

El síndrome premenstrual

Ma. Luisa Marván*
Carlos M. Contreras*

Summary

The premenstrual syndrome (PMS) is a common ailment that fluctuates from light anxiety to severe depression. Changes in emotionality are detected by relatives, and in some cases are associated with disruptive behavioral patterns, including some self-directed aggressive and antisocial attitudes. Steroidal hormone levels and neurotransmitters metabolism appear in normal ranges in PMS; notwithstanding, some trait-bordered abnormalities in personality are common features. Women with currently high levels of anxiety and depression suffer an enhancement of their symptomatology before menstruation. Anxiety as a trait in some population, or an increased susceptibility to stressing situations before menstruation in other, may lead to a transient anxious depression state. The transient anxious-depressive state in PMS may be blocked by the same antidepressants promoting 5-HT function, suggesting the participation of this neurotransmitter in PMS.

Resumen

El síndrome premenstrual (SPM) se caracteriza por una serie de síntomas emocionales y somáticos que se presentan durante la segunda mitad del ciclo menstrual y alcanzan su máximo nivel en el periodo anterior a la menstruación. Dichos síntomas varían desde la ansiedad e irritabilidad moderadas, hasta la depresión severa. Es frecuente que los síntomas premenstruales sean una exacerbación de los síntomas de tipo ansioso y depresivo que están presentes a lo largo de todo el ciclo, pero ésta no es una regla. En el presente trabajo se discuten algunas hipótesis que se han emitido acerca de la relación que existe entre los neurotransmisores, las hormonas gonadales y la depresión.

Se han ensayado diversos tratamientos para el SPM, especialmente el hormonal y el psicofarmacológico. Con respecto al tratamiento hormonal, los reportes son contradictorios. Esto se puede deber a que no se ha podido demostrar que haya una anomalía hormonal simple en la etiología del SPM. Parece más acertada la idea de que los síntomas del SPM sean consecuencia de algunos cambios aún desconocidos en la interacción funcional que hay entre las hormonas gonadales y los neurotransmisores cerebrales. Es por ello que los resultados del tratamiento del SPM con psicofármacos son más alentadores, particularmente con algunos derivados de las dibenzodiazepinas. Esto hace suponer que el control del estado ansioso/depresivo que aparece en el SPM, junto con el control del dolor periférico asociado, constituye el modelo terapéutico más racional.

En el apéndice del DSM-III-R dedicado a las categorías diagnósticas propuestas que requieren estudios ulteriores (63), se mencionan tres entidades. La prime-

ra es el trastorno disfórico del final de la fase luteínica, la segunda se refiere a la personalidad sádica y la tercera a la personalidad destructiva. En el prólogo de la obra se reconoce que las dos últimas categorías antes mencionadas se incluyen "...por razones sociológicas", aunque no se aclara el motivo de inclusión del trastorno disfórico del final de la fase luteínica. Es evidente que se trata de un tema de debate. Se trata de un estado transitorio e inconstante, y los síntomas pueden causar confusión en quien lo padece y en quienes intentan diagnosticarlo. El DSM-III-R incluye diez criterios para establecer el diagnóstico que, en términos generales, se comparten con los trastornos del estado de ánimo y con los trastornos por ansiedad. El objetivo de esta revisión es ilustrar al lector sobre algunos aspectos fisiopatológicos y terapéuticos del trastorno disfórico del final de la fase luteínica, al cual, en términos más amplios, se le denomina Síndrome Premenstrual (SPM).

Desde hace tiempo se ha observado que las mujeres en edad fértil presentan una serie de oscilaciones en su estado de ánimo y en su percepción del entorno. Debido a que estas oscilaciones conductuales guardan una relación temporal estrecha con la ciclicidad de la menstruación, se les ha relacionado con las fluctuaciones de la secreción de hormonas. Generalmente, durante la primera mitad del ciclo menstrual, las mujeres son más activas y reportan sensación de bienestar, mientras que en la segunda mitad del ciclo la conducta es más pasiva y receptiva. En ocasiones los días anteriores a la menstruación se acompañan de irritabilidad, hostilidad, ansiedad y rasgos de depresión (80). Se conoce como SPM al conjunto de síntomas emocionales, conductuales y somáticos que se inician de dos a doce días antes de la menstruación (10). Por lo regular, el SPM alcanza su nivel máximo justamente antes de la menstruación y declina al iniciarse ésta (6), aunque algunos autores (52) incluyen todo el período de la menstruación.

Prevalencia

En un estudio en el que participaron 525 mujeres, se encontró que 97% de ellas presentaba algún síntoma premenstrual. Los síntomas más comunes fueron las alteraciones del talante, la irritabilidad y el edema (62). Este elevado porcentaje de mujeres que presentó por lo menos un síntoma premenstrual, coincide con lo reportado por otros autores (47), quienes estudiaron a 400 mujeres cuyas edades oscilaban entre los 14 y

* Laboratorio de Neurofarmacología. Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM; Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana. México.

