

Síndrome Premenstrual

Protocolo actualizado en 2006

1. CONCEPTO

Actualmente no existe una definición exacta y consensuada del clásico cuadro clínico definido como "**síndrome premenstrual** (SPM)". Resumiendo la bibliografía actual, podríamos **definir** el SPM como: "*Conjunto de síntomas y signos físicos, psicoemocionales y cognitivos-conductuales que alteran, al menos de forma leve, la actividad cotidiana o las relaciones interpersonales de la mujer y que aparecen o se exacerbaban cíclicamente en la fase lútea del ciclo menstrual, presentando alivio o desaparición durante o tras la menstruación, y sin existir otra causa que la justifique*" (1).

El subgrupo de trastornos premenstruales donde predomina la *sintomatología afectiva* y se presenta con la *suficiente gravedad* como para interferir en el desempeño de las funciones social, familiar y/o laboral, se ha denominado "**Trastorno disfórico premenstrual o de la fase lútea tardía (TDP)**", y constituyen el 3-8% de los casos de SPM (2).

La diferencia entre **SPM leve** y **síntomas premenstruales aislados** "fisiológicos" radica en la vivencia subjetiva de deterioro en la calidad de vida por parte de las primeras respecto a las segundas (3).

2. EPIDEMIOLOGÍA

La heterogeneidad muestral dado el amplio abanico de definiciones, criterios diagnósticos, metodología de recogida de datos y otras variables epidemiológicas, hace imposible estimar la prevalencia real del SPM en general, aunque se puede decir que es una entidad frecuente y de difusión mundial. Mientras, la prevalencia hallada de TDP, con criterios validados, varía entre el 1-30,5%, según los diferentes autores, no superando el 10% en la mayoría de los trabajos (4). Pocos datos y contradictorios hay en España y a nivel mundial respecto al papel de la edad, factores socioeconómicos, culturales, laborales, psíquicos, heredo-familiares y clínicos en el SPM (3). Sí se ha demostrado una reducción significativa de la calidad de vida vinculada con la salud y productividad laboral, con aumento de la utilización de recursos sanitarios, por lo que se puede considerar un problema de salud pública (3).

3. ETIOLOGÍA

Se han propuesto múltiples factores etiológicos, pero no se ha logrado una hipótesis unificadora que explique el origen del SPM. De entre todos los factores barajados (modificaciones hormonales ováricas, endocrinas y neuronales, ambientales, genéticos-hereditarios y nutricionales), destacamos los siguientes (Tabla I):

Tabla I. Mecanismos fisiopatológicos implicados en el SPM
1. Bajos niveles de progesterona.
2. Altos niveles de estrógenos / descenso de estrógenos.
3. Cambios del cociente estrógeno / progesterona.
4. Aumento de la actividad renina / angiotensina / aldosterona.
5. Aumento de la actividad suprarrenal.
6. Descenso de endorfinas endógenas.
7. Modificaciones de la respuesta a las prostaglandinas.
8. Secreción excesiva de prolactina.
9. Déficit de vitaminas (calcio y magnesio y vitamina B6).

3.1. CAMBIOS EN LAS HORMONAS OVÁRICAS

Se ha implicado la necesidad de ovulación y de formación de cuerpo lúteo para que se produzca el cuadro. Aunque no se ha observado ninguna alteración en los niveles plasmáticos de estrógenos y progesterona en mujeres con SPM, lo que sí se ha demostrado en las mujeres afectas es un modelo pulsátil de frecuencia alta y amplitud baja de progesterona que se relaciona temporalmente con la secreción del LH.

Los niveles elevados de hormonas gonadales y sus fluctuaciones pueden no ser la única causa de SPM pero si pueden ser la causa de una sintomatología más grave en mujeres más sensibles (5). Una respuesta anómala a niveles hormonales normales de esteroides ováricos es característica del SPM.

3.2. TEORÍA DE LA RETENCIÓN DE LÍQUIDOS

Los estrógenos estimulan el Sistema Renina Angiotensina- Aldosterona (SRAA) favoreciendo la retención hídrica, mientras la progesterona tiene una acción natriurética (6). De todos los progestágenos sintéticos, sólo la Drospirinona presenta esta acción antiminerlocorticoide. Así, el descenso brusco de la progesterona antes de la menstruación favorecería la retención hidrosalina inducida por los estrógenos. De todas formas, en mujeres con SPM no se han observado modificaciones en los niveles de sodio y agua, ni de aldosterona, ni un incremento real del peso corporal, y el edema es producido fundamentalmente por extravasación de líquidos al espacio extravascular (7).

