

COMPARACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO CONTINUO Y EL INTERMITENTE CON CITALOPRAM PARA EL TRASTORNO DISFÓRICO PREMENSTRUAL

Mónica Flores Ramos*, Martha Ontiveros Uribe**, José Cortés Sotres***

SUMMARY

Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) includes emotional, physical and behavioral symptoms appearing a few days before menstruation, and decreasing at its beginning. The mood symptoms –such as irritability, depressed mood and emotional lability– are prominent and cause social, laboral and interpersonal impairment. Often these symptoms are accompanied by various somatic complaints, such as breast tenderness and a sense of bloating. To be defined as PMDD, the symptoms should appear regularly after ovulation or within the 2 weeks prior to the menstruation and are completely absent during follicular phases. According to DSM-IV criteria of PMDD, the diagnosis must be confirmed by daily symptom rating for two symptomatic menstrual cycles, that is, the diagnosis will be made in a prospective way. Etiology of this disorder is not still clear, but the symptoms cyclicality is related to the hormonal status, therefore it is believed that sex steroids are involved in the cause of PMDD. Moreover premenstrual complaints can be abolished by inhibition of ovarian function, and revived by the administration of sex steroids, it is believed that the interaction of the neurotransmission and hormonal systems can explain the dysfunction, and the role of serotonin in PMDD is important to be considered. Approximately 80 types of therapeutic interventions have been suggested to treat this syndrome, including hygienic-dietetic measures, diuretics, hormonal agents and antidepressives. Of all these, the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) are the best studied, and have shown its effectiveness for treating this problem. Controversy has been centered in evaluating the treatment administered only during the symptomatic phase; this has been called intermittent treatment. Actually there are reports that support intermittent treatment, and others that consider that continuous treatment is better. It is thought that in spite of the similarity with depression, the response to this type of antidepressant is faster in PMDD. With regard to personality, some studies found elevated neuroticism scores in women that suffer PMDD, but some of these reports were made in the premenstrual phase when high symptoms levels may influence personality assessment, suggesting that the high neuroticism could be consequence of the illness. Moreover, antidepressant treatment effects in personality traits have not been investigated in this disorder.

Objective

This work evaluates continuous treatment response vs intermittent treatment response to citalopram in patients with PMDD and the personality traits of those patients.

Method

Patients were recruited at “Instituto Nacional de Psiquiatría” in Mexico City. All the patients gave explicit written informed consent for the treatment. A psychiatric interview was carried out by a psychiatrist to make a presumptive diagnosis, and then a second interview was made by the psychiatrist responsible for this study to confirm diagnosis. At this time it was realized a clinical history, emphasizing gynecobstetrics and psychiatric antecedents. Basic laboratory test and electrocardiogram were realized. Later patients were evaluated with Moos Menstrual Diary during 2 consecutive menstrual cycles. Patients with follicular symptoms and no ratings exacerbation in the luteal phase according the scale were excluded. Twenty three patients with PMDD, according to the DSM-IV were included. All patients should be having regular menstrual cycles, no hormonal treatment and no contra-indications for using citalopram. Patients with endocrine or gynecological illness, pregnant or during lactation, with any other diagnosis of axis I, including substance abuse disorder, were excluded from the study. No psychotropics were permitted at least six months before beginning the study. Twenty three patients were randomly included in two groups: Twelve received citalopram 20 mg/day during the previous week to menstruation, and 11 received citalopram 20 mg/day during the whole menstrual period. Patients in the intermittent group received placebo during three weeks in identical capsules. Neither the patients nor the psychiatrist knew to which treatment group had the patients been assigned. Moos Menstrual Diary was applied during 2 menstrual cycles after the treatment begun. Hopkins Symptom Check List (SCL-90) and Eysenck Personality Questionnaire (EPQ) were also applied in the follicular and in the luteal phase, at baseline and at the end of the treatment. Patient's visits took place according to their menstrual cycle at follicular and luteal phase during two consecutive menstrual cycles. Improvement was evaluated after two follow-up menstrual cycles, and was defined by a decrement of at least 10 points in Moos Menstrual Diary ratings. Statistical analysis: MANOVA was realized to evaluate the Moos scores through the time according

* Dirección de Servicios Clínicos. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

** Jefa de Hospitalización. Dirección de Servicios Clínicos. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

*** Jefe del Departamento de Estadística. Dirección de Servicios Clínicos. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

Correspondencia: Dra. Mónica Flores R. Soledad 25-2, Col. Florida, 01030, México DF, México. flores_ramos@hotmail.com

Recibido primera versión: 12 de febrero de 2003. Recibido segunda versión: 21 de abril de 2003. Aceptado: 23 de abril de 2003.

the group. Multivariate analysis was made with three variables: group (intermittent vs continuous), time (basal vs final) and phase (follicular vs luteal). T test for independent variables was used to analyze neuroticism scores with respect to time and treatment group.

Results

Nineteen patients completed the study and were included in the statistical analysis: ten in the intermittent group and nine in the continuous group. There were not differences in socio-demographic characteristics in the groups. Neither differences were observed in the clinical characteristics. At baseline punctuations in the intermittent group were more elevated than punctuations in the continuous group, but it was product of randomization. Premenstrual symptomatology decreased both in women receiving continuous treatment and in women receiving intermittent treatment, although more significantly in the continuous group: nevertheless these differences were not statistically significant. Twelve patients were respondents, of these 66.6% were receiving continuous treatment and 33.3% were receiving intermittent treatment, this difference was statistically significant and confirmed the superiority of continuous treatment. The SCL-90 scale yielded differences in depression and anxiety scores, obviously both decreased with treatment. In both groups, the initial scores of neuroticism were elevated and decreased significantly at the end of the treatment. Collateral effects more reported were nausea, dry mouth and diarrhea but in general, citalopram was well tolerated by all the patients.

Conclusions

Results suggest that patients with PMDD improve with continuously administered citalopram, although previous studies have reported a good response to intermittent treatments. In this study we observed higher basal punctuations in Moos in patients which were assigned at intermittent group, and this could represent a bias. It is important to note that neuroticism scores decreased with both treatments.

Key words: Premenstrual, dysphoria, neuroticism, citalopram.