La correspondencia puede ser enviada a: CM Contreras. Apdo. Postal 320, Xalapa 91000, Veracruz, México.

los 30 años, y encontraron que solamente 5% de ellas no presentaba ningún síntoma premenstrual; 31% reportó tener síntomas severos que afectaban su comportamiento social. Los síntomas más comunes fueron la mastalgia, el dolor abdominal y el nerviosismo. En otro estudio (46) se encontró que de 730 enfermeras, 87% tenía síntomas premenstruales. Cuando los síntomas se categorizaron de acuerdo con su severidad, sólo 3.2% reportó tener síntomas severos. De éstas, muy pocas reportaron un deterioro significativo de su trabajo. En otro reporte (77) se indicó que de 219 mujeres, 76% reportó tener síntomas premenstruales severos que interferían con sus actividades diarias. Las actividades más afectadas fueron las relaciones personales, mientras que las menos afectadas fueron las laborales. Por último, se estudió una muestra de 1,852 mujeres y se encontró una prevalencia de síntomas premenstruales de 72.8%. El 7.5% de ellas tenía necesidad de asistencia médica por sus alteraciones de tipo depresivo (36). Estos estudios coinciden en señalar porcentajes relativamente elevados de prevalencia del SPM, ya que todos ellos hablan de que alrededor de tres cuartas partes de las diferentes muestras estudiadas padecen algún síntoma premenstrual.

Sin embargo, otros reportes consignan una prevalencia menor. En un estudio (48) se encontró que por lo menos 40% de las mujeres experimenta algún síntoma premenstrual y sólo del 2 al 10% padece síntomas severos. En otro estudio (79) se encontró que 30% de la muestra (2501 mujeres) había reportado tener varios síntomas premenstruales, especialmente inestabilidad del talante. Como se puede observar, la prevalencia que se detecta es variada. Esto se explica por los distintos criterios empleados para definir al SPM; mientras que para algunos autores es suficiente la presencia de un síntoma, como sería la inestabilidad afectiva cuya severidad es notable, para otros es necesario que se cumpla un esquema sindrómico, aunque los diversos estudios indican que entre 2 y 10% de las muestras estudiadas padece trastornos severos relacionados con el SPM.

En cuanto a los factores que pueden influir en la incidencia del SPM, no se ha encontrado relación alguna con la edad, el estado marital o la paridad (34), ni con la raza (73). En cambio, en un estudio realizado en 402 pares de gemelas, se encontraron datos que sugieren de una predisposición genética a padecer el SPM (78).

Sintomatología

Hay por lo menos dos formas de clasificar la sintomatología del SPM; una de ellas establece un criterio relacionado con la severidad de la sintomatología (2,39). En los casos de SPM ligero, los síntomas incluyen ansiedad, irritabilidad y cambios del talante con o sin edema. En los casos más graves suelen añadirse cefalalgia, sensación de opresión retroesternal, fatiga, vértigos y desmayos. Finalmente, en los casos más severos es característica la depresión manifestada por sensación subjetiva de abandono, llanto, confusión, insomnio y aislamiento. Estos últimos casos son los más

graves, ya que pueden ocasionar conductas violentas, incluido el suicidio. En otras aproximaciones, como la del DSM-III-R (63), el diagnóstico se establece por la presencia de cinco de los diez síntomas allí mencionados. Los síntomas cardinales incluyen la labilidad afectiva, la ira, la ansiedad y el humor depresivo. Los cinco síntomas que le siguen se refieren a consecuencias de esos primeros síntomas cardinales, y el último se refiere a las molestias somáticas que acompañan al SPM. También se le define como un estado transitorio y recurrente que interfiere con las actividades cotidianas y que no produce la exacerbación de otros trastornos, como la depresión mayor, la crisis de angustia o el trastorno de la personalidad, aunque se reconoce el riesgo de suicidio. Al principio de la década pasada no se había logrado un consenso en lo relativo al número, combinación o variedad de síntomas del SPM (1), pero ahora se cuenta con algunas coincidencias de criterio que permitirán estudiarlo desde un punto de vista compartido.

Personalidad premórbida y SPM

Es válido asumir que los síntomas de cualquier entidad psicopatológica están influidos por la personalidad del individuo. El SPM no es la excepción. Hay una relación mutua entre el SPM y algunos trastornos de la personalidad (29). A menudo el SPM está asociado con la distimia, las fobias, los trastornos obsesivo-compulsivos y con el abuso y la dependencia del alcohol y de otras drogas (72).