3.3. INTERACCIÓN ENTRE LAS HORMONAS GONADALES Y EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

La acción de las hormonas ováricas en el SNC sería a través de la modulación sobre diferentes sistemas de neurotransmisores (catecolaminas, endorfinas, dopamina, gaba y serotonina) (8), implicados en la regulación de las funciones del humor, cognitivas y del comportamiento.

En teoría, los estrógenos serían estimulantes neurales y la progesterona podría tener un efecto inhibitor de la mayoría de la actividad neuronal.

3.3.1. Interacciones con opioides endógenos

Su actividad cerebral está aumentada progresivamente a lo largo del ciclo por los estrógenos y por la progesterona. Se ha propuesto que en la fase lútea final se produce un descenso brusco que provoca una supresión opiácea, siendo más acentuada en mujeres con SPM (9).

3.3.2. Interacciones con el GABA

El ácido gammaaminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitor cerebral. La alopregnanolona se fija con gran afinidad al receptor del GABA-A e incrementa su sensibilidad al GABA, produciendo sedación. Los niveles bajos de alopregnanolona y de GABA en la fase lútea de mujeres con SPM han sido implicado en síntomas como la ansiedad, irritabilidad y agravamiento premenstrual de la epilepsia (10).

3.3.3. Interacciones con las catecolaminas

Los estrógenos disminuyen y la progesterona aumenta la acción de la monoaminoxidasa (MAO) y la catecol-o-metiltransferasa (8). La actividad MAO es mínima de 5-10 días después de la ovulación, por lo que podrían producirse un aumento de catecolaminas premenstruales, aunque las implicaciones clínicas en el SPM son de difícil interpretación.

3.3.4. Interacciones con prostaglandinas cerebrales

La relación entre SPM y PG es circunstancial, como demuestra el hecho de que la manipulación farmacológica del metabolismo de las prostaglandinas da lugar a resultados dispares pues se han descrito mejorías en el SPM con precursores de las prostaglandinas y con antiprostaglandínicos (11).

3.3.5. Interacciones del sistema serotoninérgico

La Serotonina parece tener un papel central en la sintomatología psíquica del SPM. Mientras los estrógenos aumentan la actividad serotoninérgica, la progesterona la disminuye, observándose un máximo de actividad serotoninérgica en la fase lútea media y un mínimo en la fase lútea tardía coincidiendo con el momento de mayor gravedad sintomática (12).

3.4. FACTORES GENÉTICOS O HEREDITARIOS

Se habla de "predisposición" a una respuesta disfórica ante ciertos acontecimientos reproductivos normales a lo largo de la vida de la mujer. Asimismo, parece haber una línea de continuidad entre depresión postparto, disforia premenstrual, disforia inducida por anticonceptivos orales y depresión en perimenopausia (13). Lo que aún no está claro es si la sensibilidad aumentada a la depresión se determina genéticamente o evoluciona dinámicamente según los factores de vulnerabilidad medioambientales (14).

3.5. DEFICIENCIAS DE VITAMINAS Y MINERALES

Puesto que la piridoxina actúa en la biosíntesis de dopamina, serotonina y prostaglandinas, se creyó que una disminución de sus niveles cerebrales podría ser causa de algunos de los síntomas del SPM. También se relacionó el SPM con la de deficiencia de vitamina A, B, Zinc, Magnesio y Calcio, pero lo cierto es que no ha sido identificada deficiencia nutricional sistemática alguna y la eficacia de su restitución es cuestionable.

3.6. FACTORES PSICOAFECTIVOS, EMOCIONALES O PSICOLÓGICOS

Se ha demostrado una clara relación entre SPM (y más aún para el TDP) y la existencia de trastornos afectivos previos (15).

3.7. ANOMALÍA EN EL CIRCUITO TEMPORO-LÍMBICO

De la observación del agravamiento premenstrual de su enfermedad y de los síntomas afectivos en mujeres epilépticas, se introdujo esta teoría etiológica, refrendada por el hecho de la existencia de casi un 50% de disforia premenstrual en mujeres con epilepsia, mucho mayor que en mujeres con trastorno bipolar (15%).

4. FISIOPATOLOGÍA

Se partiría de una predisposición genética al SPM. Esta hipersensibilidad del individuo a las fluctuaciones de las hormonas gonadales contribuye a la vulnerabilidad a padecer trastornos en otros periodos de cambio o inestabilidad hormonal como postparto y perimenopausia.