RESUMEN

El trastorno disfórico premenstrual (TDPM) es una entidad psiquiátrica que se caracteriza por la presencia de síntomas físicos, emocionales y conductuales unos días antes de la menstruación y que desaparecen en el transcurso de la misma. Los síntomas anímicos, tales como irritabilidad, tristeza y labilidad emocional, son primordiales para hacer el diagnóstico y para diferenciarlo del síndrome premenstrual (SPM) que es una entidad ginecológica en la cual los síntomas son principalmente físicos. En el TDPM también se presentan síntomas somáticos tales como dolor en los senos, edema y sensación de distensión abdominal, pero éstos no son primordiales para el diagnóstico. Además, es importante considerar el deterioro que el trastorno ocasiona, ya que aproximadamente 80% de las mujeres pueden quejarse de molestias premenstruales de menor intensidad. Se han descrito varios patrones sintomáticos del TDPM y todos coinciden en que los síntomas están ausentes durante la fase folicular. El TDPM es el único trastorno que de acuerdo con el DSM-IV debe diagnosticarse prospectivamente, mediante diarios de síntomas. La etiología del diagnóstico es aún desconocida, pero debido a que los

síntomas se encuentran ligados al ciclo menstrual se piensa que las hormonas sexuales podrían estar implicadas en la etiología de dicho trastorno. Además, en estudios realizados en animales, se ha observado que al inhibir la función ovárica los síntomas desaparecen y que reaparecen cuando se restituye el ambiente hormonal mediante la administración de hormonas sexuales exógenas. Asimismo, se ha observado en diversos estudios, que existe una interrelación entre los sistemas hormonales y los sistemas de neurotransmisión, y que es la serotonina el neurotransmisor que más se ve implicado en la etiopatogenia del trastorno. Con respecto al tratamiento de esta entidad, se ha sugerido una gran cantidad de intervenciones terapéuticas que incluyen medidas higiénico dietéticas, medicamentos sindromáticos como diuréticos o analgésicos, agentes hormonales y antidepresivos. De éstos últimos los que con mayor constancia han demostrado su eficacia, son los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS). Sin embargo, aún existe controversia respecto a si los fármacos deben emplearse únicamente durante el período sintomático –lo que se ha llamado tratamiento intermitente– o bien prolongar su uso a lo largo de todo el ciclo menstrual (tratamiento continuo). Ambos tipos de tratamiento se justifican teóricamente y existen estudios tanto en apoyo del tratamiento continuo como del tratamiento intermitente. Hay, asimismo, estudios que han documentado resultados similares con ambos tipos de tratamiento.

En algunos trabajos respecto a la personalidad de las pacientes con TDPM, se han observado puntuaciones elevadas de neuroticismo e incluso se ha sugerido que estos rasgos podrían llevar a la paciente a magnificar los síntomas normales. Sin embargo, la aplicación de los cuestionarios de personalidad con frecuencia se realiza en la fase premenstrual cuando los síntomas son más evidentes, lo que puede ser un factor que sesgue los resultados. En otros estudios no se indica en qué fase se aplicaron los cuestionarios de personalidad. Más aún, no se ha documentado en los inventarios de personalidad los cambios que pueden ocurrir después del tratamiento.

Objetivo

En este estudio evaluamos la respuesta al tratamiento continuo y al tratamiento intermitente en pacientes con TDPM y los rasgos de personalidad de las pacientes que lo presentan.

Método

Se reclutó a las pacientes en el área de consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría. Todas ellas aceptaron participar en el estudio y firmaron una hoja de consentimiento informado. El médico de primer contacto realizó una entrevista individual e hizo el diagnóstico presuntivo de TDPM; posteriormente refirió a la paciente entrevistada con el médico responsable de este estudio, para una segunda entrevista que confirmara el diagnóstico presuntivo y permitiera realizar una Historia Clínica completa, con énfasis en los antecedentes psiquiátricos y ginecobstétricos. El diagnóstico de certeza se realizó de acuerdo con los criterios del DSM-IV con la aplicación del diario de síntomas durante dos ciclos consecutivos, durante los cuáles se debía confirmar la ausencia de síntomas en la fase folicular y el incremento de la puntuación en la fase lútea. Todas las pacientes debían tener ciclos menstruales regulares. Los criterios de exclusión fueron: cualquier tipo de tratamiento hormonal que incluyera anticonceptivos hormonales, presencia de enfermedad ginecológica o endocrina, embarazo o lactancia, otro diagnóstico en eje I, que incluyera abuso de sustancias, uso de psicofármacos durante los seis meses previos al inicio del estudio, o alguna contraindicación para el uso

de citalopram. Se incluyó a un total de 23 pacientes seleccionadas al azar para ubicarlas en uno de los dos grupos: 12 pacientes recibieron 20 mg/día de citalopram durante la semana previa a la menstruación y otras 11, 20 mg/día de citalopram durante todo el ciclo menstrual. Las pacientes del primer grupo recibieron placebo durante las tres semanas restantes del ciclo, en cápsulas idénticas a las del medicamento. La asignación al tratamiento fue de doble ciego. Los instrumentos de evaluación fueron el cuestionario de malestar menstrual de Moos (DMM), el Cuestionario de Personalidad de Eysenck (CPE) y el Listado de Síntomas de Hopkins (SCL-90), que se aplicaron tanto en la fase folicular como en la fase lútea, al inicio y al final del estudio. Se citó a las pacientes a lo largo de dos ciclos menstruales consecutivos, durante la fase folicular y la fase lútea. La mejoría fue evaluada después de dos ciclos de tratamiento y se definió como la disminución de al menos diez puntos en el Diario de malestar menstrual de Moos.

Análisis estadístico

Se aplicó el MANOVA para evaluar las puntuaciones del DMM con respecto a tiempo y grupo. Se realizó el análisis multivariado para la evaluación del grupo (intermitente *vs* continuo), tiempo (inicial y final), y fase (folicular y lútea). Se realizó una prueba Chi cuadrada para observar la relación entre la calidad de respondedora y no respondedora con el grupo en tratamiento. La subescala de neuroticismo se analizó con una prueba t para variables independientes, con respecto al grupo de tratamiento y al tiempo.