A pesar de la postura que sostiene el DSM-III-R (63), en una considerable proporción de mujeres que padecen SPM, los síntomas constituyen una exacerbación premenstrual o menstrual de ciertos rasgos de personalidad (21,38,83); en ocasiones se trata de algunos rasgos de tipo neurótico (42) y en otros, de niveles elevados de ansiedad (16). Asimismo, en las mujeres que padecen de SPM es frecuente encontrar una historia de episodios depresivos, trastorno depresivo mayor y, en general, trastornos afectivos (64). Más aún, en un estudio longitudinal se logró demostrar que las mujeres con puntajes elevados en la escala de depresión del cuestionario *Premenstrual Assessment Form* suelen presentar periodos de depresión mayor (33). Por ello, se ha sugerido (36) que los síntomas premenstruales severos de naturaleza depresiva son la manifestación subyacente de un trastorno depresivo.

Algunos autores (26,49,53) consideran que hay una relación estrecha entre la depresión y el SPM. Un número elevado de mujeres ingresan a las clínicas psiquiátricas durante los días que anteceden a la menstruación; a menudo los internamientos se deben a actitudes agresivas o impulsivas, así como a intentos de suicidio (26). La aparente contradicción entre los criterios de exclusión enumerados en el DSM-III-R y los hallazgos que relacionan la sintomatología depresiva con el SPM, se explica porque quienes participaron en la elaboración del apéndice respectivo no permanecieron ociosos. Es pertinente mencionar que varios de los trabajos antes mencionados fueron realizados por

algunos de los integrantes de la comisión encargada de elaborar el apéndice del trastorno disfórico del final de la fase lútea, sólo que en fechas posteriores a la emisión del DSM-III-R, lo que hace predecible un cambio de criterios en el futuro.

Procesos psicofisiológicos subyacentes al SPM

Conviene destacar que muchas de las lagunas en el conocimiento de la fisiopatología del SPM, se deben a la carencia de modelos animales para estudiarlas. La aproximación experimental en animales de laboratorio permite manipulaciones y procedimientos que éticamente tienen limitaciones importantes cuando se trabaja con seres humanos. En este sentido, los animales de laboratorio sometidos por tiempo prolongado a situaciones de estrés, pierden su capacidad para obtener reforzadores, lo que constituye un modelo de anhedonia (61). En esta situación experimental el estrés precede a la depresión. Por otro lado, en el SPM la ansiedad antecede o acompaña a la depresión. Es por ello que en el estudio y aún en el tratamiento del SPM se consideran algunos aspectos de la fisiopatología de la depresión.

Las hormonas y el SPM

El SPM puede presentarse debido a niveles plasmáticos elevados de estradiol, así como a niveles elevados, o incluso normales, de progesterona (37,64), lo que pone en duda la teoría de que el SPM se deba a anomalías en los niveles circulantes de hormonas.

No se han encontrado diferencias en los niveles plasmáticos ni en la secreción de progesterona, estradiol, hormona folículo estimulante, hormona luteinizante, dihidroepiandrosterona, dihidrotestosterona, prolactina y cortisol en las mujeres con SPM, al compararlas con las controles (68).

Se ha sugerido que la prolactina puede participar en la génesis del SPM (4); sin embargo, no se ha logrado confirmar esta suposición (15,58). Por ello, se ha ensayado la bromocriptina para el manejo del SPM (31), pero con resultados contradictorios (5). También se ha supuesto que en las mujeres con SPM subyace un hipotiroidismo subclínico, pero con el tratamiento del SPM con T-4 no se han obtenido mejores resultados que con el placebo, por lo que se supone que en el SPM no necesariamente existe daño tiroideo (57). También se ha propuesto que el SPM se asocia con una producción anormalmente elevada de prostaglandinas, lo que más bien parece relacionarse con el dolor premenstrual. En efecto, los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas controlan eficazmente la dismenorrea (14); tal es el caso del ácido mefenámico (45,54) y el naproxén sódico (28). El tratamiento premenstrual con inhibidores de prostaglandinas repercute en algunos de los síntomas subjetivos del síndrome (34), pero es muy probable que esa mejoría se deba simplemente a la supresión del dolor y no a las acciones sobre otros síntomas del SPM.

Los neurotransmisores y el SPM

Mientras que algunos autores han identificado anomalías en el metabolismo de las aminas biógenas en las mujeres con SPM, el curso que siguen estos cambios no es paralelo al desarrollo de los síntomas (59). Sin embargo, otros autores (65) han demostrado con técnicas de radioinmunoensayo, que en las mujeres que padecen SPM, los niveles sanguíneos de 5-HT son inferiores durante la segunda mitad del ciclo menstrual respecto a sus controles.