La desregulación del SNC puede ser el resultado de alteraciones del sistema de neurotransmisores, que pueden ser provocadas por cambios bruscos hormonales o por una hipersensibilidad a niveles normales de estas hormonas. Los síntomas pueden ser resultado de una afectación del equilibrio entre dos o más sistemas específicos o simplemente de la alteración de un sistema único. La incidencia de los síntomas y su gravedad tienen un carácter individual y dependen del ambiente de la mujer, de la percepción que haga de los síntomas y de su habilidad para sobrellevarlos, en esto influyen experiencias pasadas además de la interacción de los distintos sistemas de SNC afectados por las modificaciones hormonales.

En el SPM se produce un mecanismo de adaptación biológica desconocido (16) que devuelve los distintos sistemas a un funcionamiento equilibrado y los síntomas desaparecen espontáneamente, normalmente en un día, incluso en los pacientes más graves. En definitiva, se trataría de una especial sensibilidad individual de los diferentes sistemas de neurotransmisores del SNC al efecto modulador de las hormonas sexuales.

5. SINTOMATOLOGÍA

Se dividen, aunque de una manera superpuesta, en síntomas somáticos y psíquicos.

5.1. SÍNTOMAS SOMÁTICOS

Se han descrito más de 150 signos-síntomas somáticos como posibles manifestaciones premenstruales, que podemos resumir en seis conjuntos de síntomas, como queda reflejado en la Tabla II.

Tabla II. Síntomas Somáticos	
Conjunto sintomático	Síntomas relacionados
Dolor	Cefalea, hipersensibilidad mamaria, dolor articular, dolor muscular.
Síntomas neurovegetativos	Insomnio, anorexia, avidez por ciertos alimentos, fatiga, letargia, agitación, alteración de la libido.
Alteración del sistema nervioso autónomo	Náuseas, diarreas, palpitaciones.
Alteración del SNC	Convulsiones, mareos, vértigos, parestesias y temblores.
Trastornos hidro-electrolíticos	Distensión abdominal, aumento de peso, oliguria y edemas.
Trastornos dermatológicos	Acné, piel grasa, cabello graso, cabello seco, hirsutismo.

Los más frecuentes son:

- Tensión mamaria (aumento del volumen mamario con dolor).
- Distensión abdominal (tensión dolorosa del abdomen y aumento de peso premenstrual).
- Artralgias, mialgias, cefaleas, edemas periféricos y alteraciones del hábito intestinal.

5.2. SÍNTOMAS PSÍQUICOS

Los síntomas psicológicos más comúnmente relacionados con el SPM, según Freeman (17), son:

Tabla III. Síntomas Psicológicos	
Cognitivos y conductuales	Del ánimo
<ul style="list-style-type: none"> - Trastornos del sueño - Cambios en el apetito - Disminución de la concentración - Disminución del interés - Retraimiento social 	<ul style="list-style-type: none"> - Irritabilidad - Oscilaciones del ánimo - Ansiedad/tensión - Depresión - Sentimiento de falta de control

Los síntomas centrales del SPM son la *irritabilidad* y la *tensión*, y en más de la mitad de las pacientes aparecen también signos de depresión-ansiedad.

Es habitual la coincidencia de trastornos del ánimo y de ansiedad con el TDP, lo que crea un problema de diagnóstico diferencial importante. Por otro lado, no se ha encontrado relación entre TDP y esquizofrenia.

6. DIAGNÓSTICO

6.1. CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS

Se pueden diferenciar tres categorías diagnósticas-terapéuticas:

- **Molestia premenstrual (“molimia”)**: La sintomatología no interfiere con la actividad diaria de la mujer, aunque pueden ser incómodos o estresantes.
- **Síndrome premenstrual**: Definido en el ICD-10 (Tenth Revision of the International Classification of Diseases) como historia de síntomas físicos o cambios de humor que ocurren cíclicamente.
- **Trastorno disfórico premenstrual**: Criterios según el DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disease). Documentación prospectiva de los síntomas durante al menos dos ciclos, que alteran la funcionalidad de la mujer.

6.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SPM

Los múltiples criterios diagnósticos del SPM, según diferentes organismos e instituciones, se recogen en el Documento de Consenso de la SEGO sobre “Síndrome premenstrual” de 2004 (3).

Según las directrices del American College of Obstetrics and Gynecologist (18), el diagnóstico de SPM debe incluir:

1. Síntomas concordantes con SPM.
2. Aparición de estos síntomas durante la fase lútea (últimas 2 semanas del ciclo).
3. Alivio de estos síntomas durante la fase folicular.
4. Interferencia de los síntomas con la actividad vital de la mujer.

