

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA DE REVISIONES SISTEMÁTICAS Y NARRATIVAS Y/O METANÁLISIS SOBRE EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DISFÓRICO PREMENSTRUAL

Dra. Silvia Sanz Llorente¹ / Dra. Zelma González Vega¹ / Dr. Víctor Navalón Monllor¹ / Dr. Eric Vives Hidalgo¹ / Dra. Mildred Carolina Serrano Toledo² / Dr. Rubén Ferrer Sorolla²

¹ MIR Psiquiatría. Hospital Obispo Polanco. Teruel

² MIR Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Obispo Polanco. Teruel

RESUMEN

El Trastorno disfórico premenstrual (TDPM) afecta al 3-5% de mujeres en edad fértil y se caracteriza por la aparición de síntomas psicológicos y físicos de carácter incapacitante afectando así las relaciones interpersonales y la normal actividad diaria. Se manifiesta durante la fase luteínica de la ovulación y desaparece tras la menstruación. Los síntomas psicológicos consisten en irritabilidad, disforia, tensión y labilidad emocional. Entre sus múltiples mecanismos etiopatogénicos se postulan factores genéticos, neurobiológicos y endocrinológicos, íntimamente relacionados. Se han propuesto varias opciones de tratamiento en este trastorno con diversos grados de eficacia. Por lo tanto, más allá de las opciones de tratamiento conservador como el estilo de vida y el manejo del estrés, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se están convirtiendo en la opción de tratamiento más eficaz. Los resultados de varios estudios aleatorizados y controlados con placebo en mujeres con síndrome disfórico premenstrual han demostrado claramente que los ISRS tienen una excelente eficacia y efectos secundarios mínimos.

PALABRAS CLAVE

trastorno disfórico premenstrual, síndrome premenstrual, tratamiento farmacológico, Disforia de la fase luteínica, PMDD, ISRS

ABSTRACT

Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) affects 3-5% of childbearing age women. It is characterized by the appearance of psychological and physical symptoms of disabling nature affecting interpersonal relationships and normal daily activity. It manifests during the luteal phase of ovulation and disappears after menstruation. Psychological symptoms consist of irritability, dysphoria, tension and emotional lability. Among its multiple etiopathogenic mechanisms, genetic, neurobiological and endocrinological factors are postulated. Several treatment options have been proposed in this disorder with different degrees of efficacy. Therefore, beyond conservative treatment options such as lifestyle and stress management, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are becoming the most effective treatment option. The results of several randomized, placebo-controlled studies in women with premenstrual dysphoric syndrome have clearly shown that SSRIs have excellent efficacy and minimal side effects.

PALABRAS CLAVE

premenstrual dysphoric disorder, premenstrual syndrome, pharmacological treatment, luteal phase dysphoria, PMDD, SSRI

INTRODUCCIÓN

Los cambios del estado de ánimo relacionados con el ciclo menstrual han sido documentados en psiquiatría desde el siglo XIX. La primera aproximación científica fue realizada por el psiquiatra alemán Moebius en el año 1900, se decía entonces que durante la fase premenstrual las mujeres sufrían una “perturbación profunda en el equilibrio mental y su capacidad para discernir”. Fue definido como síndrome médico por primera vez en 1931 por el médico suizo Robert Frank asignándole su etiología a un exceso de estrógenos circulantes.

La Psiquiatría reconoce al síndrome premenstrual como probable patología psiquiátrica recién a partir de 1980, lo estandariza en los años 90 y sólo a partir del este siglo propone terapéuticas novedosas para la misma.

Históricamente, los cambios existentes durante la fase luteínica o progestacional del ciclo menstrual, han sido tema de controversia según los diferentes contextos socio-culturales. A modo de ejemplo mencionaremos las interpretaciones que le infieren cierto carácter mítico, moral o social: en la Biblia la mujer menstruante es considerada un ser impuro que no debe ser tocado por un hombre; un docente de ginecología explicaba que la menstruación era el llanto del útero no fecundado; y algunas leyes laborales interpretan a la menstruación como una enfermedad.

Hoy día son abarcados por la ginecología y la psiquiatría, como trastornos del estado de ánimo asociados al ciclo menstrual, un problema importante para la salud mental en algunas mujeres que se producen en los días previos a la menstruación.