Existe una interacción funcional entre las hormonas gonadales y los neurotransmisores (7,43). Se ha sugerido que algunos síntomas premenstruales pueden ser causados por la influencia de los esteroides sexuales sobre la actividad de la 5-HT (27). La neurotransmisión 5-HT puede estar influida por cambios en las concentraciones sanguíneas de progesterona (70), mientras que la administración de estrógenos sensibiliza a los receptores 5-HT₁ (8), entre otras estructuras límbicas, en los núcleos septales laterales, los cuales, a su vez, están involucrados en las acciones de algunos antidepresivos (17,19,20).

Modelos terapéuticos

Algunas aproximaciones terapéuticas se enfocan a los problemas agudos del SPM, como la dismenorrea. Empero, el control del dolor no influye sobre las demás alteraciones de un modo contundente. En los casos en que aparecen ansiedad, trastornos de sueño y depresión como síntomas continuos, se justifica que la terapia se encamine a controlar estas alteraciones a lo largo de todo el ciclo (41). Es posible considerar la dismenorrea como un síntoma aislado, en cuyo caso, como se mencionó antes, lo indicado es el tratamiento con inhibidores de prostaglandinas antes de la menstruación. Sin embargo, en otros casos aparece un esquema sindrómico completo, por lo que el modelo terapéutico que se siga, requerirá de una estrategia diferente, y ya contamos con varias alternativas.

Terapia nutricional

Algunos estudios indican que la piridoxina tiene efectos benéficos en el SPM (12,25), que no han sido confirmados (55,66). También se ha intentado proporcionar un suplemento dietético de calcio, reportándose la disminución de varios síntomas, como la depresión, la retención de agua y el dolor (85). De cualquier modo, no se tienen resultados concluyentes sobre las posibles bondades de una terapia nutricional.

Tratamientos hormonales

En general, las mujeres que usan contraceptivos orales presentan menos síntomas premenstruales (81) y, cuando éstos aparecen, son menos severos (32). Empero, a pesar de que la administración de progestágenos ha sido ampliamente explorada en el tratamiento del

SPM, no se ha llegado a resultados concluyentes. Mientras que algunos resultados son alentadores (23, 74), otros (69) hablan de efectos superiores a los del placebo únicamente sobre el edema y la dismenorrea; y, finalmente, otros estudios (30, 44, 50) reportan pocas diferencias entre el efecto de los progestágenos y el placebo.

Se ha reportado que con la supresión de la ovulación en el SPM (51,81), y la interrupción del sangrado menstrual se han obtenido algunos resultados alentadores (84) pero que están aún por confirmarse. La dihidroespiroperona es un anovulatorio progestágeno de reciente síntesis que debido a sus acciones sobre el metabolismo de los mineralocorticoides reduce algunas de las molestias premenstruales relacionadas con el edema (60). Sin embargo, este fármaco ataca sólo una de las molestias que acompañan al SPM, dejando otros síntomas de lado. El danazol (un esteroide sintético) resulta de utilidad para controlar la mastalgia, la letargia y para aumentar el apetito (82), pero no se recomienda usarlo en las mujeres que sufren de depresión primaria o sintomatología ansiosa (24), lo cual limita notablemente su uso en el SPM.

Terapia psicofarmacológica

El estudio reciente de las propiedades de nuevos agonistas 5-HT ha abierto opciones para el tratamiento de la hipertensión arterial, la migraña, la depresión y la ansiedad (9). Las irregularidades de la neurotransmisión de 5-HT se han relacionado con la depresión, la ansiedad y la ganancia excesiva de peso, por lo tanto los tratamientos farmacológicos agonistas de la función de la 5-HT, tienen efectos terapéuticos sobre estos padecimientos (85,86). Inclusive, la administración de fenfluramina, que es un liberador presináptico de 5-HT (67), durante la fase lútea reduce los puntajes de depresión y el consumo elevado de carbohidratos y grasas (13). La nortriptilina también es eficaz en el tratamiento del SPM (40); y el bloqueador más potente de recaptura de 5-HT que se conoce (3,35,56,71), la clorimipramina, administrada a dosis relativamente ba-

jas por tiempos prolongados, ha producido un alivio casi total de la irritabilidad y la tristeza premenstruales en las mujeres en las que se descartó que tuvieran depresión (27,75), y que se incluyeron en los estudios siguiendo los criterios diagnósticos del DSM-III-R. Es conveniente recalcar que los tratamientos del SPM que han tenido más éxito son aquéllos en los que se utilizan fármacos que promueven la actividad 5-HT, lo que sugiere una participación particularmente importante de este neurotransmisor en el SPM.