Resultados

Diecinueve pacientes completaron el estudio y fueron incluidas en el análisis estadístico: diez en el grupo intermitente y 9 en el grupo continuo. Las características clínicas y sociodemográficas no difirieron significativamente entre los dos grupos. En la línea basal las puntuaciones del DMM fueron mayores en el grupo de tratamiento intermitente, sin embargo, esto fue producto del azar. La sintomatología premenstrual de acuerdo con el DMM, disminuyó en ambos grupos de tratamiento; sin embargo, la respuesta fue mayor en las pacientes que recibían tratamiento continuo. Para clasificar a las pacientes como respondedoras o no respondedoras se usó como criterio la disminución de 10 puntos o más en el DMM durante la fase lútea, con respecto a la misma fase en la línea basal. El total de respondedoras fue de 12 pacientes (63.1%). De las pacientes que respondieron, 8 pertenecían al grupo de tratamiento continuo (66.6%) y 4 al grupo de tratamiento intermitente (33.3%). Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la calidad de respondedora y el grupo de tratamiento. Con respecto al SCL-90 se observó una disminución en las puntuaciones de ansiedad y depresión en las fases lúteas. En ambos grupos, las puntuaciones iniciales de neuroticismo fueron elevadas y disminuyeron significativamente al final del tratamiento. En general el citalopram fue bien tolerado por todas las pacientes, los efectos secundarios más documentados fueron náusea, boca seca y diarrea.

Conclusiones

Los resultados sugieren que las pacientes con TDPM responden a la administración de citalopram en forma continua, aunque en estudios previos también se apoya la administración del tratamiento intermitente. En este estudio, encontramos que las puntuaciones de neuroticismo en la línea basal fueron mayores durante la fase lútea que durante la fase folicular y que al concluir el tratamiento estas puntuaciones disminuyeron significativamente, en ambos grupos de pacientes.

Palabras clave: Disforia, premenstrual, neuroticismo, citalopram.

INTRODUCCIÓN

Se conoce como síndrome premenstrual (SPM) al conjunto de síntomas emocionales, físicos y conductuales, que se presentan unos días antes de la menstruación y que disminuyen al inicio de ésta (9). En un sentido amplio ésta es la definición, pero los criterios establecidos para el trastorno disfórico premenstrual (TDPM), según la Asociación Psiquiátrica Americana (APA), destacan la presencia de los síntomas psicológicos como tristeza, irritabilidad y ansiedad, que llegan a ser incapacitantes y alteran la vida laboral, familiar e interpersonal de las pacientes (5). Se ha informado que un gran porcentaje de las pacientes que se quejan de molestias premenstruales presentan otros problemas médicos y psiquiátricos (23), lo que refleja la importancia de hacer un diagnóstico cuidadoso y de considerar todos los diagnósticos diferenciales (18, 32, 46). Además, es ésta la única entidad psiquiátrica que requiere confirmación prospectiva del diagnóstico. Se han propuesto cuatro patrones diferentes de presentación del síndrome premenstrual que tienen como característica común un intervalo libre de síntomas en la fase folicular del ciclo menstrual (30). La prevalencia del TDPM documentada difiere en diversos estudios (1, 9, 16, 19), pero podemos considerar que de 2 a 5% de las mujeres presentan las características para emitir dicho diagnóstico.

Se piensa que la sintomatología premenstrual puede relacionarse con algunos aspectos como el estado civil, la paridad, la ocupación y el nivel social (6, 20); incluso se ha observado que las expectativas de cada mujer también influyen en la sintomatología (26).

En relación con la personalidad, algunos autores sugieren que las mujeres con TDPM presentan con mayor frecuencia niveles elevados de "neuroticismo" (15, 34), aunque se cree que la etapa del ciclo en que se aplican las escalas puede influir en los puntajes obtenidos. Stout y colaboradores (34) encontraron los siguientes perfiles psicológicos de acuerdo con el Inventario de Personalidad de Minnesota (MMPI): normal 36%, neurótica 31%, caracterológica 11%, psicótica 5% y no clasificada 17%. Sin embargo, otro estudio que también empleó este instrumento demostró que las pacientes con TDPM no padecían trastornos de personalidad en mayor grado que las controles sin dicho diagnóstico.

Hasta el momento, la etiología del TDPM no se conoce con certeza, pero se han implicado diversos factores como las alteraciones en las hormonas sexuales (21), en las hormonas tiroideas (13) y en diversos

neurotransmisores (2, 12-15, 36), entre otras. La gran cantidad de medidas terapéuticas que se han utilizado para este problema, refleja el desconocimiento de la etiología. Se han propuesto, aproximadamente, 80 tipos diferentes de tratamiento que incluyen medidas higiénico-dietéticas (27, 37, 42), diuréticos (17, 25, 39), agentes hormonales (24, 31, 40) y antidepresivos. De estos últimos, los ISRS son los más estudiados y han demostrado su eficacia al compararlos con el placebo, al lograr una reducción significativa de los síntomas en 50 a 68% de los casos (8, 28, 29, 33, 38, 44, 46). Recientemente, la controversia se ha centrado en valorar la eficacia del tratamiento administrado solamente durante la fase sintomática; procedimiento que se ha denominado tratamiento intermitente. En 1998, Wikander y colaboradores (41) observaron en una muestra de 78 pacientes con TDPM que el tratamiento intermitente con citalopram era notablemente más efectivo que el placebo en la reducción de los síntomas premenstruales. Además, la administración intermitente fue mejor que la administración continua y semi-intermitente. Sin embargo, el autor realiza la confirmación prospectiva del TDPM evaluando solamente dos síntomas: tristeza e irritabilidad notables.

Debido a que aún persiste la controversia con respecto a la administración de tratamiento continuo o intermitente para el TDPM (10), nosotros elaboramos este trabajo con el objetivo de evaluar el efecto del tratamiento con citalopram continuo *vs* citalopram intermitente, en la sintomatología premenstrual y los rasgos de personalidad de las pacientes con TDPM.