Los síntomas psiquiátricos premenstruales (Síndrome Premenstrual -SPM-), lo padecen aproximadamente el 75% de las mujeres en edad fértil (20% - 50% síntomas aislados) y aproximadamente el 3%-5% de las mujeres padecen síntomas severos, el llamado Trastorno disfórico premenstrual (TDPM), que interfieren con las relaciones personales y laborales.

Desde que Robert Frank identificara esta patología hasta la actualidad han aparecido múltiples hipótesis que han pretendido fundamentar las más diversas terapéuticas. El tratamiento que inicialmente fue impreciso, diverso y empí-

rico ante la incertidumbre en la etiopatogenia del SPM, ha avanzado a una terapia más racional apoyado en las evidencias de pruebas clínicas de medicamentos frente a placebo y los últimos conocimientos en la neurobiología de estos trastornos, lo que no es expresión aún, de una terapéutica totalmente reconocida y universalmente aplicada, ni una teoría que explique globalmente la etiología y fisiopatología de este síndrome.

Por todo ello, es imprescindible un diagnóstico y actuación precoz para disminuir el impacto de la menstruación en la salud de la mujer. Las alteraciones menstruales generan de forma periódica una serie de cambios en la salud de la mujer, que no sólo afectan a su estado de salud a corto plazo sino que la repetición de la clínica a lo largo de los años podrá desencadenar lesiones a largo plazo por sensibilización metamérica.

Los criterios diagnósticos, según la DSM-V, comprenden la presencia de al menos cinco de los síntomas que se dicen a continuación, y al menos uno de ellos ha de ser alguno de los cuatro primeros:

- 1) tristeza, desesperanza o autodesaprobación;
- 2) tensión, ansiedad o impaciencia;
- 3) estado de ánimo marcadamente lábil, al que se añade llanto frecuente;
- 4) irritabilidad o enfado persistentes y aumento de los conflictos interpersonales;
- 5) pérdida de interés por las actividades habituales, a lo que puede asociarse un cierto distanciamiento en las relaciones sociales;
- 6) dificultad para concentrarse;
- 7) sensación de fatiga, letargia o falta de energía;
- 8) cambios acusados del apetito, que a veces pueden acompañarse de atracones o antojos por una determinada comida;
- 9) hipersomnia o insomnio;
- 10) sensación subjetiva de estar rebasada o fuera de control, y
- 11) síntomas físicos como hipersensibilidad o crecimiento mamario, dolores de cabeza o sensación de hinchazón o ganancia de peso, con dificultad para ajustarse la ropa, el calzado

o los anillos. También pueden aparecer dolores articulares o musculares, y paralelamente a este cuadro sintomático, pueden aparecer ideas de suicidio.

Además:

A. La mujer debe estar en edad fértil. En la mujer menopáusica (química o quirúrgica) se necesita cuantificar mediante análisis de sangre la fase lútea y folicular.

B. Las alteraciones interfieren acusadamente con el trabajo y las relaciones interpersonales.

C. La alteración no responde a una exacerbación de otro trastorno mental ya existente.

D. Los criterios A, B y C deben corroborarse en al menos dos ciclos sintomáticos consecutivos.

Todos estos síntomas deben haberse producido la mayoría de los meses del último año (al menos 2 meses consecutivos), y es definitoria su completa desaparición poco después del inicio de la menstruación. El patrón más típico parece ser el que se caracteriza por la aparición de los síntomas en la semana que antecede a la menstruación y su completa desaparición al segundo día de iniciarse ésta. De forma atípica, algunas mujeres también presentan síntomas en los días próximos a la ovulación; por tanto, el pequeño porcentaje de mujeres con ciclos menstruales más cortos puede que sólo se libere del cuadro sintomático 1 semana al mes.

Entre los diversos tratamientos propuestos hasta la fecha, algunos han demostrado ser

eficaces y otros no han demostrado eficacia clínica. El objetivo de este artículo es revisar la literatura sobre las opciones terapéuticas e identificar los tratamientos de eficacia clínica probada.

