



Avances en el manejo del Trastorno Disfórico Premenstrual

Guzmán-Castellanos Jesús Fernando¹, Zamanillo-Tanús Juan Pablo¹, Medina-Barragán Sergio Enrique¹, Zambrano-Pelayo Assurian Mariett², Cedeño-Meza Erendira Aracelis²

¹ Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Guadalajara, Jalisco, México

² Médico Residente de cuarto año, Hospital San Juan de Dios, Zapopan, Jalisco, México

* Autor correspondiente: A01634699@tec.mx; Av. Gral. Ramón Corona No. 2565, Colonia San Juan de Ocotán, CP 45019, Zapopan, Jalisco, México

Palabras clave: fase luteínica, terapias complementarias, trastorno disfórico premenstrual

Resumen

El Trastorno Disfórico Premenstrual (TDPM) incluye una constelación de síntomas físicos, cognitivos y/o afectivos que aparecen en la fase luteínica del ciclo menstrual y remite con la menstruación. Las etiología se desconoce en su mayoría pero las teorías más aceptadas se relacionan con la respuesta alterada del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, la hiposensibilidad de los receptores GABA-a a alopregnanolona y el desequilibrio en la serotonina, sistema inmune, calcio y del ciclo circadiano. Las manifestaciones son lo suficientemente severas para interferir con las actividades de la vida diaria. El tratamiento de primera línea incluye a los cambios en el estilo de vida, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), anticonceptivos hormonales combinados y las benzodiazepinas. Esta revisión narrativa de la literatura expone las terapias complementarias no farmacológicas con mayor evidencia cómo el ejercicio, la terapia cognitivo conductual, la suplementación de vitaminas y minerales, las técnicas de relajación, los fitofármacos, además de las terapias farmacológicas más novedosas.

Abstract

The Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD) encompasses a constellation of physical, cognitive, and/or affective symptoms that appear during the luteal phase of the menstrual cycle and remit with menstruation. Its etiology is largely unknown, but the most accepted theories are associated with the altered response of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, the GABA-a receptor hyposensitivity to allopregnanolone, and the imbalance in serotonin, immune system, calcium, and the circadian cycle. The manifestations are severe enough to interfere with daily life activities. First-line treatment includes lifestyle changes, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), combined hormonal contraceptives, and benzodiazepines. This narrative literature review outlines non-pharmacological complementary therapies with substantial evidence such as exercise, cognitive-behavioral therapy, vitamin and mineral supplementation, relaxation techniques, phytopharmaceuticals, as well as the most recent pharmacological therapies.

Key words: complementary therapies, luteal phase, premenstrual dysphoric disorder

Cita: Guzmán-Castellanos, et al. Avances en el manejo del Trastorno Disfórico Premenstrual. *AEBMedicine*, 1(2), 12-24.

Recibido: 14/12/2023

Revisado: 22/12/2023

Aceptado: 26/12/2023

Publicado: 29/12/2023



Copyright: © 2023 por AEBMedicine. Aplican los términos y condiciones de la licencia "Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND)" (<https://creativecommons.org/licenses/>).

Nivel de evidencia: revisión narrativa de la literatura.

DOI: 10.59706/aebmedicine.v1i2.8665

Definición

El Trastorno Disfórico Premenstrual (TDPM) es un trastorno caracterizado por la presencia de síntomas emocionales, físicos y conductuales, los cuales son significativos y específicos, que ocurren de manera recurrente durante la fase lútea del ciclo menstrual, usualmente en la semana previa a la menstruación. Estos síntomas incluyen, pero no se limitan a, fluctuaciones pronunciadas en el estado de ánimo, irritabilidad, ansiedad, fatiga, alteraciones cognitivas (ej. olvidos frecuentes, falla en la memoria de trabajo, entre otras) y síntomas físicos como mastalgia. La severidad de estos síntomas afecta de manera sustancial la funcionalidad diaria de la persona (Itriyeva, 2022). Se relaciona directamente con el Síndrome Premenstrual (SPM), el cual puede presentar sintomatología muy similar al TDPM pero que no se asocia a afectación sustancial de la realización de actividades diarias, es por eso que el TDPM se considera dentro de la forma más severa del SPM, ya que incapacita a la persona que lo padece de una manera que no lo hace el SPM. (Tiranini & Nappi, 2022).

El TDPM es un trastorno cuya medición y estadificación comenzó hace unos años, posterior a su inclusión en el DSM-5. Este paso representó un antes y un después en su diagnóstico, ya que trajo consigo criterios diagnósticos que permiten abordar el trastorno de una manera más integral (Halbreich et al., 2003).

Epidemiología

Inicialmente, se realizaron estudios retrospectivos de malestares premenstruales en grandes grupos poblacionales de países occidentales, donde se sugirió que 2-10% de las mujeres en edad fértil reportaron al menos un síntoma premenstrual y quejas premenstruales graves que cumplen con los criterios de TDPM (Halbreich et al., 2003).

Se hizo un abordaje similar en tres ciudades del continente asiático (Hong Kong, Pakistán y Tailandia), donde se realizó una investigación transversal en 1202 mujeres en la que cerca del 90% de la población en estudio reportó al menos un síntoma premenstrual cíclico y entre el 2 y 3% presentó síntomas que cumplían con los criterios de TDPM (Dennerstein et al., 2010). Previa a la inclusión del TDPM en el DSM-5 ya se habían realizado estudios utilizando los criterios de la Asociación Americana de Psiquiatría (AAP) en el DSM-4. Uno de estos fue realizado por Yonkers KA, O'Brien PM, y Eriksson E en 2008, en el que se señaló que 12.6-31% de mujeres en edad fértil presentaron SPM severo, mientras que 5-8% cumplieron con los criterios señalados por este manual (Rapkin & Mikacich, 2013). Gracias a su integración al DSM-5, se ha podido evaluar su presentación por medio de criterios de inclusión más estrictos. Esto se demuestra en el trabajo de Hartlage, et al. en 2012 en el que se encontró una prevalencia prospectiva de 2-5%, siendo este un valor menor al encontrado en estudios previos pero que puede reflejar un resultado más fiable por los criterios utilizados (Nevatte et al., 2013).

Bases biológicas del Trastorno Disfórico Premenstrual

Se identifican distintas teorías que buscan explicar la heterogénea fisiopatología de este trastorno. Dentro de las teorías más reconocidas y fundamentadas se encuentran: la respuesta alterada a las fluctuaciones normales del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, la sensibilidad disminuida por parte de los receptores GABA-a hacia alopregnanolona y las alteraciones en la función del sistema de la serotonina, del sistema inmune, de la homeostasis del calcio y del ciclo circadiano (Lanza di Scalea & Pearlstein, 2019).