Conclusión

El SPM es periódico y frecuente, y no exento de riesgos. Se puede considerar que es un trastorno que sufre la mujer pero que padecen todos los que la rodean. Por lo menos en dos estudios (11,22) se ha establecido que las parejas de estas mujeres opinan que durante el periodo premenstrual de sus esposas surgen más conflictos, disminuye la cohesión familiar, y hay menos comunicación entre los miembros de la familia. Observan en ellas hostilidad, cambios de humor y baja de la autoestima. La falta de datos sobre la fisiopatología subyacente al SPM se debe a que no hay modelos experimentales en animales de laboratorio; sin embargo, a nivel empírico, los tratamientos basados en las acciones de los agonistas 5-HT son hoy en día uno de los intentos más promisorios. Es posible asumir que las acciones de los antidepresivos se establecen al reducir la respuesta al estrés e impedir así la secuencia hacia un estado transitorio de depresión ansiosa, lo que en cierta manera sugiere que los criterios excluyentes del DSM-III-R para establecer el diagnóstico de trastorno disfórico del final de la fase lútea, requieren de una revisión.

Agradecimientos

Este trabajo fue realizado con el apoyo del donativo para el Fondo para Modernizar la Educación Superior de la Secretaría de Educación Pública.

REFERENCIAS

1. ABPLANALP JM: Premenstrual syndrome: a selective review. *Women Health*, 8:107-123, 1983.
2. ABRAHAM GE: Nutritional factors in the etiology of premenstrual tension syndrome. *J Reprod Med*, 28:446-464, 1983.
3. ADELL A, GARCIA-MARQUEZ C, ARMARIO A, GELPI E: Chronic administration of clomipramine prevents the increase in serotonin and noradrenaline produced by chronic stress. *Psychopharmacology*, 99:22-26, 1989.
4. ANDERSH B, ABRAHAMSSON L, WENDSTEAM C, OHMAN R, HAHN L: Hormone profile in premenstrual tension: effects of bromocriptine and diuretics. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 11:657-664, 1979.
5. ANDERSCH B, HAHN L: Bromocriptine and premenstrual tension: a clinical and hormonal study. *Pharmatherapeutica*, 3:107-113, 1982.
6. BACKSTROM T, SANDERS D, LASK R, DAVIDSON D, WARNER P, BANCROFT J: Mood, sexuality, hormones, and the menstrual cycle. II. Hormone levels and their relationship to the premenstrual syndrome. *Psychosom Med*, 45:503-507, 1983.
7. BEDRAN-DE-CASTRO JC, PETROVIC SL, Mc CANN SM: Involvement of beta-adrenergic receptors in the differential release of gonadotropins in acutely orchidectomized rats. *Braz J Med Biol Res*, 23:1025-1027, 1990.
8. BIEGON A, FISCHETTE CG, RAINBOW TC, Mc EWEN BS: Serotonin receptor modulation by estrogen in discrete brain nuclei. *Neuroendocrinology*, 35:287-291, 1982.
9. BONATE PL: Serotonin receptors subtypes: functional, physiological, and clinical correlates. *Clin Neuropharmacol*, 14:1-16, 1991.
10. BOOTON DA, SEIDEMAN RY: Relationship between premenstrual syndrome and dysmenorrhea. *A A O H N*, 37:308-315, 1989.
11. BROWN MA, ZIMMER PA: Personal and family impact of premenstrual symptoms. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 15:31-38, 1986.