MÉTODO

Para esta revisión se realizaron búsquedas en el registro especializado de revisiones sistemáticas, narrativas y metaanálisis para el periodo comprendido entre 2000 y 2016. Se incluyen mujeres de cualquier edad que cumplen con los criterios de diagnóstico (DMS-V) para el síndrome premenstrual (SPM) o el trastorno disfórico premenstrual (TDPM). Se utilizan varias estrategias de búsqueda en las principales bases de datos de biomedicina MEDLINE, PUBMED, EMBASE,

LILACS y COCHRANE. Se considerará únicamente el tratamiento farmacológico del trastorno disfórico premenstrual. Se incluyeron búsquedas mediante las palabras claves siguientes:

(TRATAMIENTO) and “TRASTORNO DISFÓRICO PREMENSTRUAL” (TRATAMIENTO) and “SÍNDROME PREMENSTRUAL”

(TREATMENT) and “PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER” (SEROTONIN or SSRI) and (PMS or PMD or PMDD or LLPDD) (SEROTONIN or SSRI) and MENSTR*

(SEROTONIN or SSRI) and “PREMENSTRUAL SYNDROME” (SEROTONIN or SSRI) and “PREMENSTRUAL DYSPHORIA” (SEROTONIN or SSRI) and “PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER”

(SEROTONIN or SSRI) and “LATE LUTEAL PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER”

RESULTADOS

En el tratamiento de los síntomas premenstruales han sido probados una amplia gama de intervenciones terapéuticas. Sin embargo, pocos están respaldados por evidencia clínica. Por tanto, es imprescindible contar con una etapa de observación y seguimiento que nos oriente en la adecuada elección terapéutica.

Para mujeres que no cumplen los criterios para el trastorno disfórico premenstrual u otros trastornos físicos y psicológicos se recomienda comenzar con intervenciones conservadoras e individualizadas, incluyendo terapias psicoeducacionales y de apoyo dirigidas a comprender el problema y modificar el estilo de vida en el orden personal y familiar.

El ejercicio aeróbico produce la liberación de endorfinas en el sistema nervioso central y puede ayudar a disminuir los síntomas premenstruales, en especial los vinculados con el estado de ánimo depresivo y la retención de líquidos.

El aumento de los niveles plasmáticos de endorfinas asociado a la actividad física es el fundamento de esta indicación para quienes padecen TDPM. Si bien los estudios clínicos no encontraron una mayor correlación entre actividad física y mejoría afectiva, los estudios epidemiológicos validaron una correlación positiva entre ambos, tal como mejoría anímica con el aumento del ejercicio.

A menudo se recomienda cambios en la dieta como tratamiento para mejorar la sintomatología, éstos son una reducción de sal, azúcar, alcohol y cafeína y un aumento de hidratos de carbono. De éstos, sólo ha sido confirmada por un estudio controlado la eficacia del aumento de la ingesta de hidratos de carbono.

Se ha encontrado que una dieta alta en grasa y alimentos bajos en carbohidratos está asociada con SPM, y una dieta baja en proteínas y alta en carbohidratos consumidos durante la fase lútea reducen la sintomatología en mujeres con SPM en comparación con controles. También la administración de vitamina B6, y triptófano ha sido avalada por algunos estudios incluyendo un metaanálisis; y se fundamentan en que el primero actúa como cofactor y el último como precursor de la síntesis de serotonina.

Una revisión realizada sobre el uso de hierbas, vitaminas y minerales empleados en el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual reveló sólo el calcio, a una dosis de 1gr/día, tenía una buena evidencia de efectividad (estadísticamente significativo). El calcio dio lugar a una reducción global del 48% en las puntuaciones de síntomas totales de la línea de base, en comparación con una reducción del 30% con placebo. Si bien, los autores señalaron que se requiere más investigación.

En casos con síntomas moderados a graves ha de ser considerada a la prescripción de psicofármacos, antidepresivos y ansiolíticos, y tratamientos hormonales tendentes a provocar la supresión de la ovulación.

Los ISRS son el tratamiento gold-standard para el trastorno disfórico premenstrual. Cada vez hay más evidencias de que el tratamiento intermitente con ISRS mejora significativamente los síntomas tanto físicos como psicológicos dentro de los primeros ciclos de tratamiento.

El tratamiento intermitente consiste en empezar a tomar el fármaco 14 días antes del comienzo de la menstruación y continuar hasta el inicio de la menstruación o poco después.

A diferencia de lo que ocurre en los trastornos del ánimo, en que se espera una respuesta entre 3-6 semanas de iniciado el tratamiento con ISRS, en el SPM/TDPM, el efecto ocurre dentro de los primeros días de exposición a la droga.