Schmidt abordó la relación que existe entre los niveles de las hormonas sexuales y los síntomas clínicos característicos de este trastorno, por medio de la administración de leuprolida (un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina) a mujeres diagnosticadas previamente con y sin síndrome premenstrual. Esta acción tenía como objetivo suprimir la función ovárica. Una vez logrado esto, se administró de manera aleatoria 17-beta estradiol o progesterona. Se evidenció que las mujeres con SPM experimentaron la reaparición de sus síntomas afectivos, como la alteración del estado de ánimo y síntomas de ansiedad. Este estudio explica la relación que existe entre la sintomatología del TDPM y la respuesta anormal a niveles de hormonas sexuales (Eter et al., 1998).

Así mismo, se ha propuesto una nueva vertiente que explica este trastorno centrada en el neuroesteroide alopregnanolona y su efecto en el sistema de ácido gamma-aminobutírico (GABA). Esta última se forma predominantemente en el sistema nervioso central (SNC) por acción de las enzimas glutamato descarboxilasa 65 (GAD65) o GAD67, que convierten el glutamato en GABA. La misma tiene su señalización celular a través de receptores acoplados a proteínas que son capaces de abrir canales de cloro (GABA-a) o activar proteínas G (GABA-b). Ambas acciones conllevan a una hiperpolarización de la membrana celular; efecto que le confiere ser el principal neurotransmisor inhibitorio en el SNC (Sears & Hewett, 2021). Ahora bien, la alopregnanolona es un metabolito de la progesterona implicado en los trastornos del estado de ánimo. Representa un fuerte modulador positivo del receptor GABA-a, actuando en un sitio distinto al receptor de los barbitúricos, las benzodiazepinas y el alcohol. En mujeres con TDPM se ha encontrado una disminución de la sensibilidad del receptor GABA-a a la alopregnanolona (Lanza di Scalea & Pearlstein, 2019). El estrés físico y psicológico en las mujeres con TDPM, tiene un origen fisiopatológico en la incapacidad del eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal para lograr la homeostasis posterior al estrés neurobiológico debido a la disminución de sensibilidad a la alopregnanolona por los receptores GABA-a (Crowley & Girdler, 2014)

Características clínicas

El TDPM se asocia con los trastornos de depresión y ansiedad, mismos que pueden presentarse de manera concomitante con el TDPM o haberse presentado con anterioridad. Wittchen, et al. realizaron un estudio prospectivo longitudinal a lo largo de dos años en adolescentes y adultos jóvenes con el objetivo de comprobar la tasa de comorbilidades en pacientes con TDPM y otros trastornos psiquiátricos. Se encontró que la principal comorbilidad asociada fue el trastorno de ansiedad, presente en el 47.4%, con un enfoque en la fobia social y fobia simple, particularmente a lesiones sanguíneas y de tipo situacional, seguido de trastornos del estado de ánimo en el 29.8% de las pacientes (Wittchen et al., 2002).

Cabe resaltar lo amplia que es la clínica del TDPM, ya que involucra aspectos físicos, afectivos, cognitivos y conductuales. Dentro de las manifestaciones físicas destaca la distensión abdominal, mastalgia, fatiga y el aumento del apetito con preferencia por cierto grupo de alimentos, siendo las primeras dos las más características. Se identifica la irritabilidad, cambios en el estado de ánimo, síntomas de ansiedad y de depresión como los principales cambios en el aspecto afectivo y el retraimiento social. Así mismo, se asocian ciertas alteraciones en las funciones cognitivas, se presenta una distorsión en la planificación y autocontrol, aspectos pertenecientes a las funciones ejecutivas, además de un deterioro de la atención. Finalmente, en el ámbito conductual, se presentan comúnmente problemas de relación y el aumento de las discusiones (Rapkin & Mikacich, 2013).

Este ambiente de desregulación hormonal, sumado a las alteraciones en GABA y serotonina las hacen vulnerables a conductas que implican un riesgo suicida. La tasa del intento suicida es más alta en mujeres con TDPM (30.8%) que en controles (5%) (Yan et al., 2021). Baca et al. sustentan este dato demostrando que el 54% de mujeres con TDPM presentan mayores tasas de intentos suicidas que los controles (6%). Se encontró que las pacientes que experimentaron ideación suicida tienen una menor cantidad de serotonina y una menor reabsorción de serotonina en plaquetas que las mujeres que no lo presentan. Es importante señalar que a pesar de que la evidencia sugiere la relación entre el TDPM y, aumento del riesgo en la ideación, planeación e intento suicida, hacen falta más investigaciones para esclarecer la fisiopatología detrás del padecimiento y su epidemiología (Yan et al., 2021).

Diagnóstico

Para poder determinar que el padecimiento en cuestión se pueda relacionar con un trastorno premenstrual, es necesario diferenciarlo de otros padecimientos que afecten la salud mental de la paciente o afecten directamente el sistema neurológico y/o reproductivo, como migraña, anemia, endometriosis e hipotiroidismo, mismos que pueden causar síntomas similares a los presentes en el TDPM. Esto se debe realizar por medio del interrogatorio dirigido de la temporalidad en la que se desarrollan estos síntomas. Es indispensable que la sintomatología se desarrolle durante la fase lútea de su ciclo menstrual con una remisión después de la menstruación y durante la fase folicular. Para demostrar la cronicidad del trastorno, se necesita comprobar la presencia de la sintomatología en la mayoría de los ciclos menstruales en el año

previo y que este causara una alteración funcional. Así mismo, se requiere que los síntomas estén ocasionando una alteración del funcionamiento psicosocial del individuo (Hofmeister & Bodden, 2016). Los criterios para el diagnóstico según el manual DSM-5 se exponen en el Cuadro 1 (American Psychiatric Association, 2013).

Cuadro 1. Criterios para el diagnóstico del Trastorno Disfórico Premenstrual según DSM-V.
A. En la mayoría de los ciclos menstruales deben estar presentes al menos 5 síntomas en la semana previa a la menstruación . Estos deben mejorar en los siguientes días después de la menstruación y estar ausentes a partir del séptimo día después de la misma.
B. Uno (o más) de los siguientes síntomas deben estar presentes:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Labilidad emocional marcada (ej. cambios en el estado de ánimo). 2. Irritabilidad marcada, enojo o aumento de los conflictos interpersonales. 3. Estado de ánimo depresivo, sensación de desesperanza o minusvalía. 4. Ansiedad, tensión o impulsividad marcada.
C. Uno (o más) de los siguientes síntomas deben agregarse para alcanzar el total de 5 síntomas cuando se combinan con los síntomas enlistados en el criterio B.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Disminución del interés en las actividades diarias (ej. trabajo, escuela, entre otros). 2. Dificultad subjetiva para concentrarse. 3. Letargo, fatigabilidad o falta de energía marcada. 4. Cambio en el apetito marcado incluyendo atracones de comida específica. 5. Hipersomnia o insomnio. 6. Sensación de perder el control sobre las situaciones. 7. Síntomas físicos como hipersensibilidad mamaria, artralgias o mialgias, sensación de distensión abdominal o ganancia de peso.
D. Los síntomas están asociados con un distrés clínicamente significativo o interferencia con el trabajo, escuela o actividades sociales usuales.
E. El desequilibrio no se debe a una exacerbación de los síntomas de otro trastorno como el trastorno depresivo mayor, pánico, distimia o un trastorno de la personalidad.
F. El criterio A debe confirmarse con una ponderación diaria prospectiva durante al menos 2 ciclos sintomáticos.
G. Los síntomas no son atribuibles al efecto fisiológico directo de alguna sustancia u otra condición médica (ej. hipotiroidismo).