MATERIAL Y MÉTODOS

La muestra se seleccionó entre pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente durante el período de marzo a julio del año 2000. El diagnóstico provisional lo realizó, de acuerdo con los criterios del DSM-IV, el médico encargado del servicio de Preconsulta. Posteriormente, se hizo una evaluación inicial de las pacientes que llevó a cabo el médico responsable de esta investigación y que consistió en una entrevista abierta para confirmar la sintomatología premenstrual y pedir su consentimiento para participar en el estudio. Todas las pacientes que ingresaron aceptaron participar en dicho estudio y firmaron una hoja de consentimiento informado. Como requisito, debían tener ciclos menstruales regulares, no hallarse bajo ningún tratamiento de tipo hormonal, no haber consumido psicotrópicos (por lo menos durante los seis meses

previos) y no estar embarazadas. Debido a la alta comorbilidad documentada, de trastornos afectivos y de ansiedad en pacientes con diagnóstico de TDPM, el antecedente de haber padecido algún problema de este tipo no se consideró como criterio de exclusión, a menos de que el último episodio hubiera remitido en los seis meses anteriores.

Las pacientes con diagnóstico provisional de trastorno disfórico premenstrual, realizaron el registro diario de sus síntomas con el DMM, para hacer el diagnóstico prospectivo, durante dos ciclos menstruales consecutivos. También quedaron excluidas del estudio las pacientes que después de completar los dos meses de registro diario de síntomas, no cumplían con la ciclicidad correspondiente al trastorno, con un incremento de la sintomatología de por lo menos 30%, en los días previos al período menstrual.

Para la valoración de la sintomatología premenstrual (22) se utilizó el **Diario de malestar menstrual de Moos (DMM)** que consta de 47 reactivos que evalúan tanto los síntomas afectivos como los físicos. Para evaluar los rasgos de personalidad (7) se aplicó el **Cuestionario de Personalidad de Eysenck (CPE)** y se empleó el listado de comprobación de síntomas de Hopkins (**SCL-90**) para valorar psicopatología general (3, 4).

Una vez realizado el diagnóstico prospectivo, se inició la aplicación de los instrumentos previamente descritos. Se citó a las pacientes dos veces al mes, una durante la fase folicular y otra durante la fase lútea de su ciclo menstrual. Durante las dos primeras citas se aplicaron únicamente la escala de Eysenck de personalidad y el SCL-90, tanto en fase folicular como en fase lútea, para determinar las puntuaciones basales de esta escala. En la segunda cita se les entregó a las pacientes cinco primeros sobres con las cápsulas para el tratamiento que debería iniciarse el primer día de su ciclo menstrual.

Asignación a grupo

Se seleccionó a las pacientes al azar mediante aleatorización sistemática para su asignación a uno de los dos grupos de tratamiento:

El primer grupo recibió tratamiento continuo con una cápsula diaria de citalopram de 20 mg. Las cápsulas se colocaron en cuatro sobres (uno por semana) con 7 cápsulas cada uno. Dichos sobres se rotularon con números del 1 al 4, de acuerdo con la semana correspondiente. En caso de que la duración del ciclo fuese mayor a 28 días, las pacientes disponían de un sobre adicional similar a los anteriores para la quinta semana. Si la duración del ciclo era menor a 28 días, las pacientes debían suspender el medicamento el

primer día del siguiente ciclo y reiniciaban el tratamiento con las cápsulas incluidas con el sobre no. 1 correspondiente al segundo mes.

El segundo grupo recibió tratamiento intermitente mediante cápsulas idénticas que contenían placebo durante las tres primeras semanas del ciclo, es decir con las que iban dentro de los sobres 1 a 3, y con cápsulas de citalopram de 20 mg en la semana 4. En caso de que la duración del ciclo fuese mayor a 28 días se procedía también a proporcionarles un sobre adicional (número 5) con 7 cápsulas que contenían 20 mg de citalopram cada una. En el caso de que la duración del ciclo fuera menor a 28 días las pacientes iniciaban el tratamiento con el sobre número 1, correspondiente al segundo mes. Por lo tanto, en ambos grupos, el último sobre (rotulado con el número cinco) contenía cápsulas con 20 mg de citalopram, para asegurarse de que todas las pacientes tomaran el medicamento durante la semana previa a la menstruación.

La instrucción dada a las pacientes fue tomar una cápsula diariamente por las noches, comenzando por las del sobre no. 1 el primer día de la menstruación. Las cápsulas sobrantes debían devolverse al investigador con el fin de verificar el cumplimiento del tratamiento. En caso de que alguna vez la paciente se hubiera olvidado de tomar el medicamento, debería dejar una cápsula en el sobre correspondiente a la semana en que omitió la rutina.

El investigador era ciego al tipo de tratamiento administrado, de la misma forma que las pacientes, quienes desconocían cual era su esquema de tratamiento.

Seguimiento

En las citas subsiguientes se aplicaron los instrumentos, de acuerdo con lo que se observa en el cuadro 1. Se incluyó en el análisis estadístico únicamente a las pacientes que completaron todas las evaluaciones. Se consideró como respondedoras a las pacientes que disminuyeron 10 o más puntos en el DMM durante la fase lútea.

Cuadro 1
Seguimiento de las pacientes

Cita	1	2	3	4
Fase	Folicular	Lútea	Folicular	Lútea
Instrumentos aplicados	MOOS	MOOS EEC EVA	MOOS SCL-90 CPE EEC EVA	MOOS SCL-90 CPE EEC EVA
Mes	1	1	2	2

EEC: Escala de efectos colaterales, EVA: Escala visual análoga, CPE: Cuestionario de personalidad de Eysenck.

Análisis estadístico

Las puntuaciones diarias de la escala DMM se analizaron por medio de un análisis de varianza de medidas repetidas (ANOVA) de acuerdo con grupo y con el mes de tratamiento, con una $\alpha=0.05$ y utilizando el método de Bonferroni. También se realizó un análisis multivariado de la varianza conforme al grupo, al tiempo y la fase.

Se realizó la prueba de Chi cuadrada para observar la relación entre la calidad de respondedora y la de no respondedora, con el grupo de tratamiento y con la presencia o ausencia de antecedente psiquiátrico. La subescala de neuroticismo fue analizada con una prueba de t para variables independientes, con respecto al grupo de tratamiento y al tiempo.