6.3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El SPM debe diferenciarse de la exacerbación premenstrual de síntomas de algunas condiciones médicas como: Lupus eritematoso, alteraciones tiroideas, colon irritable, migraña, asma, síndrome de fatiga crónica y alergias; o psiquiátricas como: Depresión, cuadros de pánico o ansiedad, y otras más (1).

Un aspecto fundamental y necesario para el diagnóstico de SPM es la presencia de días libres de síntomas, hecho no habitual en los demás procesos.

6.4. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

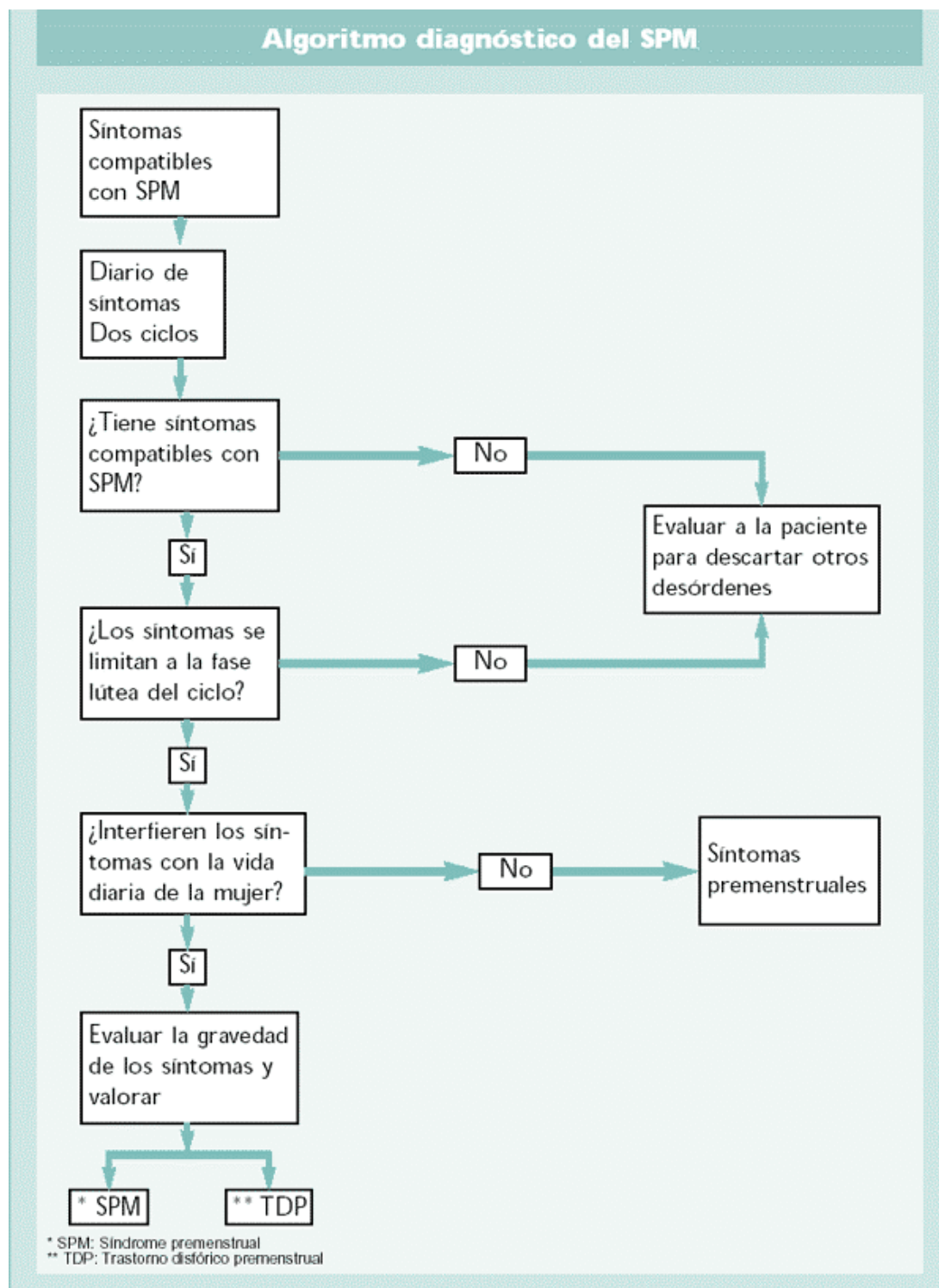
Aunque puede realizarse un diagnóstico provisional basándose en la descripción de los síntomas, el diagnóstico debe ser confirmado con un diario *prospectivo* durante, al menos, dos ciclos consecutivos.