Para su abordaje y seguimiento, es necesario hacer uso de herramientas de registro como la Calificación Diaria de la Gravedad de los Problemas (DRSP, por sus siglas en inglés), la Escala de Calificación del Síndrome de Tensión Premenstrual y las Escalas Visuales Analógicas para los Síntomas del Estado de Ánimo Premenstrual. En caso de buscar un abordaje retrospectivo, se puede hacer uso de la Herramienta de Detección de Síntomas Premenstruales (PSST) (Itriyeva, 2022).

Tratamiento

En un mundo científico cada vez más desarrollado, la medicina es una de las ciencias que más se renueva. Pese a que no están del todo dilucidadas las rutas fisiopatológicas del TDPM, el intento de los investigadores para buscar las maneras más efectivas y menos perjudiciales de tratarlo es incesante. Hasta ahora, los tratamientos más exitosos en el TDPM se engloban en una o más de las siguientes categorías: 1) cambios en el estilo de vida, 2) tratamiento sintomático, 3) modificadores de la función del SNC (ej. ISRS) y/o 4) supresores de la secreción hormonal ovárica (Reid, 2012). En el Cuadro 2 se resumen las intervenciones terapéuticas de primera línea, continuando con las más novedosas.

Cuadro 2. Resumen del tratamiento estándar e intervenciones modernas del Trastorno Disfórico Premenstrual.			
Tratamiento estándar			
ISRS			
Sertralina	Fluoxetina	Paroxetina	Escitalopram
Otros antidepresivos			
Venlafaxina			
Tratamiento hormonal			
Agonistas GnRH	Acetato de Ulipristal	Etinilestradiol/ Drospirenona	
Ansiolíticos			
Alprazolam*			
Cirugía			
Histerectomía con salpingectomía y ooforectomía bilateral		Ablación endometrial	
Intervenciones modernas			
Psicoterapia	Ejercicio	Melatonina	Calcio, Vitamina B6, Zinc y otros antioxidantes
Medicina Alternativa y Complementaria	Antagonista de los receptores GABA-a	Andrógenos	

*No está recomendado por la ISPMO.

Tratamiento de primera línea

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

La Sociedad Internacional para Desórdenes Premenstruales (ISPMO por sus siglas en inglés), considera a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) como el tratamiento de primera línea para el TDPM (Nevatte et al., 2013). Esto se debe a su eficacia para mejorar la sintomatología, probada en diversos ensayos clínicos aleatorizados.

Desde la estandarización del término TDPM se han buscado terapias efectivas para controlar la sintomatología. Los primeros ensayos clínicos que demostraron diferencia estadísticamente significativa tras el uso de una intervención farmacológica fueron los que utilizaron ISRS. Con el uso de 50 mg al día de sertralina de manera continua, uno de estos estudios encontró una reducción del 32% en la sintomatología depresiva y somática, utilizando al DRSP como base (comparada con una reducción del 13% y 8% respectivamente con placebo) (Yonkers et al., 1997). Otro ensayo clínico demostró una reducción del 50% en la sintomatología, usando como base la Escala de Puntaje para el Síndrome de Tensión Premenstrual (PMTS por sus siglas en inglés) de 1 a 6 días después de iniciar la terapia con 20 mg de fluoxetina al día. La diferencia en el tiempo necesario para visualizar mejoría en la sintomatología en las mujeres con TDPM comparado con personas con trastorno depresivo mayor, enfatiza que el mecanismo por el cual actúan los ISRS en este trastorno es diferente que en el depresivo.

Al comprobarse la eficacia de los ISRS y notar el poco tiempo en el cual tardan en hacer efecto (a diferencia de en su uso para desórdenes depresivos) se intentó demostrar si la dosificación del medicamento sólo en la fase lútea tenía la misma eficacia en el control de síntomas comparado con la toma continua del mismo. Un ensayo clínico aleatorizado de tres brazos, encontró que no hay diferencia significativa en la mejora de la sintomatología independientemente si el medicamento se administra en la fase lútea o de manera continua.

Cabe destacar que tampoco hubo diferencia significativa en la cantidad de efectos adversos reportados por las pacientes en ambos grupos (Freeman et al., 2004).

Otros ISRS que han demostrado eficacia en mejorar la sintomatología comparado con el placebo son: paroxetina con dosis de 12.5 mg a 25, la cual en un ensayo clínico aleatorizado demostró una reducción significativa de los síntomas afectivos, tomando como métrica la Escala Visual Analógica (EVA) de las emociones en la fase lútea, comparado con el placebo (Cohen et al., 2004). Así como escitalopram en dosis de 20 mg al día, el cual demostró una reducción del 90% en los síntomas afectivos de acuerdo a la EVA de las emociones, esto comparado con el placebo. Sin embargo, los autores destacan que el efecto de este fármaco en los síntomas somáticos no es significativo (Eriksson et al., 2008).

Al usar ISRS como monoterapia para el TDPM se deben tomar en cuenta los posibles riesgos en caso de una gestación imprevista. Un meta-análisis que agrupó 12 estudios comparó a mujeres que utilizaron antidepresivos en el embarazo con aquellas que no lo hicieron y encontró que la exposición a estos no estuvo relacionada con un riesgo incrementado de malformaciones congénitas o mayores. Sin embargo, encontraron una relación con el uso de paroxetina y malformaciones cardíacas (Grigoriadis et al., 2013). Por lo anterior, se recomendaría que mujeres con vida sexual activa que no usen métodos anticonceptivos, evitaren este fármaco.

Un estudio tomando datos del registro nacional de Suecia, con una población total de más de 17,000 gestantes, encontró que el uso de ISRS durante el embarazo estuvo relacionado con un aumento en el riesgo del recién nacido a ingresar a la unidad de cuidados intensivos neonatales, comparado con la población que no estuvo expuesta (13.7% contra 8.2%) (American Academy of Pediatrics, 2016).

Además, un meta-análisis que incluyó 12 estudios encontró que el uso de ISRS en el embarazo está relacionado con un aumento de riesgo significativo para el recién nacido de desarrollar el síndrome de pobre adaptación neonatal (Grigoriadis et al., 2013). Una entidad caracterizada por agitación, irritabilidad, insomnio, dificultad para la alimentación, tono muscular alterado, entre otras. Si bien esta entidad es transitoria, es recomendable que las pacientes con riesgo a presentarlo acudan a centros especializados al momento de su intervención obstétrica.