Esta rápida respuesta, es la base del esquema terapéutico intermitente de fase lútea de los ISRS. Si después de dos meses de tratamiento, no es efectivo, se debe iniciar el esquema continuo.

Hay interesantes estudios sobre la dosis mínima de utilidad, la forma de administración intermitente vs. permanente, y la comparación entre los ISRS entre sí.

En un metanálisis realizado el año 2008, se revisó en forma sistemática la evidencia acerca de los beneficios de los ISRS como tratamiento de síntomas relacionados con SPM severo y TDPM. Sertralina, fluoxetina y paroxetina fueron los ISRS más estudiados para SPM/TDPM. Todos ellos se asociaron a la mejoría de los síntomas y no existió diferencia significativa entre ellos.

En un estudio pionero Steiner estudia, a doble ciego, durante seis ciclos a 313 mujeres, administrándoles 20 mg/día fluoxetina, 60 mg/día fluoxetina y placebo. Todas fueron evaluadas con escalas de VAS (Visual Analog Scale) que cuantifica la tensión emocional, la irritabilidad y la distrofia. Se observó mejoría con ambas dosis de fluoxetina, pero menor proporción de efectos colaterales en el grupo de 20 mg/día. Estos resultados evidencian la efectividad sobre la sintomatología psicológica y física, así como también el rápido inicio de acción (sobre el cual escribimos *ad supra*).

La especulación sobre el uso intermitente se plantea por la larga vida media de la fluoxetina y la ausencia del síndrome de discontinuación que por este motivo presenta esta molécula, siendo el mismo investigador quien dos años más tarde evalúa los tratamientos permanentes vs. intermitentes. El estudio se desarrolla durante 3 ciclos, con dos grupos de 24 pacientes con TDPM cada uno, con y sin antecedentes psiquiátricos. Se demostró que el grupo de pacientes con antecedentes psiquiátricos tratadas en forma continua, respondió sintomatológicamente en un 66.7% de los casos versus el grupo sin antecedentes psiquiátricos tratado en forma intermitente, el cual respondió sintomatológicamente en un 70

% con menos presencia de efectos colaterales³⁶. Se interpreta que el tratamiento intermitente es solo posible en pacientes sin sintomatología psiquiátrica subyacente. Para estas es necesario un tratamiento contínuo o, mejor aún, el uso de moléculas de acción dual.

Recalquemos que la fluoxetina en dosis de 20 mg/día (e incluso con sólo 10 mg/día en algunos casos) se muestra como la droga de elección, no sólo por su efectividad y seguridad clínica sino también por sus características farmacocinéticas que nos permiten disminuir la posibilidad del síndrome de discontinuación de los ISRS, aún cuando se administre en forma intermitente. Además, la fluoxetina es la más segura ante la posibilidad de embarazo. Existen iguales resultados en los tratamientos continuos o intermitentes (cuando el TDPM es puro), mostrando siempre que la acción antidisfórica excede la acción antidepresiva, y su prescripción a largo plazo nos ayuda a evitar recaídas en el TDPM. Además, la respuesta terapéutica sobre la ansiedad a largo plazo (18 meses) fue suficientemente demostrada en trabajos posteriores.

Con sertralina hay una respuesta de aproximadamente del 60 % en un estudio efectuado a doble ciego con administración continua o intermitente y a dosis de 50 o 100 mg/día en distintas poblaciones. También hay interesantes estudios naturalísticos con buena respuesta en mayor cantidad de pacientes. Con citalopram se encuentra muy buena respuesta terapéutica a la droga en un estudio a doble ciego con una dosis de 20 mg/día en un plazo de 9 semanas. Con la administración continua de paroxetina, en dosis de 5 a 30 mg/día, se reporta un 50 % de efectos adversos ligados a disfunciones sexuales. Aun así, paroxetina demostró ser superior a la maprotilina y al placebo. También existen estudios con otras drogas antidepresivas, como la clorimipramina, observándose que la respuesta antidisfórica se obtiene con dosis menores que las utilizadas en trastornos depresivos. Recordemos que con esta droga se tienen efectos ansiolíticos a menor dosis y antiobsesivos a mayor dosis que la aprobada como antidepresiva. La venlafaxina es útil en TDPM y su efecto colateral de inducción de probable disfunción sexual parece disminuir con la utilización de dosis intermitentes. La desmetilvenlafaxina está sometida a aprobación por FDA para el tratamiento sintomático del TDPM y de la sintomatología de bochornos en climaterio. No tenemos aún experiencia sobre su uso.