Existe un amplio listado de *escalas y diarios* para el estudio el SPM, con sus ventajas e inconvenientes, y que han sido recogidas en el Documento de Consenso de la SEGO de 2004 (3).

6.5. ALGORITMO DIAGNÓSTICO

El esquema de manejo clínico diferencial entre síntomas premenstruales y SPM o TDP se expone en la figura 1 (3).

Figura 1. Algoritmo Diagnóstico del SPM



7. TRATAMIENTO

De las múltiples terapias propuestas, ninguna ha demostrado una eficacia general y definitiva, ni superior a las otras.

7.1. TRATAMIENTOS MÉDICOS

7.1.1. Hormonales

7.1.1.1. Anticonceptivos hormonales orales (AHOs)

Los AHOs sin Drospirinona (gestágeno antiandrogénico) no han demostrado ser un tratamiento de elección en el SPM (19). Mientras los que llevan este nuevo gestágeno son una buena opción en aquellas pacientes con SPM que deseen anticoncepción (3), pues mejoran tanto la clínica somática como la calidad de vida (20).

7.1.1.2. Progesterona y progestágenos

A pesar del amplio uso que han tenido en el tratamiento del SPM, no han demostrado beneficios respecto al placebo (21). Un solo ensayo clínico aleatorizado (ECA) ha encontrado buenos resultados con el uso de Tibolona (22).

7.1.1.3. Danazol

Aunque dosis de 200 mg/día (o sólo en fase lútea) han demostrado, gracias a su acción anovulatoria, su eficacia en el SPM, sus numerosos efectos secundarios lo hacen sólo útil en casos muy severos y durante periodos cortos de tiempo.

7.1.1.4. Análogos de la GnRH

Su elevado coste, los efectos secundarios de la hipoestrogenemia y la reaparición de clínica tras el cese de su uso, hace limitado su aplicación en el SPM. Se han descrito disminución de efectos secundarios con resultados aceptables al asociarlos a terapia hormonal (estrógenos-progestágenos o Tibolona).

7.1.1.5. Mifepristona

La utilidad de este antagonista de la progesterona en el SPM no está demostrada.

7.1.2. No Hormonales

7.1.2.1. Antiinflamatorios no esteroideos (Aines)

Los datos existentes son contradictorios, por lo que no se puede recomendar su uso para el tratamiento del SPM. La mayoría, y especialmente el ácido mefenámico, pueden ser útiles en el tratamiento de la dismenorrea, así como otros síntomas orgánicos como la distensión abdominal, la tensión mamaria o la cefalea (23).

7.1.2.2. Diuréticos

Sólo la espironolactona (antagonista de aldosterona) ha demostrado eficacia en disminución de la sensación de hinchazón y otros síntomas físicos-psíquicos, utilizándola desde el día 14 hasta el inicio de la regla a 100 mg/día (24).

7.1.2.3. Inhibidores de la prolactina

El uso de Bromocriptina durante la fase lútea a dosis de 2,5 mg/12 horas, aunque parece poder mejorar la mastodinia, no es uno de los tratamientos de elección en el SPM.

7.1.3. Fármacos Psicotropos

7.1.3.1. Antidepresivos: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Existe evidencia de buen nivel del valor de la fluoxetina, sertralina y paroxetina en el tratamiento de los síntomas físicos y psicológicos del SPM (25), incluso administrados sólo en la fase lútea. Sus efectos secundarios más deletéreos son la pérdida de la libido y la dificultad para alcanzar el orgasmo.

7.1.3.2. Otros antidepresivos serotoninérgicos

La clomipramina se ha mostrado útil a dosis de 50-200 mg/día. La venlafaxina (inhibidor de recaptación de serotonina y noradrenalina) a dosis de 35,7 y 75 mg/día también se ha mostrado efectiva, mientras que con la nefadozona los resultados son contradictorios.

7.1.3.3. Ansiolíticos

Alprazolam (benzodiazepina) a 0,25-0,5 mg durante todo el ciclo o sólo en fase lútea se podrá utilizar en caso de intolerancia a ISRS, debido a su potencial adictivo. La buspirona a 25 mg/día también puede ser útil. Otros psicofármacos no deben en la actualidad usarse para esta patología.