Se realizó un análisis multivariado de la varianza para comparar las puntuaciones de las subescalas del CPE y de las subescalas de depresión y de ansiedad según el SCL-90, antes y después del tratamiento para fase folicular y fase lútea.

RESULTADOS

Se reclutó a un total de 36 pacientes que cumplieran criterios de inclusión. Después de la evaluación prospectiva se excluyó a 10 pacientes debido a que no existía una disminución de la sintomatología en la fase folicular y a que el patrón de los síntomas manifestados no coincidía con ninguno de los requeridos para este trastorno. Una paciente fue excluida del estudio debido a su deseo de embarazarse. Las 25 pacientes restantes fueron asignadas al azar a uno u otro de dos grupos de tratamiento: 12 para el de tratamiento continuo y 13 para el de tratamiento intermitente. Tres de las pacientes de cada uno de los grupos, no concluyeron las evaluaciones.

El análisis de los resultados se realizó con 10 pacientes que completaron el tratamiento intermitente y 9 que concluyeron el tratamiento continuo.

La edad promedio (\pm de) de las pacientes fue de 28.7 años (\pm 7.27). En el grupo de tratamiento continuo fue de 31 (\pm 6.74) y en el grupo de tratamiento intermitente de 28.8 (\pm 7.65). El peso, el índice de masa corporal, la paridad y la edad promedio de la menarca no difirió de forma importante en ambos grupos; estos datos se muestran en los Cuadros 2 y 3. Del total de la muestra, 10 (52.6%) tenían antecedentes de algún trastorno psiquiátrico previo. De éstas, 9 habían padecido un episodio depresivo y una, trastorno de angustia. Diez pacientes (52.6%) manifestaron tener antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos. Del total de las pacientes,

Cuadro 2
Características sociodemográficas por grupos de tratamiento

	Tx intermitente N=10	Tx continuo N=9
Edad en años (x ± de)	28.8 ± 7.65	31 ± 6.74
<i>Estado civil</i>	n %	n %
Soltera	5 (50)	3 (33.3)
Casada	4 (40)	6 (66.6)
Divorciada	1 (10)	
<i>Escolaridad</i>	n %	n %
Secundaria	5 (50)	2 (22.2)
Preparatoria	2 (20)	5 (55.5)
Profesional	3 (30)	2 (22.2)

11 (57.8%) manifestaron una actitud negativa hacia la menstruación.

Las características clínicas y sociodemográficas de las pacientes de acuerdo con el grupo de tratamiento se muestran en los Cuadros 2 y 3.

En cuanto a la puntuación del DMM, se encontró una diferencia significativa con respecto a la fase del ciclo ($F = 10.28$, $p = 0.005$) y al mes ($F=7.36$, $p=0.003$), sin embargo, no hubo diferencias significativas en las interacciones con el grupo. En cuanto a la fase, las puntuaciones fueron menores en la fase lútea y respecto al tiempo, se observó una disminución desde la línea basal hasta el segundo mes de tratamiento.

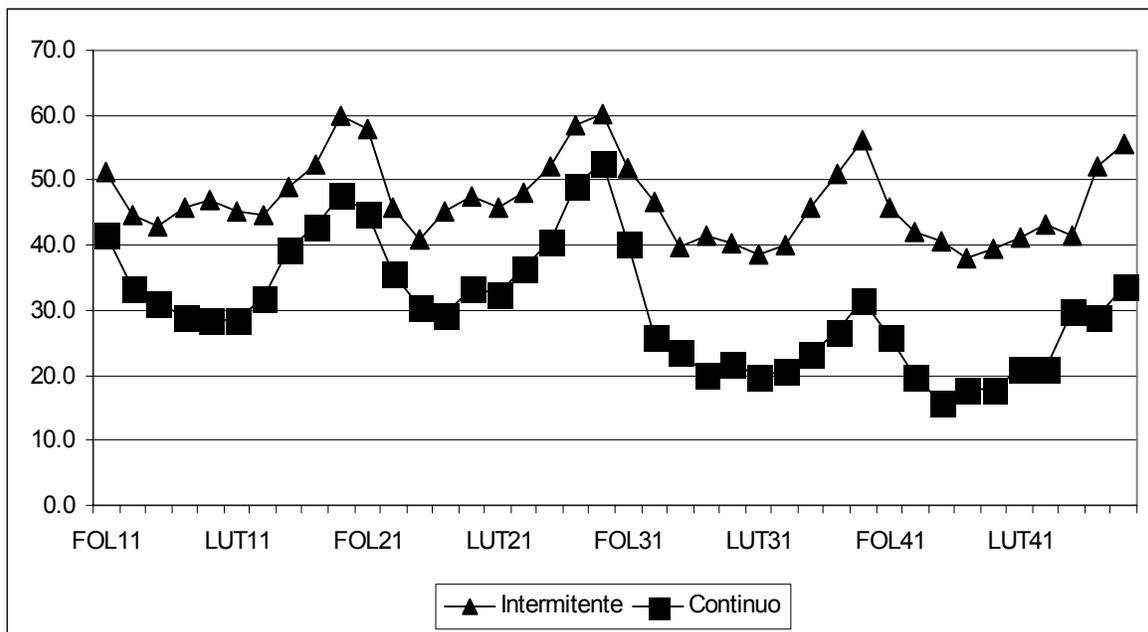
Cuadro 3
Características clínicas por grupos de tratamiento

Grupo de tratamiento	Intermitente N=10	Continuo N=9
Peso en Kg (x ± de)	64.05 ± 12.77	61.63 ± 11.97
Índice de masa corporal	25.7 ± 3.91	24.0 ± 4.11
Menarca en años (x ± de)	12.4 ± 1.17	12.8 ± 2.20
Paridad x (rango)	1.0 (0-2)	1.0 (0-2)
<i>Antec. psiquiátricos personales</i>	n %	n %
Positivo	6 (60)	4 (44.5)
Negativo	4 (40)	5 (55.5)
<i>Antec. psiquiátricos familiares</i>	n %	n %
Positivo	4 (40)	6 (66.6)
Negativo	6 (60)	3 (33.3)
Actitud positiva	4 (40)	4 (44.5)
Actitud negativa	6 (60)	5 (55.5)

Se observaron puntuaciones mayores en la línea basal de las pacientes que fueron asignadas al grupo de tratamiento intermitente, con relación a las pacientes del grupo continuo. Esta relación permaneció constante durante los cuatro meses de seguimiento (gráfica 1).