Otros antidepresivos

Al demostrarse la eficacia de los ISRS se teorizó si otros agentes antidepresivos podrían tener un impacto similar en pacientes con TDPM. Un estudio que utilizó venlafaxina en dosis de 50-200 mg al día encontró una disminución de la sintomatología del 57%, basado en el DRSP, comparado con 31% en las mujeres que recibieron placebo. Se enfatizó que la prevalencia de efectos adversos reportados por las pacientes fue disminuyendo con el tiempo de tratamiento (Freeman et al., 2001).

Terapia hormonal

El hecho de que el TDPM esté relacionado estrechamente con el ciclo menstrual abre las puertas a diversas intervenciones utilizando esquemas basados en hormonas para el control de los síntomas. Además que es una excelente opción terapéutica para aquellas pacientes que no deseen la gestación.

La eficacia de los anticonceptivos orales combinados en el TDPM ha mostrado resultados mixtos. Joffe, R. T., et al. (2003) analizaron el efecto de los anticonceptivos orales en el estado de ánimo de las mujeres. De su muestra de 658 mujeres que consumían anticonceptivos orales, encontraron que el 16.3% reportó un empeoramiento del mismo, en comparación con el 12.3% que refirió mejoría. Los autores concluyeron que los anticonceptivos orales no tienen un impacto significativo en el estado de ánimo (Joffe et al., 2003). Un estudio más reciente utilizó la combinación de 20 mcg de etinilestradiol y 3 mcg de drospirenona, encontrando una reducción estadísticamente significativa en la sintomatología acorde al DRSP, comparado con el placebo (Marr et al., 2011). Esta combinación de anticonceptivos orales es la que ha mostrado mejores resultados.

Tomando en consideración la función ovárica como posible desencadenante del TDPM, se ha estudiado el uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH por sus siglas en inglés) debido a su acción en la supresión de esta función. Dados los considerables efectos adversos relacionados al estado hipoestrogénico que imponen estos compuestos (Dawood et al., 1995), usualmente se complementa el esquema con administración de estrógenos exógenos. Un metaanálisis que evaluó siete ensayos clínicos aleatorizados para verificar la eficacia de los análogos de la GnRH en el tratamiento del TDPM tanto como monoterapia como en combinación con hormonas exógenas, concluyó que, además de reducir los síntomas en las pacientes, la efectividad del tratamiento no se ve afectada por la incorporación de hormonas adicionales. No obstante, estas últimas sí logran mitigar la carga de efectos adversos (Wyatt et al., 2004).

Un estudio reciente investigó la eficacia del acetato de ulipristal (AUP) para el tratamiento del TDPM. Se encontró que el AUP disminuyó el puntaje del DRSP en un 43%, comparado con un 27% del grupo control. Los efectos adversos más reportados fueron cefalea, náusea y fatiga. La ventaja de utilizar el AUP comparado con un agonista de GnRH, es que se obtiene el beneficio de la deprivación de la progesterona, sin los efectos adversos relacionados al hipoestrogenismo ligados a los segundos (Comasco et al., 2021).

Ansiolíticos

El TDPM consiste, en gran medida, de síntomas afectivos como irritabilidad, ansiedad e insomnio, tomando como base la naturaleza de estas afecciones, se intentó demostrar la utilidad de los ansiolíticos en el control de los mismos. Las benzodiacepinas han sido las más estudiadas. Un ensayo clínico aleatorizado que investigó la eficacia de la administración de 1 mg de alprazolam al día en la disminución de los puntajes del DRSP encontró un descenso significativo del mismo comparado con el placebo (Freeman et al., 1995). Sin embargo, la ISPMD no recomienda su uso para el manejo del TDPM debido a su gran potencial de abuso y a que los riesgos relacionados con el uso de benzodiacepinas, como fenómeno de rebote y síndrome de abstinencia al suspenderlos, al igual que tolerancia con el uso continuo, superan sus beneficios (Nevatte et al., 2013).

Cirugía

Hay cada vez más evidencia que apoya la elección de la cirugía de los órganos reproductores internos femeninos en casos selectos. Se sabe que la exposición prolongada y no regulada de estrógenos conlleva un riesgo significativo de hiperplasia endometrial o malignidad, por ello, el abordaje quirúrgico de histerectomía con salpingectomía y ooforectomía bilateral resulta atractivo desde el siglo XX con el fin de abolir casi definitivamente tal riesgo (Casper & Hearn, 1990). Con base en lo anterior, Reid (2012) recomendó el abordaje quirúrgico en cuestión para aquellas mujeres con TDPM severo, paridad satisfecha y que no responden a otras terapias farmacológicas. Esta técnica demostró hasta un 93.6% de tasa de remisión de los síntomas y 96% de tasa de satisfacción (Reid, 2012).

Por otro lado, un estudio de cohorte sometió a 36 mujeres con alteración del ciclo menstrual a ablación endometrial. Este grupo además refería síntomas de SPM, mismos que son compatibles con TDPM. La técnica utilizada fue Novasure, utilizada principalmente como alternativa para la menorragia. Aunque el procedimiento no está exclusivamente diseñado para ello y no se conoce del todo su efecto específico, se ha demostrado que disminuye la severidad de los síntomas del SPM y TDPM (Lukes et al., 2011). La eficacia de los abordajes quirúrgicos mencionados en esta sección no está del todo clara. Se requiere mayor evidencia para recomendarlos formalmente como alternativas terapéuticas en casos refractarios (Carlini et al., 2022).

Novedades en el tratamiento del Trastorno Disfórico Premenstrual

En los últimos 20 años, tras un esfuerzo incesante, se ha avanzado a pasos agigantados en la investigación de tratamientos complementarios a los mencionados previamente, mismos que se mencionan a continuación.

Psicoterapia

El tratamiento no farmacológico (ej. psicoterapia y modificaciones en el estilo de vida) debe ser considerado como adyuvante en todos los casos de TDPM (Tiranini & Nappi, 2022). Esta puede reducir drásticamente la severidad y presencia de los síntomas del TDPM o incluso llegar a la remisión completa. Una revisión sistemática reciente asegura que la psicoterapia (sobre todo el abordaje de terapia cognitiva conductual (TCC)) junto con al menos 6 sesiones de mindfulness mejoran el curso clínico del trastorno (Askari et al., 2018; Kancheva Landolt & Ivanov, 2021).

Con el advenimiento de la investigación de terapias que abonan a la salud mental en los últimos años, se ha recomendado que el manejo multidisciplinario centrado en el paciente es la mejor opción en patologías que atentan contra la misma. Es pertinente que todas las pacientes con TDPM reciban un abordaje y manejo psicoterapéutico desde el inicio de su patología.