12. BRUSH MG, BENNET T, HANSEN K: Pyridoxine in the treatment of premenstrual syndrome: a retrospective survey in 630 patients. *Br J Clin Pract*, 42:448-452, 1988.
13. BRZEZINSKY AA, WURTMAN JJ, WURTMAN RJ, GLEASON R, GREENFIELD J, NEDER T: d-Fenfluramine suppresses the increased calories and carbohydrate intake and improve the mood of women with premenstrual depression. *Obstet Gynecol*, 76:296-301, 1990.
14. BUDOFF PW: The use of prostaglandin inhibitors for the premenstrual syndrome. *J Reprod Med*, 28:469-478, 1983.
15. CASPER RF, PATEL-CHRISTOPHER A, POWELL AM: Thyrotropin and prolactin responses to thyrotrophin-releasing hormone in premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 68:608-612, 1989.
16. CONTRERAS CM, MARVAN ML, ALCALA-HERRERA V, YEYHA A: Relations between anxiety, psychophysiological variables and menstrual cycle in healthy women. *Bol Estud Méd Biol Méx*, 37:50-56, 1989.
17. CONTRERAS CM, ALCALA-HERRERA V, MARVAN ML: Action of antidepressants on septal nuclei of the rat. *Physiol Behav*, 46:793-798, 1989.
18. CONTRERAS CM, MARVAN ML, MARQUEZ-FLORES C, CHACON L, GUZMAN-SAENZ M, BARRADAS A, LARA-MORALES H: La plasticidad del sistema nervioso y el mecanismo de acción de las terapias antidepressivas. *Salud Mental*, 13:39-48, 1990.
19. CONTRERAS CM, MARVAN ML, ALCALA-HERRERA V, GUZMAN-SAENZ M: Chronic clomipramine increases firing rate in lateral septal nuclei of the rat. *Physiol Behav*, 48:551-554, 1990.
20. CONTRERAS CM, MARVAN ML, LARA-MORALES H, BARRADAS A, CHACON L, GUZMAN-SAENZ M, MARQUEZ-FLORES C: Clomipramine actions on firing rate in septal nuclei of the rat are not related to anaesthesia (urethane). *Bol Estud Med Biol Méx*, 39:3-8, 1991.
21. CHISHOLM G, JUNG So, CUMMING CE, FOX EE, CUMMING DC: Premenstrual anxiety and depression: comparison of objective psychological tests with a retrospective questionnaire. *Acta Psychiatr Scand*, 81:52-57, 1990.
22. CHRISTENSEN AP, OEI TP: Men's perception of premenstrual changes on the premenstrual assessment form. *Psychol Rep*, 66:615-619, 1990.
23. DENNERSTEIN L, MORSE C, GOTTS G, BROWN J, SMITH M, OATS J, BURROWS G: Treatment of premenstrual syndrome. A double-blind trial of dydrogesterone. *J Affective Disord*, 11:199-205, 1986.
24. DERZKO CM: Role of danazol in relieving the premenstrual syndrome. *J Reprod Med*, 35 (Suppl 1):97-102, 1990.
25. DOLL H, BROWN S, THUURSTON A, VASSEY M: Pyridoxine (vitamin B6) and the premenstrual syndrome: a randomized crossover trial. *J R Coll Gen Pract*, 39:364-368, 1989.
26. ENDICOTT J, HALBREICH U: Clinical significance of premenstrual dysphoric changes. *J Clin Psychiatry*, 49:486-489, 1988.
27. ERIKSSON E, LISJO P, SUNDBLUND C, ANDERSSON K, ANDERSCH B, MODIGH K: Effect of clomipramine on premenstrual syndrome. *Acta Psychiatr Scand*, 81:87-88, 1990.
28. FACCHINETTI F, FIORONI L, SANCES G, ROMANO G, NAPPI G, GENAZZANI AR: Naproxen sodium in the treatment of premenstrual symptoms. A placebo-controlled study. *Gynecol Obstet Invest*, 28:205-208, 1989.
29. FORESTI G, FERRARO M, REITHAAR P, BERLANDA C, VOLPI M, DRAGO D, CERUTTI R: Premenstrual syndrome and personality traits: a study on 110 pregnant patients. *Psychother Psychosom*, 36:37-42, 1981.
30. FREEMAN E, RICKELS K, SONDEHEIMER SJ, POLANSKY M: Ineffectiveness of progesterone suppository treatment for premenstrual syndrome. *JAMA*, 264:349-353, 1990.
31. GRAHAM JJ, HARDING PE, WISE PH, BERRIMAN H: Prolactin suppression in the treatment of premenstrual syndrome. *Med J Aust*, 2:18-20, 1978.
