dysphoric disorder. *Contraception*. 2012; 85: 19-27.
64. Busse JW, Montori VM, Krasnik C, Patelis-Siotis I, Guyatt GH. Psychological intervention for premenstrual syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychother Psychosom*. 2009; 78: 6-15.
65. Weise C, Kaiser G, Janda C, Kues JN, Andersson G, Strahler J, et al. Internet-based cognitive-behavioural intervention for women with premenstrual dysphoric disorder: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom*. 2019; 88: 16-29.
66. Ussher JM, Perz J. Evaluation of the relative efficacy of a couple cognitive-behaviour therapy (CBT) for premenstrual disorders (PMDs), in comparison to one-to-one CBT and a wait list control: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017; 12(4): e0175068.
67. Muse K. The premenstrual syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1991; 3: 865-869.
68. Freeman EW, Sondheimer SJ, Rickels K. Gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of premenstrual symptoms with and without ongoing dysphoria: a controlled study. *Psychopharmacol Bull*. 1997; 33: 303-309.
69. Brown CS, Ling FW, Andersen RN, Farmer RG, Arheart KL. Efficacy of depot leuprolide in premenstrual syndrome: effect of symptom severity and type in a controlled trial. *Obstet Gynecol*. 1994; 84: 779-786.
70. Armour M, Ee CC, Hao J, Wilson TM, Yao SS, Smith CA. Acupuncture and acupressure for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 8(8): CD005290.
71. Ismaili E, Walsh S, O'Brien PMS, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, et al.; Consensus Group of the International Society for Premenstrual Disorders. Fourth consensus of the International Society for Premenstrual Disorders (ISPMDD): auditable standards for diagnosis and management of premenstrual disorder. *Arch Womens Ment Health*. 2016; 19: 953-958.
72. 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: 51-57.