La comparación de las puntuaciones entre los grupos, por medio de un análisis de varianza con el método de Bonferroni, señaló que había diferencia entre los grupos ($F=3.249$, $gl=3$, $p=0.027$). En el grupo intermitente la diferencia entre las puntuaciones iniciales y las finales no fue estadísticamente significativa. De igual manera, la diferencia no fue significativa en

Gráfica 1
Puntuaciones en la escala de Moos de acuerdo a grupo y tiempo



Fase folicular mes 1, FOL21: Fase folicular mes 2, FOL31: Fase folicular mes 3, FOL41: Fase folicular mes 4. LUT11: Fase lútea mes 1, LUT21: Fase lútea mes 2, LUT31: Fase lútea mes 3, LUT41: Fase lútea mes 4.

Cuadro 4
Puntuaciones de neuroticismo de acuerdo a tiempo, grupo y fase

Efecto	Prueba	Valor	F	P
Tiempo	Wilks' Lambda	.868	5.158	.030
Tiempo grupo	Wilks' Lambda	.859	5.578	.024
Tiempo fase	Wilks' Lambda	.973	.945	.338
Tiempo grupo fase	Wilks' Lambda	.991	.324	.573

el grupo de tratamiento continuo, pero se observó una tendencia a la mejoría ($p=0.089$).

El total de respondedoras fue de 12 pacientes (63.1%). De las pacientes que respondieron, 8 pertenecían al grupo de tratamiento continuo (66.6%) y 4 al grupo de tratamiento intermitente (33.3%). Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la calidad de respondedora y la de no respondedora con respecto al grupo de tratamiento (Prueba exacta de Fisher, $p=0.04$). Al analizar la presencia de antecedentes psiquiátricos en las pacientes y su calidad de respondedora y no respondedora, no se encontraron diferencias significativas (Prueba exacta de Fisher, $p=0.22$).

El análisis de las puntuaciones del CPE no presentó diferencias significativas en psicoticismo, extraversión y deseabilidad social en su relación con la fase, el tiempo y el grupo de tratamiento. La diferencia sí fue significativa en la puntuación de neuroticismo con respecto al tiempo ($p=0.030$) y al tiempo/grupo ($p=0.024$), tal como se muestra en el cuadro 4. Al analizar la interacción por medio de la prueba de t para variables independientes se observaron diferencias

significativas en la subescala de neuroticismo ($t=-3.657$, $gl=36$, $p=0.001$), como se puede ver en la gráfica 2.

Se encontraron diferencias significativas en el análisis multivariado de la varianza para las subescalas de depresión ($F=28.16$, $gl=1$, $p=0.000$) y de ansiedad ($F=32.63$, $gl=1$, $p=0.000$) del SCL-90, con respecto al tiempo. La diferencia en relación con tiempo/grupo, tiempo/fase y tiempo/grupo/fase, no fue significativa en ninguna de las dos subescalas mencionadas.

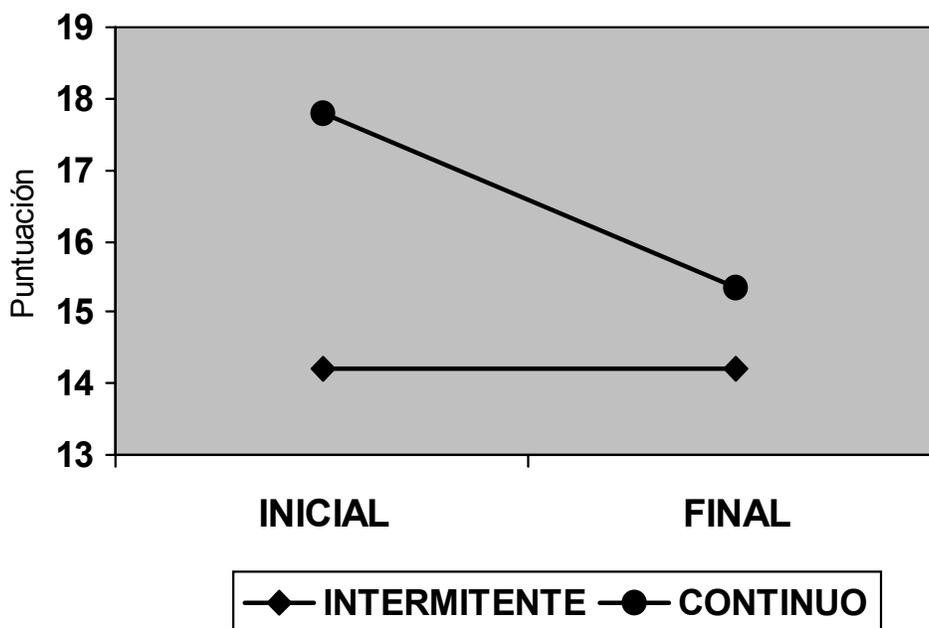
Con respecto a la escala análoga visual (EVA) la autocalificación de las pacientes fue similar en ambos grupos, sin que esta diferencia fuera significativa. La puntuación del grupo de tratamiento continuo fue levemente mayor (7.25) que la del grupo de tratamiento intermitente (6.75).

DISCUSIÓN

Las características de la población de este estudio, son similares a las documentadas en la bibliografía. El peso, el IMC, la menarca y la paridad, que se piensa que podrían influir en la sintomatología premensual, no difirieron de forma importante entre los grupos de nuestra muestra.

Los resultados de este estudio muestran que las puntuaciones del DMM difieren significativamente con respecto a la fase, en ambos grupos de tratamiento, y que la puntuación es menor en la fase folicular de cada mes. Esto era de esperarse dado que es

Gráfica 2
Puntuaciones de neuroticismo basales y finales



característico de este trastorno el aumento de la sintomatología en la fase lútea. Sin embargo, a través del tiempo, también existe una disminución de estas puntuaciones que es estadísticamente significativa, sin importar el tipo de tratamiento.