Por otra parte, debido al componente ansioso del TDPM, también las benzodiazepinas han sido evaluadas para el tratamiento de este desorden. El alprazolam ha mostrado su eficacia

en un rango de dosis que oscila entre 0.25 mg - 5 mg/día durante 6 a 14 días previos a la menstruación. La sedación y la somnolencia son efectos colaterales frecuentes que limitan su uso, pero producen una significativa mejoría en el humor y en los síntomas físicos. El uso de ansiolíticos debe reservarse como terapia de combinación cuando las dosis de IRSS no son adecuadamente toleradas, o ante la presencia de actividad autonómica exagerada.

En cuanto al tratamiento hormonal, la eficacia demostrada por algunos de ellos ve limitado su uso por los efectos adversos, considerándose prioritario analizar la correlación riesgo beneficio para ser aplicados.

El uso de progesterona ha demostrado ser ineficaz en ensayos clínicos, y los anticonceptivos orales no han mostrado ser consistentemente efectivos en el tratamiento de TDPM; sobre todo los monofásicos pueden empeorar la disforia en algunas pacientes. Actualmente, se postula el régimen 24/2-4 de drospirenona y etinilestradiol, pero se requieren más estudios para evaluar la eficacia a largo plazo

El danazol (200-400 mg/día por seis ciclos) un agonista sintético parcial de los andrógenos que produce anovulación, y los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) como laucoprolide (3,75 mg/mes por seis ciclos), goserelin e histreliol, que inducen una oforectomía médico-farmacológica, han demostrado ser eficaces en varios ensayos clínicos para el control del TDPM aunque con signos de virilización (hirsutismo, acné y agravamiento de la voz) para el danazol y riesgos por privación de estrógenos en los GnRH como atrofia urogenital, cefaleas, osteoporosis y enfermedad cardiovascular.

La espirolactona (25-100mg/día) como diurético ha mostrado eficacia en los ensayos clínicos para los síntomas somáticos como edemas y cefalea, aunque teóricamente por su efecto antiandrogénico también puede ser capaz de mejorar los síntomas emocionales cíclicos; y entre los Antinflamatorios no esteroideos (AINE) el más utilizado han sido el naproxeno y ibuprofeno, sobre todo para el control de los síntomas somáticos dolorosos.

El placebo también ha demostrado ser eficaz como herramienta terapéutica en este trastorno. Muchos estudios controlados con placebo

muestran efecto placebo significativo en los síntomas premenstruales. En un estudio longitudinal realizado en 68 mujeres, Magos encontró una tasa de respuesta al placebo inicialmente fuerte, pero el efecto placebo disminuyó gradualmente. En un estudio reciente que incluyó 101 mujeres, Freeman observó en algunos pacientes con TDPM una mejora significativa y sostenida bajo medicación placebo, pero mayoría mostró una parcial o nula mejoría.

DISCUSIÓN

Una de las principales dificultades en la investigación y acción terapéutica es el hecho de que las definiciones del TDPM son diversas y los criterios de diagnósticos cambian con los años. En el DSM-V se sugieren criterios de TDPM (ya expuestos anteriormente) para ayudar a investigadores y clínicos en el diagnóstico correcto del síndrome. A pesar de la difusión de los criterios diagnósticos en clasificaciones internacionales de psiquiatría, este trastorno sigue siendo complejo y polimorfo.

La etiología del síndrome disfórico premenstrual es probablemente multifactorial. El TDPM parece surgir de diversos factores biológicos, tanto psicológicos como sociales, que son capaces de influir en el sistema nervioso central y sistema reproductor femenino, así como, en el sistema endocrinos.

La hipótesis de la desregulación de la serotonina es una de las etiopatogenias más estudiadas. La serotonina está estrechamente implicada en la expresión de la irritabilidad y la ira, y también en la aparición de los síntomas afectivos. Entre sus diversos efectos, los estrógenos aumentan la densidad de los receptores de serotonina y mejorar la sensibilidad a agonistas de la serotonina.