32. GRAHAM CA, SHERWIN BB: The relationship between retrospective premenstrual symptom reporting and present oral contraceptive use. *J Psychosom Res*, 31:45-53, 1987.
33. GRAZE KK, NEE J, ENDICOTT J: Premenstrual depression predicts future major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 81:201-205, 1990.
34. GUNSTON KD: Premenstrual Syndrome in Cape Town. II. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy of mefenamic acid. *S Afr Med J*, 70:159-160, 1986.
35. HALL MD, OGREN SO: Effects of antidepressant drugs on different receptors in the brain. *Eur J Pharmacol*, 70:393-407, 1981.
36. HALLMAN J: The premenstrual syndrome -an equivalent of depression? *Acta Psychiatr Scand*, 73:403-411, 1986.
37. HAMMARBACK S, DAMBER JE, BACKSTROM T: Relationship between symptoms severity and hormone changes in women with premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 68:125-130, 1989.
38. HAMMARBACK S, BACKSTROM T: A demographic study in subgroups of women seeking help for premenstrual syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 68:247-253, 1989.
39. HARGROVE JT, ABRAHAM GE: The incidence of premenstrual tension in a gynecologic clinic. *J Reprod Med*, 27:721-724, 1982.
40. HARRISON WM, ENDICOTT J, NEE J: Treatment of premenstrual depression with nortriptyline: a pilot study. *J Clin Psychiatry*, 50:136-139, 1989.
41. HART WG, RUSSELL JW: A prospective comparison study of premenstrual symptoms. *Med J Aust*, 28:466-468, 1986.
42. HASKETT RF, STEINER M, OSMUN JN, CARROLL BJ: Severe premenstrual tension: delineation of the syndrome. *Biol Psychiatry*, 15:121-139, 1980.
43. HERNANDEZ ML, FERNANDEZ-RUIZ JJ, DE MIGUEL R, RAMOS JA: Time-dependent effects of ovarian steroids on tyrosine hydroxylase activity in the limbic forebrain of female rats. *J Neural Transm [Gen Sect]*, 83:77-84, 1991.
44. HOFFMAN V, PEDERSEN PA, PHILIP J, FLY P, PEDERSON C: The effect of dydrogesterone on premenstrual symptoms. A double-blind, randomized, placebo-controlled study in general practice. *Scand J Prim Health Care*, 6:179-183, 1988.
45. JAKUBOWICZ DL, GODARD E, DEWHURST J: The treatment of premenstrual tension with mefenamic acid: analysis of prostaglandin concentrations. *Br J Obstet Gynecol*, 9:78-84, 1984.
46. JOHNSON SR, MC CHESNEY C, BEAN JA: Epidemiology of premenstrual symptoms in a nonclinical sample. I. Prevalence, natural history and help-seeking behavior. *J Reprod Med* 33:340-346, 1988.
47. KUCZMIERCZYK AR, ADAMS HE, CALHOUN KS, NAOR S, GIOMBETTI R, CATTALANI M, MC CANN P: Pain responsivity in women with premenstrual syndrome across the menstrual cycle. *Percept Mot Skills*, 63:387-393, 1986.
48. LOGUE CM, MOOS RH: Perimenstrual symptoms: prevalence and risk factors. *Psychosom Med*, 48:388-414, 1986.
49. MACKENZIE TB, WILCOX K, BARON H: Lifetime prevalence of psychiatric disorders in women with premenstrual difficulties. *J Affective Disord*, 10:15-19, 1986.
50. MADDOCKS S, HAHN P, MOLLER F, REID RL: A double-blind placebo-controlled trial of progesterone vaginal suppositories in the treatment of premenstrual syndrome. *Am J Gynecol*, 154:573-581, 1986.
51. MAGOS AL, BRINCAT M, STUDD JW: Treatment of the premenstrual syndrome by subcutaneous estradiol implants and cyclical oral norethisterone: placebo controlled study. *Br Med J (Clin Res)*, 292:1629-1933, 1986.
52. MARRIOTT A, FARAGHER EB: An assessment of psychological state associated with the menstrual cycle in users of oral contraception. *J Psychosom Res*, 30:41-47, 1986.
53. Mc MILLAN MJ, GHADIRIAN AM, PIHL RO: Premenstrual depression in women with a history of affective di-