Llama la atención que a pesar de que las pacientes seguían en tratamiento, la relación de la puntuación entre la fase folicular y la fase lútea permaneció constante. Esta última observación implica que a pesar de que en las pacientes disminuye la sintomatología, continúan presentando el mismo patrón de exacerbación de los síntomas en la fase lútea. Con respecto a esto, sería importante conocer cuáles son los síntomas que disminuyeron en esta muestra de pacientes, ya que el DMM valora tanto los síntomas físicos como los síntomas emocionales. Aún existe controversia respecto a si los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina disminuyen la sintomatología emocional y no la física (8, 38).

Los resultados de este estudio no muestran diferencias significativas entre las puntuaciones de las pacientes en el DMM con respecto a los grupos en tratamiento; sin embargo, existe una tendencia hacia la mejoría en el grupo bajo tratamiento continuo. Esto podríamos explicarlo por el tamaño reducido de la muestra; también es de considerarse el hecho de que las pacientes no tenían una puntuación similar en la línea basal, lo que fue producto del azar al momento de la asignación a grupo. Se ha observado que las puntuaciones elevadas en las escalas de medición al inicio del tratamiento, predicen una peor respuesta (11).

En cuanto a la valoración subjetiva por medio de la EVA, las pacientes del grupo de tratamiento continuo también se autocalifican con una puntuación mayor con respecto a las pacientes del grupo de tratamiento intermitente. Esto nos hace pensar que no solamente sus puntuaciones en la sintomatología premenstrual disminuyen, sino que, además, la percepción que las pacientes tienen de sí mismas es mejor que la de aquéllas que recibieron tratamiento intermitente. Estos hallazgos, nos hacen cuestionarnos nuevamente el hecho que anteriormente se planteaba, de si el TDPM es parte del espectro de la depresión mayor (45) y que por tal motivo, las pacientes bajo tratamiento continuo obtienen una mejor respuesta (43).

Por otro lado, debemos considerar que no existe un criterio uniforme para valorar la respuesta al tratamiento de acuerdo con el DMM. En estudios previos, el criterio de respuesta se ha basado en la aplicación de otras escalas (32, 35, 41).

La personalidad es otro aspecto que se ha discutido en los estudios sobre el TDPM: se piensa que las

puntuaciones elevadas de neuroticismo son características de estas pacientes. En esta muestra, esto se confirmó, pero hay que hacer notar que las puntuaciones de neuroticismo disminuyeron significativamente después del tratamiento, en el grupo de tratamiento continuo. Se podría pensar que las puntuaciones elevadas de neuroticismo en las pacientes con TDPM podrían formar parte de la sintomatología del trastorno y no necesariamente ser condicionantes de los síntomas. Además, también podemos ver que durante la fase lútea las puntuaciones en este rubro son mayores que durante la fase folicular, lo que confirma que podrían ser parte de la ciclicidad propia del trastorno.

En este trabajo existen algunas limitaciones como el tamaño de la muestra y el tiempo de seguimiento de las pacientes, ya que en la mayoría de los estudios se valora la mejoría hasta después de tres ciclos de tratamiento. Otro factor que influyó en el análisis fue que en la línea basal las puntuaciones de las pacientes que se asignaron al grupo de tratamiento intermitente eran mayores que las de las pacientes del grupo continuo, situación que fue producto del azar al momento de la aleatorización. Pese a estas restricciones, existen otros factores que favorecen al estudio como el haber confirmado el diagnóstico de forma prospectiva, con pacientes que presentaban un TDPM puro (lo que constituye una situación clínica difícil de encontrar), y el hecho de que la evaluación y el análisis estadístico se hicieron de acuerdo con una escala objetiva, que valora todos los síntomas del TDPM.

REFERENCIAS

1. ANDERSON M, SEVERINO S, HURT SW, WILLIAMS N: Premenstrual syndrome research: Using the NIMH guidelines. *J Clin Psychiatry*, 49:484-486, 1988.
2. ASHBY CR, CARR LA, COOK C, STEPTOE MM, FRANKS DD: Alteration of platelet serotonergic mechanisms and monoamine oxidase activity in premenstrual syndrome. *Biol Psychiatry*, 24:225-233, 1998.
3. BECH P, MALT UF, DENCKER SJ, AHLFORS UG, ELGEN K, LEWANDER T, LUNDELL A, SIMPSON GM, LINGJAERDE O: Scales for assessment of diagnosis and severity of mental disorders. *Acta Psych Scand*, 372:33-34, 1993.
4. DEROGATIS LR: The SCL-90 and the MMPI: a step in the validation of a new self report scale. *Br J Psychiatry*, 128:280-289, 1976.
5. ENDICOTT J, HALBREICH U: Clinical significance of premenstrual dysphoric changes. *J Clin Psychiatry*, 49:486-489, 1988.
6. ENDICOTT J: History, evolution, and diagnosis of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry*, 61:5-8, 2000.
7. EYSENCK S, LARA MA: Un estudio transcultural de la personalidad en adultos mexicanos e ingleses. *Salud Mental*, 12:14-20, 1989.