Ejercicio

La actividad física incrementa los niveles de progesterona y equilibra la balanza entre los niveles de estrógeno y progesterona en el organismo, generando así una reducción en los síntomas afectivos de esta patología (Mohebbi Dehnavi et al., 2018). El incremento del retorno venoso que genera la contracción muscular durante el ejercicio aumenta la secreción de prostaglandinas, mismas que reducen la lumbalgia y la incomodidad abdominopélvica, la dismenorrea, entre otros síntomas físicos (Mohebbi Dehnavi et al., 2018). Una revisión sistemática que incluyó 14 estudios clínicos se planteó evaluar cuál de los tipos de ejercicio aeróbico, yoga, pilates, ejercicios en agua y estiramientos era el más efectivo para disminuir la severidad de los síntomas en SPM y TDPM. Este concluyó que el ejercicio de tipo aeróbico es muy efectivo para disminuir los síntomas psicológicos, físicos y afectivos (Pearce et al., 2020).

Otra revisión sistemática de 17 estudios (desde 1993 a 2018) y con la participación de más de 8800 mujeres cuyo objetivo era evaluar el efecto del ejercicio en los síntomas premenstruales denotó que cualquier tipo de ejercicio aeróbico, anaeróbico o técnicas de relajación son efectivos para mejorar los síntomas (Yesildere Saglam & Orsal, 2020). Además, demostró que esta práctica tiene un efecto positivo en los síntomas psicológicos como ansiedad, furia, irritabilidad, preocupación, falta de concentración y tensión, entre otros. Actualmente no hay consenso universal de cuál es el más efectivo.

Debido a su fácil acceso, bajo costo y beneficios secundarios múltiples, se sugiere que esta práctica sea tomada como parte de los pilares del tratamiento no farmacológico del SPM y el TDPM (Yesildere Saglam & Orsal, 2020).

Calcio, Vitamina B6, Zinc y otros antioxidantes

Los niveles de estrés oxidativo se relacionan con la intensidad y frecuencia de síntomas presentes en el TDPM como la sensación de tristeza, ansiedad y los atracones de comida (Duvan et al., 2011). Desde esta premisa partieron varios estudios que buscaban evaluar si la suplementación de vitaminas, minerales y antioxidantes mejora el curso clínico del trastorno. Actualmente, los únicos suplementos que se recomiendan formalmente por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (CAOG) son el calcio y el magnesio debido a que fungen como cofactores en la síntesis y regulación de las hormonas sexuales femeninas (ACOG, 2023).

La vitamina B6 (piridoxina) es un cofactor de la síntesis de las monoaminas y del GABA que se ha propuesto como un suplemento para mujeres con alteración del ciclo menstrual. El Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos (RCOG) la incluye como una de las intervenciones de primera línea en sus guías de práctica clínica (Wyatt et al., 2016). Una revisión sistemática expuso que la piridoxina a dosis de 50 a 100 mg diarios resulta hasta dos veces más efectiva que el placebo para disminuir la severidad del TDPM (Wyatt et al., 1999). Por otro lado, la evidencia de suplementar vitamina B1 (tiamina) a mujeres con la enfermedad no es lo suficientemente fuerte para su recomendación (Abdollahifard et al., 2014).

Los investigadores en todo el mundo no han logrado dilucidar si la suplementación de los compuestos antioxidantes también funciona. El estudio BioCycle es una cohorte prospectiva que evaluó a 259 mujeres jóvenes a lo largo de 2 ciclos menstruales. Este concluyó que las concentraciones séricas más altas de antioxidantes no se asocian a la disminución en prevalencia o severidad de síntomas del SPM (que comparte con el TDPM) (Frankel et al., 2021).

Otras teorías se han inclinado a los minerales y su función como estabilizadores de neuromoduladores, entre los cuales destacan el calcio, fósforo, magnesio y zinc. Un estudio de 66 mujeres jóvenes que recibieron 500 mg diarios de calcio por 2 meses asegura que su suplementación mejora los síntomas del TDPM (sobre todo los cambios del ánimo) en comparación con el grupo placebo (Shobeiri et al., 2017). Además, el zinc tiene múltiples efectos beneficiosos en las vías inflamatorias sistémicas así como acciones antioxidantes y antidepresivas (Prasad, 2014). En mujeres con SPM y TDPM, los niveles de zinc son más bajos respecto a las mujeres sanas (Fathizadeh, 2016). Un estudio randomizado, doble ciego, controlado evaluó el efecto de la suplementación de 30 mg de gluconato de zinc durante 12 semanas en 60 mujeres con SPM (Jafari et al., 2020). Los resultados revelaron una disminución significativa en los síntomas físicos y psicológicos así como un incremento en la capacidad total antioxidante (CTA) y en el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (FNDC), mismos que representan la actividad inflamatoria sistémica en las pacientes con TDPM.

Aunque no existe evidencia suficiente para indicar la suplementación rutinaria de las pacientes con TDPM con multivitaminas y antioxidantes sintéticos, se recomienda el uso de calcio, zinc y vitamina B6.

Melatonina

La disminución en la calidad del sueño en las pacientes con TDPM afecta en gran medida su calidad de vida. Shechter et al. (2012) encontraron que las personas con este trastorno presentaban un aumento de sueño de ondas lentas (SOL) (componente del sueño sin movimientos oculares rápidos), comparado con el grupo placebo (Shechter et al., 2012). El mismo grupo de investigadores, observando una disminución en los niveles de melatonina en pacientes con TDPM, buscó examinar la utilidad de la suplementación de este compuesto en el control de la sintomatología del trastorno. Se administraron 2 mg de melatonina de liberación prolongada 60 minutos antes de acostarse durante la fase lútea del ciclo menstrual. Se encontró una disminución significativa del SOL en las pacientes a las cuales les fue administrada la melatonina exógena, así como una disminución en la sintomatología acorde a la escala prospectiva del impacto y severidad de síntomas menstruales (PRISM por sus siglas en inglés). Los autores mencionan que la causa de esta mejoría aún es motivo de investigación. La tolerabilidad y pocos efectos adversos de la melatonina exógena, la hacen una excelente opción como terapia adyuvante para el TDPM (Moderie et al., 2021).

Medicina Alternativa y Complementaria

Algunas prácticas de la medicina tradicional china (MTC) siguen en uso en varias regiones mundiales. Partiendo de la premisa de que el TDPM y el SPM se originan gracias a los cambios en el yin-yang durante el ciclo menstrual, múltiples autores se empeñan en relacionar el efecto de la acupuntura (que precisamente busca restaurar este ciclo a través de la colocación de agujas en varias partes del cuerpo) con los desequilibrios del ciclo menstrual. Una revisión sistemática muestra que la efectividad de la acupuntura es superior a otras terapias para el TDPM (Zhang et al., 2019). Este grupo refiere que no hay cambios significativos si se aplica en cualquier momento antes o durante la menstruación. Otra revisión de Armour et al. (2018) refiere que actualmente no existen estudios que marquen la pauta para recomendar la acupuntura como práctica conjunta con el tratamiento farmacológico (Armour et al., 2018). Hoy en día no se ha comparado a través de intervenciones clínicas esta práctica y el uso de ISRS. Debido a que la evidencia es muy limitada, la acupuntura no puede ser tomada en cuenta como monoterapia del TDPM.