7.2. TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS

La eficacia de la ooforectomía bilateral (con o sin histerectomía), tras demostración prequirúrgica de mejoría con anovuladores, es evidente (26). Pero en la actualidad rara vez está justificada por disponer de fármacos con gran eficacia.

7.3. PSICOTERAPIA

La terapia cognitivo-conductual para el afrontamiento del estrés (ya sea individual o en grupo) se ha revelado como la más eficaz de entre las medidas psicoterápicas (27).

7.4. MEDIDAS HIGIÉNICO DIETÉTICAS Y ACTIVIDAD FÍSICA

La **información** que reciba tanto la paciente como sus familiares, basada en una buena relación médico-paciente, es importante para superar los temores respecto a este síndrome. Para ello, es de gran validez la cumplimentación de calendarios de autoevaluación (3).

A pesar de la falta de evidencia sobre el valor de las **recomendaciones dietéticas**, se ha visto empíricamente que reducir la ingesta de cafeína, azúcares refinados o sodio pueden ayudar en mujeres que tienen una leve o moderada sintomatología.

Los **suplementos con vitamina B6** (piridoxina) y con **suplementos cálcicos o de magnesio** no han demostrado una evidente mejoría con su uso.

El efecto del **ejercicio físico** sobre la liberación de endorfinas y sobre otras hormonas podría tener aplicación terapéutica en el SPM, pero no existe evidencia sobre tal hecho.

La **fitoterapia** o exposición al sol durante la fase lútea podría ser beneficiosa, aunque se necesitan más estudios que lo corroboren.

7.5. TERAPIAS ALTERNATIVAS

El **aceite de onagra** no ha demostrado efectos superiores al placebo en el tratamiento del SPM.

El **Vitex Agnus Castus (Sauzgatillo)**, por su eficacia demostrada (estudios nivel de evidencia A2) y por sus muy poco probables y autolimitados efectos secundarios (reacciones de tipo alérgico), constituye una opción terapéutica muy válida en el SPM leve-moderado (3).

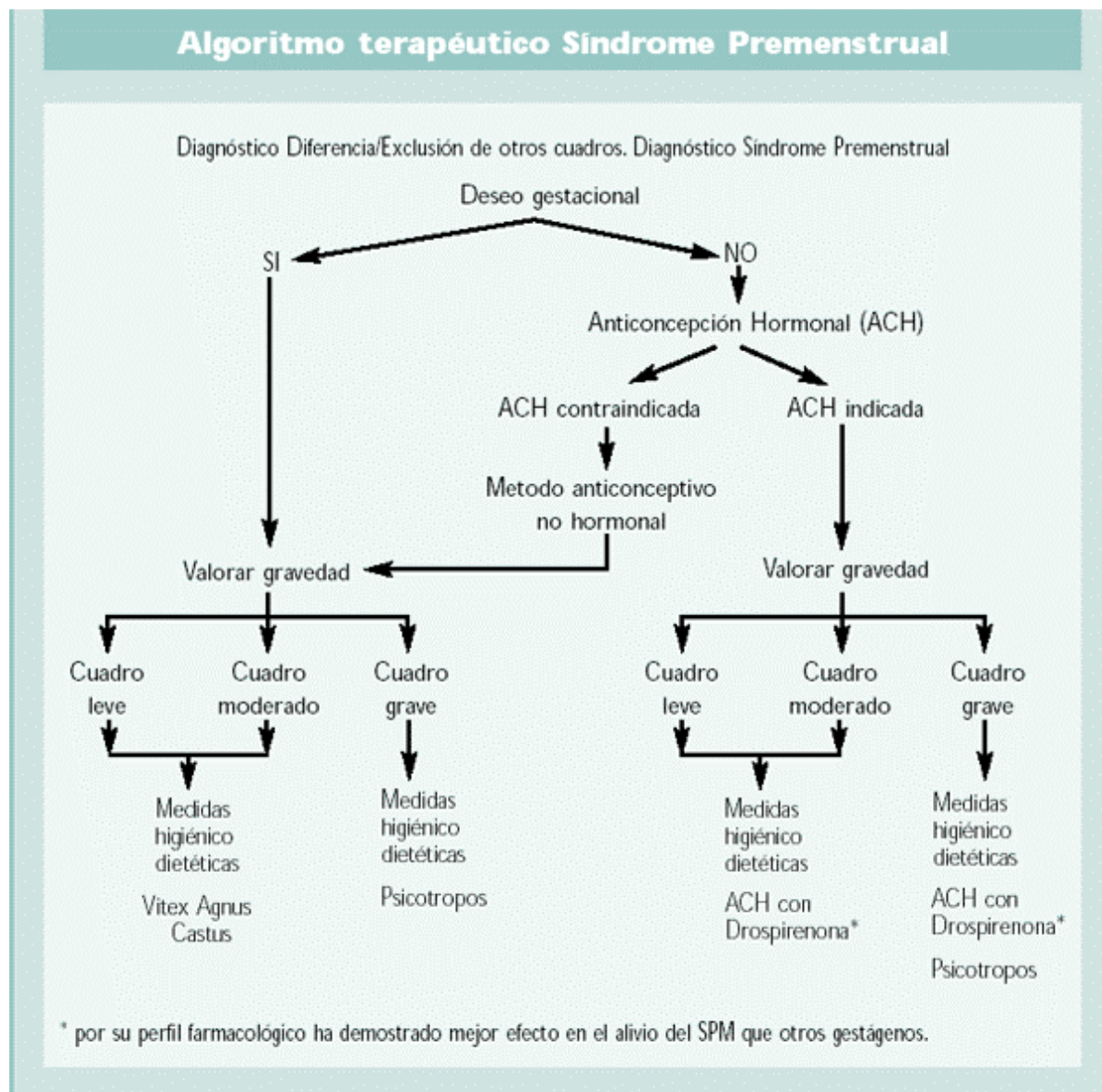
El **VAC** inhibe la liberación de prolactina, mejora la función del cuerpo lúteo y restablece el equilibrio estrógeno-progesterona (28).