- sorder: mood and attentional processes. *Can J Psychiatry*, 34:791-795, 1989.
54. MIRA M, Mc NELL D, FRASSER IS, VIZZARD J, ABRAHAM S. Mefenamic acid in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol*, 68:395-398, 1986.
 55. MIRA M, STEWART PM, ABRAHAM SF: Vitamin and trace element status in premenstrual syndrome. *Am J Clin Nutr*, 47:636-641, 1988.
 56. MOUSSEAU DD, GREENSHAW AJ: Chronic effects of clomipramine and cloglyline on regional levels of brain amines and acid metabolites in rats. *J Neural Transm*, 75:73-79, 1989.
 57. NIKOLAI TF, MULLIGAN G, GRIBBLE RK, HARKINS PG, MEIER PR, ROBERTS RC: Thyroid function and treatment in premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 70:1108-1113, 1990.
 58. O'BRIEN PM, SYMONDS EM: Prolactin levels in the premenstrual syndrome. *Br J Obstet Gynecol*, 89:306-308, 1982.
 59. ODINK J, VAN DER PLOEG HM, VAN DEN BERG H, VAN KEMPEN GM, BRUINSE HW, LOWERSE ES: Circadian and circatrigintan rhythms of biogenic amines in premenstrual syndrome (PMS). *Psychosom Med*, 52:346-356, 1990.
 60. OELKERS W, BERGER V, BOLIK A, BAHR V, HAZARD B, BEIER S, ELGER W, HEITHECKER A: Dihydrospirorenone, a new progestogen with antimineralocorticoid activity: effects on ovulation, electrolyte excretion, and the renin-aldosterone system in normal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 73:837-842, 1991.
 61. PAPP M, WILLNER P, MUSCAT R: An animal model of anhedonia: attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress. *Psychopharmacology (Berl)*, 104:255-259, 1991.
 62. PEDERSEN CH, PEDERSEN PA, KAMPER-JORGENSEN F: Some premenstrual symptoms: Occurrence and treatment in a general practice clientele. *Ugeskr Laeg*, 143:1105-1108, 1981.
 63. PICHOT P: *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-III-R*. American Psychiatric Association. Masson. Barcelona, España, 1988.
 64. PRICE WA, DI MARZIO L: Premenstrual tension syndrome in rapid-cycling bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry*, 47:415-417, 1986.
 65. RAPKIN AJ, EDELMUTH E, CHANG L, READING AE, MC GUIRE MT, SU T-P: Whole-blood serotonin in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol*, 70:533-537, 1987.
 66. RITCHIE CD, SINGKAMANI R: Plasma pyridoxal 5'-phosphate in women with the premenstrual syndrome. *Hum Nutr Clin Nutr*, 40:75-80, 1986.
 67. ROWLAND NE, CARLTON J: Neurobiology of an anorectic drug: fenfluramine. *Prog Neurobiol*, 27:13-62, 1986.
 68. RUBINOW DR, HOBAN MC, GROVER GN, GALLOWAY DC, ROY-BYRNE P, ANDERSEN R, MERRIAM GR: Changes in plasma hormones across the menstrual cycle in patients with menstrually related mood disorder and in control subjects. *Am J Obstet Gynecol*, 158:5-11, 1988.
 69. SAMPSON GA, HEATHCOTE PR, WOODWORTH I, PRESCOTT P, HODGSON A: Premenstrual syndrome. A double-blind cross-over study of treatment with dydrogesterone and placebo. *Br J Psychiatry*, 153:232-235, 1988.
 70. SIETNIEKS A, MEYERSON BJ: Enhancement by progesterone of 5-hydroxytryptophan inhibition of the copulatory response in the female rat. *Neuroendocrinology*, 35:321-326, 1982.
 71. SIEVER LJ, KAHN RS, LAWLOR BA, TRESTMAN RL, LAWRENCE TL, COCCARO EF: II. Critical issues in defining the role of serotonin in psychiatric disorders. *Pharmacol Rev*, 43:509-525, 1991.
 72. STOUT AL, STEEGE JF, BLAZER DG, GEORGE LK: Comparison of lifetime psychiatric diagnoses in premenstrual syndrome clinic and community samples. *J Nerv Ment Dis*, 174:517-522, 1986.
 73. STOUT AL, GRADY TA, STEEGE JF, BLAZER DG, GEORGE LK, MELVILLE ML: Premenstrual symptoms in black and white community samples. *Am J Psychiatry*, 143:1436-1439, 1986.
 74. STRECKER JR: Treatment of the premenstrual syndrome with a retroprogesterone (Duphaston). *Fortschr Med*, 98:145-147, 1980.
 75. SUNDBLAND C, MODIGH K, ANDERSCH B, ERIKSSON E: Clomipramine effectively reduces premenstrual irritability and dysphoria: a placebo-controlled trial. *Acta Psychiatr Scand*, 85:39-47, 1992.
 76. THYS-JACOBS S, CECCARELL S, BLERMAN A, WEISMAN H, COHEN MA, ALVIR M: Calcium supplementation in premenstrual syndrome: a randomized crossover trial. *J Gen Intern Med*, 4:183-189, 1989.
 77. TIPPY PK, FALVO DR, SMAGE SA: Premenstrual symptoms and associated morbidity in a family practice setting. *Fam Pract Res J*, 6:79-88, 1986.
 78. VAN DEN AKKER OB, STEIN GS, NEALE MC, MURRAY RM: Genetic and environmental variation in menstrual cycle: histories of two British twin samples. *Acta Genet Med Gemellol* 36:541-548, 1987.
 79. VAN KEEP PA, LEHERT P: The premenstrual syndrome. *Contracept Fertil Sex*, 8:775-779, 1980.
 80. VELO M: Psiconeuroendocrinología del ciclo vital femenino. *Psiquis*, 4:44-54, 1980.
 81. WATSON NR, STUDD JW, SAWAS M, GARNETT T, BARBER RK: Treatment of severe premenstrual syndrome with oestradiol patches and cyclical oral norethisterone. *Lancet*, 2:730-732, 1989.
 82. WATTS JF, BUTT WR, LOGAN EDWARDS R: A clinical trial using danazol for the treatment of premenstrual tension. *Br J Obstet Gynecol*, 94:30-34, 1987.
 83. WEST CP: The characteristics of 100 women presenting to a gynecological clinic with premenstrual complaints. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 68:743-747, 1989.
 84. WEST CP: Inhibition of ovulation with oral progestins-effectiveness in premenstrual syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 34:119-128, 1990.
 85. WURTMAN JJ: Carbohydrate craving, mood changes, and obesity. *J Clin Psychiatry*, 49 (Suppl 8):37-39, 1988.
 86. WURTMAN JJ: Carbohydrate craving. Relationship between carbohydrate intake and disorders of mood. *Drugs*, 39 (Suppl 3):49-52, 1990.