La reflexología se basa en que la estimulación de varios puntos en las manos y los pies genera alivio en sus células, órganos y sistemas relacionados (Hasanpour et al., 2019). Esta técnica puede disminuir la severidad de los síntomas somáticos del TDPM y el SPM. Esto se logra debido a la actividad del sistema parasimpático en el momento en que se estimulan los puntos gatillo. También se encontró que, mientras más tiempo se practique, mayor es el efecto

benéfico que tiene (Hasanpour et al., 2019). Como estas técnicas tienen un perfil de seguridad adecuado, podría considerarse su práctica como adyuvante a la terapia farmacológica en contextos culturales adecuados.

El uso terapéutico de las plantas siempre ha sido un tema de bastante interés en el TDPM. El saffron es un compuesto herbolario (con *Crocus sativus* L) que posee propiedades analgésicas, antiespasmódicas, tranquilizadoras y ansiolíticas. El primer estudio que evalúa su efecto fue realizado en 120 mujeres con TDPM leve a moderado durante 8 meses. Este demostró que el saffron es superior que el placebo en disminuir los síntomas de trastorno medido por la escala de DRSP y la escala de depresión de Hamilton (Rajabi et al., 2020). Sin embargo, no hubo una diferencia significativa en el grupo que comparó el compuesto herbolario con la fluoxetina. Su perfil es bastante prometedor debido a que en los Estados Unidos de América hasta el 80% de las mujeres prefieren usar la herbolaria sola o en combinación con otros agentes para el tratamiento de este problema de salud (Rajabi et al., 2020; Wyatt et al., 2002).

Antagonistas de los receptores GABA-a

En la actualidad, una diana terapéutica relevante es el metabolito de la progesterona: la alopregnanolona. Cuando las concentraciones de este modulador están disminuidas en el organismo de la mujer con TDPM, el estado de ánimo mejora (Carlini & Deligiannidis, 2020). A partir de esta premisa, Bixo et al. (2017) diseñaron un estudio randomizado, controlado con placebo que concluyó que la administración de sepranolona (UC1010; un isómero de la alopregnanolona capaz de antagonizar sus efectos) en el final de la fase lútea redujo significativamente la severidad de los síntomas mejor que el placebo (Bixo et al., 2017). Este medicamento es seguro y bien tolerado. A partir de este trabajo, otro estudio fase 2 realizado por T. Bäckström et al. (2021) que usó sepranolona 10 mg y 16 mg en la fase lútea demostró la eficacia del isómero para mejorar los síntomas negativos del estado de ánimo y la incapacidad funcional de la mujer en la fase premenstrual comparada con placebo (Bäckström et al., 2021). La dosis de 16 mg no demostró ser más eficaz que la de 10 mg, por lo que no se aconsejan dosis altas debido a que podría mostrar más efectos adversos.

En marzo de 2019 fue aprobada la brexanolona (alopregnanolona) por la FDA, un fármaco que trata eficazmente la depresión postparto, un desorden muy asociado con el TDPM y el SPM (Meltzer-Brody et al., 2018). Este último fármaco requiere de mayor investigación en humanos para conocer su perfil de seguridad y recomendarlo en casos seleccionados.

Andrógenos

Los andrógenos actúan inhibiendo la enzima 5-alfa-reductasa, misma que se encarga de convertir la progesterona en su metabolito; alopregnanolona. Un estudio demostró que dutasteride previene el incremento del metabolito en cuestión durante la fase lútea. Así, muchos de los síntomas del TDPM (ej. irritabilidad, tristeza, ansiedad, alteraciones del sueño, atracones, etc.) mejoraron sin mostrar efectos adversos significativos. Hoy en día siguen corriendo investigaciones que permitirán en el futuro recomendar formalmente su uso en mujeres que no mejoran con el tratamiento de primera línea (Tiranini & Nappi, 2022).

Conclusión

El TDPM es una condición que aqueja a una proporción importante de la población femenina, existiendo la posibilidad de que el número real de mujeres afectadas sea mucho mayor. La gran mayoría de los tratamientos, los cuales son considerados el día de hoy como de primera línea, fueron establecidos hace más de 20 años. La creciente problemática relacionada con los trastornos psicológicos en general, así como las mejoras en el entendimiento de su fisiopatología e impacto en la vida diaria, obliga a buscar un enfoque novedoso a la hora de hablar del tratamiento. En años recientes ha existido un aumento en el desarrollo de terapias novedosas para el TDPM. Por lo tanto se concluye que para poder controlar de manera adecuada los síntomas característicos de esta condición es necesario abordar el problema de una manera integral con el uso de fármacos novedosos, así como con la aplicación de terapias complementarias y alternativas que han demostrado su eficacia en ensayos clínicos aleatorizados.