En Europa, la German Commission E ha aprobado su uso para las irregularidades del ciclo menstrual, los trastornos premenstruales y la mastodinia (29).

7.6. ALGORITMO TERAPÉUTICO

El tratamiento se basará en función tanto de datos objetivos como de la vivencia subjetiva de su enfermedad, proponiendo el siguiente algoritmo orientativo.

Figura 2. Algoritmo terapéutico Síndrome Premenstrual



8. RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA SOBRE EL SPM, SEGÚN EL A.C.O.G (30)

8.1. GRADO DE RECOMENDACIÓN A (Basado en una evidencia científica buena y consistente):

- I. Las mujeres diagnosticadas de SPM deberían reunir criterios diagnósticos estándares y confirmar sus síntomas mediante un calendario prospectivo.
- II. Los factores de riesgo como el estrés o la personalidad no son útiles para diferenciar las mujeres con SPM de las que no lo padecen.
- III. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se han mostrado efectivos en el tratamiento del SPM.
- IV. El peso de la evidencia no apoya la utilidad de la progesterona natural o del aceite de onagra en el tratamiento del SPM.

8.2. GRADO DE RECOMENDACIÓN B (Basado en evidencia científica limitada o inconsistente):

- I. Los análogos de la GnRH y la ooforectomía bilateral se han mostrado efectivos en el SPM, pero sus efectos secundarios limitan su utilidad en la mayoría de las pacientes.
- II. El tratamiento con el ansiolítico Alprazolam es efectivo en algunas pacientes, pero sus efectos secundarios limitan su utilidad como tratamiento de primera línea.
- III. Las recomendaciones dietéticas son una aproximación terapéutica razonable de primera línea en muchas de estas pacientes.
- IV. Los suplementos de calcio se han mostrado efectivos en el tratamiento del SPM, mientras que el magnesio, vitamina B6 y vitamina E pueden tener efectos escasos en este síndrome.
- V. Los anticonceptivos orales pueden mejorar los síntomas físicos del SPM.

8.3. GRADO DE RECOMENDACIÓN C (Basado principalmente en consensos u opiniones de expertos):

- I. La terapia de apoyo es fundamental en todas las pacientes con SPM.
- II. El ejercicio aeróbico se puede recomendar a las pacientes con SPM.
- III. En una aproximación terapéutica global, los tratamientos deberían emplearse en un orden creciente de complejidad:
 - **1º paso:** Terapia de apoyo, dieta rica en carbohidratos no refinados, ejercicio aeróbico, suplementos nutricionales (calcio, magnesio, vitamina B6, vitamina E), *Vitex agnus castus*, espironolactona.
 - **2º paso:** ISRS (fluoxetina o sertralina), si no responden considerar un ansiolítico.
 - **3º paso:** Supresión hormonal de la ovulación (Anticonceptivos orales o análogos de la GnRH).

9. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Cancelo MJ. Síndrome Premenstrual: Un problema para la mujer actual. Editores médicos, S.A y Gineladius. 2003.
- (2) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. Fourth Edition. Washington C., 1994.
- (3) [DOCUMENTO DE CONSENSO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA \(SEGO\): Síndrome premenstrual](#). Madrid, 2004.
- (4) Halbreich U, Borenstein J, Peralstein T, Kahn LS. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (Suppl) 3: 1-23.
- (5) Schmidt P.J., Nieman L.K., Danaceau M.A. et al. Differential Behavioral effects of Gonadal Steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N Eng J Med* 1998; 338: 209-16.
- (6) Gianetto - Berruti A., Feyles V. Premenstrual Syndrome. *Minerva Synecol.* 2002; 53 (2): 85-95.
- (7) Rosenstein D.L., Kalogera K.T., Kalafut M, et al. Peripheal Measures of Argenine Vasopressin, atrial natriuretic peptide and adrenocorticotropic hormone in Premenstrual Syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1996; 21:347-59.
- (8) Backstrom T. Neuroendocrynology of Premenstrual Syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35: 612 -28.
- (9) Cluong C.F., Hsi Bp, Gibbons W.E. Perioovulatory Beta - Endorphin Levels in Premenstrual Syndrome. *Obstet Gynecol* 1994; 83:775-60.
- (10) Halbreich U, Petty F. Yonkens K. et al. Low plasma gamma - aminobutyraacid levels during the late luteal phase of women with premenstrual dysphoric disorders. *Am J Phsychiatry* 1996; 153: 718-20.
- (11) JakuBowicz D.L., Soddan E., Dewkunt J. The treatment of premenstrual tension with mefanami acid: Analysis of Prostaglandin concentrations. *Br J Obstet Gyneacol* 1984; 91: 78-84.
- (12) Rapkin A.J. The role of Serotonin in Premenstrual Syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35: 629-36.
- (13) Steward D.E., Boydell K. M. Psychologic distress during menopause: associations across the reproductive life cycle. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 1993; 23: 157-62.
- (14) Halbreich U., Alt I.H., Pau L. Premenstrual Changes Impaired Hormonal Homeostasis. *Endocrinal metab clin North Am* 1988; 17: 173-94.

- (15) Blumer D., Herzog A.G., Himmelhoch J., et al. To what extent do premenstrual and interictal dysphoric disorder overlap? Significance for therapy. *J Affective Disorders* 1998 (b); 48: 215-25.
- (16) Halbreich U. The Etiology, Biology and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 55-59.
- (17) Freeman EW. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: definitions and diagnosis. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 25-37.
- (18) ACOG. Committee opinion. Premenstrual syndrome. Number 155-April 1995 (replaces no 66-January 1989). Committee on Gynecologic Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 50 (1): 80-4.
- (19) Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, et al. Concurrent use of oral contraceptive containing drospirenone. Effect on premenstrual symptoms. *J Reprod Med* 2002; 47 (1): 14-22.
- (20) Borenstein J, Yu HT, Wades S, et al. Effect of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and drospirenone on premenstrual symptomatology and health-related quality of life. *J Reprod Med* 2003; 48 (2): 79-85.
- (21) Freeman E, Rickels K, Sondheimer SJ, et al. Ineffectiveness of progesterone suppository treatment for premenstrual syndrome. *JAMA* 1990; 264 (3):349-53.
- (22) Taskin O, Gokdeniz R, Yalcinoglu A, et al. Placebo-controlled cross-over study of effects of tibolone on premenstrual symptoms and peripheral beta-endorphin concentrations in premenstrual syndrome. *Hum Reprod* 1998; 13 (9): 2402-5.
- (23) Wood C, Jacobowicz D. The treatment of premenstrual symptoms with mefenamic acid. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87 (7): 627-30.
- (24) Wang M, Hammarback S, Lindhe BA, et al. Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74 (10): 803-8.
- (25) Steiner M, Steinberg S, Stewart D, et al. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. Canadian Fluoxetine/Premenstrual Dysphoria Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 1529-1534.
- (26) Casper RF, Hearn MT. The effect of hysterectomy and bilateral oophorectomy in women with severe premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162 (1): 105-9.
- (27) Pearlstein T, Steiner M. Non-antidepressant treatment of premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl 12): 22-27.

- (28) Wuttke W, et al. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*) – Pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine* 2003; 10: 348-357.
- (29) Daniele C, et al. *Vitex agnus castus*. A systematic review of adverse events. *Drug Safety* 2005; 28 (4): 319-332
- (30) ACOG: Premenstrual syndrome. ACOG practice bulletin n° 15; 2000.

«Los Protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente de los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estos protocolos no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en departamentos y servicios hospitalarios».