8. FREEMAN EW, RICKELS K, SONDEHEIMER S, WITTMACK F: Sertraline versus desipramine in the treatment of premenstrual syndrome: an open label trial. *J Clin Psychiatry*, 57:7-11, 1996.
9. FREEMAN E, HALBREICH U: Premenstrual syndromes. *Psychopharmacol Bull*, 34:291-295, 1998.
10. FREEMAN E, RICKELS K, ARREDONDO F, KAO L, POLLACK S: Full-or half-cycle treatment of severe premenstrual syndrome with a serotonergic antidepressant. *J Clin Psychopharmacol*, 19:3-8, 1999.
11. FREEMAN E, SONDEHEIMER S, POLANSKY M, GARCIA-ESPAGNA B: Predictors of response to sertraline treatment of severe premenstrual syndromes. *J Clin Psychiatry*, 61:579-584, 2000.
12. GURGUIS G, YONKERS K, BLAKELEY J, PHAN S, WILLIAMS A, RUSH J: Adrenergic receptors in premenstrual dysphoric disorder II. Neutrophil 2 adrenergic receptors: Gs protein coupling, phase of menstrual cycle and prediction of luteal phase symptom severity. *Psychiatry Research*, 79:31-42, 1998.
13. HALBREICH U: Premenstrual dysphoric disorders: a diversified cluster of vulnerability traits to depression. *Acta Psychiatr Scand*, 95:169-176, 1997.
14. HALBREICH U, PETTY F, YONKERS K, KRAMER G, RUSH AJ, BIBI AW: Low plasma g-aminobutyric acid levels during the late luteal phase of women with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry*, 153:718-720, 1996.
15. HALLMAN J, ORELAND L, SCHALLING E, SCHALLING D: Thrombocyte monoamine oxidase activity and personality traits in women with severe premenstrual syndrome. *Acta Psychiatr Scand*, 76:225-234, 1987.
16. HASKETT RF, ABPLANALP JM: Premenstrual tension syndrome: diagnostic criteria and selection of research subjects. *Psychiatry Research*, 9:125-138, 1983.
17. KAPLAN H, SADOCK B: *Tratado de Psiquiatría*. Sexta edición, Editorial Intermédica, Buenos Aires, 1997.
18. LING FW: Recognizing and treating premenstrual dysphoric disorder in the obstetric, gynecologic, and primary care practices. *J Clin Psychiatry*, 61:9-16, 2000.
19. LOGUE CM, MOOS RH: Perimenstrual symptoms: prevalence and risk factors. *Psychosom Med*, 48:388-414, 1986.
20. MARVAN ML, ESCOBEDO C: Premenstrual symptomatology: role of prior knowledge about premenstrual syndrome. *Psychosom Med*, 61:163-167, 1999.
21. MOIZESZOWICZ J: *Psicofarmacología Psicodinámica, Estrategias Terapéuticas y Psiconeurobiológicas*. Cuarta edición, Editorial Paidós, Buenos Aires, 1998.
22. MOOS R, LEIDERMAN D: Toward a menstrual cycle symptom typology. *J Psychosom Res*, 22:31-40, 1978.
23. MORTOLA JF: Issues in the diagnosis and research of premenstrual syndrome. *Clin Obstet Gynecol*, 35:587-598, 1992.
24. MUSE KN, CETEL NS, FUTTERMAN LA: The premenstrual syndrome: effects of "medical ovariectomy". *N Eng J Med*, 311:1345-1349, 1984.
25. O'BRIEN PM, CRAVEN D, SELBY C: Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone. *Br J Obstet Gynecol*, 86:142, 1979.
26. OLASOV B, JACKSON J: Effects of expectancies on women's reports of moods during the menstrual cycle. *Psychosom Med*, 49:65-77, 1987.
27. PARRY B, LE VEAU B, MOSTOFI N, COVER H, LOVING R, CLOPTON P, GILLIN JC: Temperature circadian rhythms during the menstrual cycle and sleep deprivation in premenstrual dysphoric disorder and normal comparison subjects. *J Biol Rhythms*, 12:34-46, 1997.
28. PEARLSTEIN TB, STONE AB, LUND S, SCHEFT H, ZLOTNICK C, BROWN WA: Comparison of fluoxetine, bupropion, and placebo in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 17:261-266, 1997.
29. PEARLSTEIN TB, STONE AB: Long-term fluoxetine treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry*, 55:332-335, 1994.
30. REID RL, YEN SSC: Premenstrual syndrome. *Clin Obstet Gynecol*, 26:710-718, 1983.
31. SCHALLER JL: Progesterone organogel for premenstrual dysphoric disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39:5, 2000.
32. STEINER M, STREINER D, STEINBERG S, STEWART D, CARTER D, BERGER C, REID R, GROVER D: The measurement of premenstrual mood symptoms. *J Affect Disord*, 53:269-273, 1999.
33. STEINER M, STEINBERG S, STEWART D, CARTER D: Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *N Eng J Med*, 332:1529-1534, 1995.
34. STOUT AL, STEEGE JF: Psychological assessment of women seeking treatment for premenstrual syndrome. *J Psychosom Res*, 29:621-629, 1985.
35. SUNDBLAD 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.
36. TAYLOR D, MATHEW R, HO B, WEINMAN M: Serotonin levels and platelet uptake during premenstrual tension. *Neuropsychobiology*, 12:16-18, 1984.
37. THYS-JACOBS S, STARKEY P, BERNSTEIN D, TIAN J: Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. *Am J Obstet Gynecol*, 179:444-452, 1998.
38. TUNG-PING S, SCHMIDT P, DANACEAU M, TOBIN M, ROSENSTEIN D, MURPHY D, RUBINOW D: Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *Neuropsychopharmacology*, 16:346-356, 1997.
39. WANG M, HAMMARBACK L, BACKSTROM T: Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone: a double blind, placebo controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 74:803-808, 1995.
40. WATSON NR, STUDD JW, SAVVAS M, GARNETT T, BABER RJ: Treatment of severe premenstrual syndrome with oestradiol patches and cyclical oral norethisterone. *Lancet*, 2:730-732, 1989.
41. WIKANDER I, SUNDBLAD C, ANDERSCH B, DAGNELL I, ZYLBERSTEIN D, BENGTTSSON F, ERIKSSON E: Citalopram in premenstrual dysphoria: Is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle? *J Clin Psychopharmacol*, 18:390-398, 1998.
42. WYATT K, DIMMOCK P, JONES PW, SHAUGHN PM K: Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ*, 318:1375-1381, 1999.
43. YONKERS K, WHITE K: Premenstrual exacerbation of depression: one process or two? *J Clin Psychiatry*, 53:289-292, 1992.
44. YONKERS K, HALBREICH U, FREEMAN E, BROWN C, ENDICOTT J, FRANK E, PARRY B, PEARLSTEIN T, SEVERINO S, STOUT A, STONE A, HARRISON W: Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. *JAMA*, 278:983-988, 1997.
45. YONKERS K: The association between premenstrual dysphoric disorder and other mood disorders. *J Clin Psychiatry*, 58:19-25, 1997.
46. YOUNG S, PEYTON HH, BENEDEK DM, HOWARD RS: Treatment of premenstrual dysphoric disorder with sertraline during the luteal phase: a randomized, double blind, placebo controlled crossover trial. *J Clin Psychiatry*, 59:76-80, 1998.