Referencias

- Abdollahifard, S., Rahmanian Koshkaki, A., & Moazamiyanfar, R. (2014). The effects of vitamin B1 on ameliorating the premenstrual syndrome symptoms. *Global journal of health science*, 6(6), 144–153. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v6n6p144>
- American Academy of Pediatrics. (2016). Neonatal morbidity after maternal use of antidepressant drugs during pregnancy. *Pediatrics*, 137(5), e20160181. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0181>
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2023). Management of premenstrual disorders: ACOG clinical practice guideline no. 7. *Obstetrics & Gynecology*, 142(6), 1516–1533. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000005426>
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Armour, M., Ee, C. C., Hao, J., Wilson, T. M., Yao, S. S., & Smith, C. A. (2018). Acupuncture and acupressure for premenstrual syndrome. En *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2018, Número 8). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005290.pub2>
- Askari, S., Behroozi, N., & Abbaspoor, Z. (2018). The effect of mindfulness-based cognitive-behavioral therapy on premenstrual syndrome. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 20(2). <https://doi.org/10.5812/ircmj.57538>
- Bäckström, T., Ekberg, K., Hirschberg, A. L., Bixo, M., Epperson, C. N., Briggs, P., Panay, N., & O'Brien, S. (2021). A randomized, double-blind study on efficacy and safety of sepranolone in premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 133. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105426>
- Bixo, M., Ekberg, K., Poromaa, I. S., Hirschberg, A. L., Jonasson, A. F., Andréén, L., Timby, E., Wulff, M., Ehrenborg, A., & Bäckström, T. (2017). Treatment of premenstrual dysphoric disorder with the GABAA receptor modulating steroid antagonist Sepranolone (UC1010)—A randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*, 80, 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.02.031>
- Carlini, S. V., & Deligiannidis, K. M. (2020). Evidence-based treatment of premenstrual dysphoric disorder: A concise review. En *Journal of Clinical Psychiatry* (Vol. 81, Número 2). Physicians Postgraduate Press Inc. <https://doi.org/10.4088/JCP.19ac13071>
- Carlini, S. V., Di Scalea, T. L., McNally, S. T., Lester, J., & Deligiannidis, K. M. (2022). Management of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Scoping Review. En *International Journal of Women's Health* (Vol. 14, pp. 1783–1801). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S297062>
- Casper, R. F., & Hearn, M. T. (1990). The effect of hysterectomy and bilateral oophorectomy in women with severe premenstrual syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 162(1), 105–109. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90831-Q](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)90831-Q)
- Cohen, L. S., Soares, C. N., Yonkers, K. A., Bellew, K. M., Bridges, I. M., & Steiner, M. (2004). Paroxetine controlled release for premenstrual dysphoric disorder: A double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosomatic Medicine*, 66(5), 707–713. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000140005.94790.9c>
- Comasco, E., Kallner, H. K., Bixo, M., Hirschberg, A. L., Nyback, S., De Grauw, H., Epperson, C. N., & Sundström-Poromaa, I. (2021). Ulipristal acetate for treatment of premenstrual dysphoric disorder: A proof-of-concept randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 178(3), 256–265. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20030286>
- Crowley, S. K., & Girdler, S. S. (2014). Neurosteroid, GABAergic and hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis regulation: what is the current state of knowledge in humans? *Psychopharmacology (Berl)*, 231(17), 3619–34. DOI: 10.1007/s00213-014-3572-8
- Dawood, M. Y., Ramos, J., & Khan-Dawood, F. S. (1995). Depot leuprolide acetate versus danazol for treatment of pelvic endometriosis: Changes in vertebral bone mass and serum estradiol and calcitonin. *Fertility and Sterility*, 63(6), 1177–1183. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)57593-1](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)57593-1)
- Dennerstein, L., Lehert, P., Keung, L. S., Pal, S. A., & Choi, D. (2010). Asian study of effects of premenstrual symptoms on activities of daily life. *Menopause International*, 16(4), 146–151. <https://doi.org/10.1258/mi.2010.010035>
- Direkvand-Moghadam, A., Sayehmiri, K., Delpisheh, A., & Satar, K. (2014). Epidemiology of premenstrual syndrome, a systematic review and meta-analysis study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(2), 106–109. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8024.4021>
- Duvan, C. I., Cumaoglu, A., Turhan, N. O., Karasu, C., & Kafali, H. (2011). Oxidant/antioxidant status in premenstrual syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 283(2), 299–304. <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1347-y>
- Eriksson, E., Ekman, A., Sinclair, S., Sörvik, K., Ysander, C., Mattson, U. B., & Nissbrandt, H. (2008). Escitalopram administered in the luteal phase exerts a marked and dose-dependent effect in premenstrual dysphoric disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(2), 195–202. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181678a28>
- Eter, P., Chmidt, J. S., Ieman, Y. K. N., Anaceau, E. A. D., Inda, L., Dams, F. A., Avid, D., & Ubinow, R. R. (1998). *The New England Journal of Medicine Differential Behavioral Effects Of Nadal Steroids In Women With And In Those Without Premenstrual Syndrome Abstract Background The symptoms of women with pre* (Vol. 338).
- Frankel, R. A., Michels, K. A., Kim, K., Kuhr, D. L., Omosigbo, U. R., Wactawski-Wende, J., Levine, L., Perkins, N. J., & Mumford, S. L. (2021). Serum antioxidant vitamin concentrations and oxidative stress markers associated with symptoms and severity of premenstrual syndrome: a prospective cohort study. *BMC Women's Health*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01187-7>
- Freeman, E. W., Rickels, K., Sondheimer, S. J., Polansky, M., Freeman, G., & Freeman, P. (1995). *A Double-blind Trial of Oral Progesterone, Alprazolam, and Placebo in Treatment of Severe Premenstrual Syndrome From the Departments of Obstetrics and*. <http://jama.jamanetwork.com/>
- Freeman, E. W., Rickels, K., Sondheimer, S. J., Polansky, M., & Sha Xiao, S. (2004). Continuous or Intermittent Dosing With Sertraline for Patients With Severe Premenstrual Syndrome or Premenstrual Dysphoric Disorder. En *Am J Psychiatry* (Vol. 161, Número 2). <http://ajp.psychiatryonline.org>
- Freeman, E. W., Rickels, K., Yonkers, K. A., Kunz, N. R., Mcpherson, M., & Upton, G. V. (2001). *Venlafaxine in the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder*.
- Green LJ, O'Brien PMS, Panay N, Craig M on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Management of premenstrual syndrome. *BJOG* 2016; DOI: 10.1111/1471-0528.14260.
- Grigoriadis, S., VonderPorten, E. H., Mamisashvili, L., Roerecke, M., Rehm, J., Dennis, C. L., Koren, G., Steiner, M., Mousmanis, P., Cheung, A., & Ross, L. E. (2013). Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: Is there an association? A systematic review

- and meta-analysis of the best evidence. En *Journal of Clinical Psychiatry* (Vol. 74, Número 4). Physicians Postgraduate Press Inc. <https://doi.org/10.4088/JCP.12r07966>
- Grigoriadis, S., VonderPorten, E. H., Mamisashvili, L., Eady, A., Tomlinson, G., Dennis, C.-L., Koren, G., Steiner, M., Mousmanis, P., Cheung, A., & Ross, L. E. (2013). The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(4), e309-e320. <https://doi.org/10.4088/JCP.12r07967>
- Halbreich, U., Borenstein, J., Pearlstein, T., & Kahn, L. S. (2003). The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology*, 28(SUPPL. 3), 1–23. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(03\)00098-2](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(03)00098-2)
- Hasanpour, M., Mohammadi, M. M., & Shareinia, H. (2019). Effects of reflexology on premenstrual syndrome: A systematic review and meta-analysis. En *BioPsychoSocial Medicine* (Vol. 13, Número 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13030-019-0165-0>
- Hofmeister, S., & Bodden, S. (2016). *Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder* (Vol. 94). www.aafp.org/afp.
- Itriyeva, K. (2022). Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in adolescents. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 52(5). <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2022.101187>
- Jafari, F., Amani, R., & Tarrahi, M. J. (2020). Effect of Zinc Supplementation on Physical and Psychological Symptoms, Biomarkers of Inflammation, Oxidative Stress, and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Young Women with Premenstrual Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biological Trace Element Research*, 194(1), 89–95. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01757-9>
- Joffe, H., Cohen, L. S., & Harlow, B. L. (2003). Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: Predictors of improvement and deterioration. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 189(6), 1523–1530. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(03\)00927-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(03)00927-X)
- Kancheva Landolt, N., & Ivanov, K. (2021). Short report: cognitive behavioral therapy - a primary mode for premenstrual syndrome management: systematic literature review. *Psychology, Health and Medicine*, 26(10), 1282–1293. <https://doi.org/10.1080/13548506.2020.1810718>
- Lanza di Scalea, T., & Pearlstein, T. (2019). Premenstrual Dysphoric Disorder. En *Medical Clinics of North America* (Vol. 103, Número 4, pp. 613–628). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.02.007>
- Lukes, A. S., McBride, R. J., Herring, A. H., Fried, M., Sherwani, A., & Dell, D. (2011). Improved Premenstrual Syndrome Symptoms after NovaSure Endometrial Ablation. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 18(5), 607–611. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2011.06.001>
- Marr, J., Niknian, M., Shulman, L. P., & Lynen, R. (2011). Premenstrual dysphoric disorder symptom cluster improvement by cycle with the combined oral contraceptive ethinylestradiol 20 mcg plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen. *Contraception*, 84(1), 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.10.010>
- Meltzer-Brody, S., Colquhoun, H., Riesenber, R., Epperson, C. N., Deligiannidis, K. M., Rubinow, D. R., Li, H., Sankoh, A. J., Clemson, C., Schacterle, A., Jonas, J., & Kaness, S. (2018). Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet*, 392(10152), 1058–1070. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31551-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31551-4)
- Moderie, C., Boudreau, P., Shechter, A., Lespérance, P., & Boivin, D. B. (2021). Effects of exogenous melatonin on sleep and circadian rhythms in women with premenstrual dysphoric disorder. *Sleep*, 44(12). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab171>
- Mohebbi Dehnavi, Z., Jafarnejad, F., & Sadeghi Goghary, S. (2018). The effect of 8weeks aerobic exercise on severity of physical symptoms of premenstrual syndrome: A clinical trial study. *BMC Women's Health*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12905-018-0565-5>
- Nevatte, T., O'Brien, P. M. S., Bäckström, T., Brown, C., Dennerstein, L., Endicott, J., Epperson, C. N., Eriksson, E., Freeman, E. W., Halbreich, U., Ismail, K., Panay, N., Pearlstein, T., Rapkin, A., Reid, R., Rubinow, D., Schmidt, P., Steiner, M., Studd, J., ... Yonkers, K. (2013). ISPMDD consensus on the management of premenstrual disorders. *Archives of Women's Mental Health*, 16(4), 279–291. <https://doi.org/10.1007/s00737-013-0346-y>
- Pearce, E., Jolly, K., Jones, L. L., Matthewman, G., Zanganeh, M., & Daley, A. (2020). Exercise for premenstrual syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJGP Open*, 4(3). <https://doi.org/10.3399/bjgpopen20X101032>
- Prasad, A. S. (2014). Zinc: An antioxidant and anti-inflammatory agent: Role of zinc in degenerative disorders of aging. En *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* (Vol. 28, Número 4, pp. 364–371). Elsevier GmbH. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.07.019>
- Rajabi, F., Rahimi, M., Sharbafchizadeh, M. R., & Tarrahi, M. J. (2020). Saffron for the Management of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Advanced Biomedical Research*, 9(1), 60. https://doi.org/10.4103/abr.abr_49_20
- Rapkin, A. J., & Mikacich, J. A. (2013). Premenstrual dysphoric disorder and severe premenstrual syndrome in adolescents: Diagnosis and pharmacological treatment. En *Pediatric Drugs* (Vol. 15, Número 3, pp. 191–202). <https://doi.org/10.1007/s40272-013-0018-4>
- Reid, R. L. (2012). When should surgical treatment be considered for premenstrual dysphoric disorder? En *Menopause International* (Vol. 18, Número 2, pp. 77–81). <https://doi.org/10.1258/mi.2012.012009>
- Sears, S. M., & Hewett, S. J. (2021). Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance. *Experimental Biology and Medicine*, 246(8), 1069–1083. <https://doi.org/10.1177/1535370221989263>
- Shechter, A., Lespérance, P., Ng Ying Kin, N. M. K., & Boivin, D. B. (2012). Nocturnal polysomnographic sleep across the menstrual cycle in premenstrual dysphoric disorder. *Sleep Medicine*, 13(8), 1071–1078. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.05.012>
- Shobeiri, F., Araste, F. E., Ebrahimi, R., Jenabi, E., & Nazari, M. (2017). Effect of calcium on premenstrual syndrome: A double-blind randomized clinical trial. *Obstetrics and Gynecology Science*, 60(1), 100–105. <https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.1.100>
- Steinberg, E. M., Cardoso, G. M. P., Martinez, P. E., Rubinow, D. R., & Schmidt, P. J. (2012). Rapid response to fluoxetine in women with premenstrual dysphoric disorder. *Depression and Anxiety*, 29(6), 531–540. <https://doi.org/10.1002/da.21959>
- Tiranini, L., & Nappi, R. E. (2022). Recent advances in understanding/management of premenstrual dysphoric disorder/premenstrual syndrome. *Faculty Reviews*, 11. <https://doi.org/10.12703/r/11-11>
- Wittchen, H.-U., Becker, E., Lieb, R., & Krause, P. (2002). Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychological Medicine*, 32, 119–132. <https://doi.org/10.1017/S0033291701004925>
- Wyatt, K. M., Dimmock, P. W., Frischer, M., Jones, P. W., & Pm O'brien, S. (2002). *Prescribing patterns in premenstrual syndrome*. <http://www.biomedcentral.com/1472-6874/2/4>
- Wyatt, K. M., Dimmock, P. W., Ismail, K. M. K., Jones, P. W., & Shaughn O'brien, P. M. (2004). *The effectiveness of GnRHa with and without "add-back" therapy in treating premenstrual syndrome: a meta analysis*. www.blackwellpublishing.com/bjog
- Wyatt, K. M., Dimmock, P. W., Jones, P. W., & O'brien, P. M. S. (1999). Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: Systematic review. *BMJ*, 318(7195), 1375–1381. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7195.1375>
- Yan, H., Ding, Y., & Guo, W. (2021). Suicidality in patients with premenstrual dysphoric disorder—A systematic review and meta-analysis. En *Journal of Affective Disorders* (Vol. 295, pp. 339–346). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.08.082>

- Yesildere Saglam, H., & Orsal, O. (2020). Effect of exercise on premenstrual symptoms: A systematic review. En *Complementary Therapies in Medicine* (Vol. 48). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102272>
- Yonkers, K. A., Halbreich, U., Freeman, E., Brown, C., Endicott, J., Frank, E., Parry, B., Pearlstein, T., Severino, S., Stout, A., Stone, A., & Harrison, W. (1997). *Symptomatic Improvement of Premenstrual Dysphoric Disorder With Sertraline Treatment A Randomized Controlled Trial Daily Record of Severity of Problems, Hamilton Rating Scale for Depression, Clinical Global Impression Scale, and Social Adjustment Scale*. <http://jama.jamanetwork.com/>
- Zhang, J., Cao, L., Wang, Y., Jin, Y., Xiao, X., & Zhang, Q. (2019). Acupuncture for Premenstrual Syndrome at Different Intervention Time: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/6246285>