Generalmente, el enfoque terapéutico debe comenzar con un tratamiento no farmacológico: una buena relación médico-paciente; la información y la realización de un calendario diario de los síntomas; y asesoramiento sobre estilo de vida (limitación del estrés, dieta apropiada, ejercicio físico...). Si persisten los síntomas, ha de considerarse comenzar con un tratamiento farmacológico. El fármaco más eficaz son la ISRS. La administración intermitente de éstos constituye

la primera línea de tratamiento en TDPM moderada-severa.

El primer paso es aconsejar a los pacientes que modifiquen sus hábitos alimenticios mediante el aumento de los hidratos de carbono y reduciendo la ingesta de azúcar, sal, cafeína y alcohol. Estos cambios en la dieta deben ir acompañada de suplementos de calcio y magnesio y un aumento de la actividad física aeróbica, así como, intentar disminuir los niveles de estrés. Si los pacientes no responden a este enfoque durante dos o tres ciclos, se introduciría un ISRS. En términos de coste-efectividad, primeramente se debe dar de forma intermitente (en paciente sin patología psiquiátrica subyacente) durante la fase lútea y, si no se obtiene respuesta, se consideraría una dosis diaria. En caso de no respuesta al tratamiento antidepresivo, la introducción de la terapia con GnRH puede ser necesaria a pesar de los posibles efectos secundarios ya comentados anteriormente. La psicoterapia cognitivo-conductual, cuyo eficacia se ha demostrado en diversos estudios, se pueden proponer como terapia adyuvante.

En conclusión, el TDPM es un síndrome clínico complejo difícil de tratar. Sin embargo, una estrategia terapéutica bien definida debería permitir a la mayoría de las mujeres obtener alivio de sus síntomas.

CONCLUSIONES

Los síntomas premenstruales fisiológicos leves afectan a un 95% de las mujeres en edad reproductiva. Sin embargo, para aproximadamente el 5% de las mujeres, los síntomas son tan graves que sus vidas se ven completamente afectadas durante la segunda mitad de su ciclo; muchas de estas mujeres requieren tratamiento farmacológico. Este metanálisis ha demostrado la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para el tratamiento de los síntomas premenstruales graves. Esto hace que los ISRS sean considerados un tratamiento de primera línea eficaz y potencialmente aceptable para el TDPM.

La segunda línea de tratamiento consiste en la modificación del ciclo menstrual y debe considerarse sólo después de que todas las otras opciones de tratamiento han fallado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lopez Mato A, Illa G, Boullosa O, Márquez C, Vieitez A. Trastorno disfórico premenstrual. *Revista Chilena de Neuropsiquiatría* 2000;38(3):187-95
2. Lopez Mato A. Psicopatología de la mujer: En Lopez Mato A. *Psiconeuroinmunoen-docrinología I*. Editorial Polemos, 2002; pp381-401
3. Wyatt KM, Dimmock PW, O'Brien PMS. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para el síndrome premenstrual (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
4. Asociación Americana de Psiquiatría. (2013) . *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (5ª ed.)* . Arlington , VA: . American Psychiatric Publishing
5. Meir Steiner, MD, PhD. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: guidelines for management. *Journal of Psychiatry&Neuroscience*. Vol 25, no 5, 2000
6. Francesco Bianchi-Demicheli, Frank Lüdicke, Hervé Lucas, Didier Chardonens. Premenstrual dysphoric disorder: current status of treatment. *SWISS MED WKLY* 2002;132:574–578
7. Milewicz A, Jedrzejuk D. Premenstrual Syndrome: From Etiology to Treatment *Maturitas* 2006;55(Supl.1):47-54
8. SUBHASH C. BHATIA, M.D., and SHASHI K. BHATIA, M.D. Diagnosis and Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder. *Am Fam Physician*. 2002 Oct 1;66(7):1239-1249.
9. Liisa Hantsoo C. Neill Epperson. Premenstrual Dysphoric Disorder: Epidemiology and Treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Nov; 17(11): 87.
10. Wurtman JJ, Brzezinski A, Wurtman RJ, Laferrere B. Effect of nutrient intake on premenstrual depression. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1228–34.
11. Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. Premenstrual Syndrome Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:444–52
12. Whelan AM, Jurgens TM, Naylor H. Herbs, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review. *Can J Clin Pharmacol* 2009; 16(3): e407-29
13. Shah N, Jones JB, Aperi J. Selective Serotonine Reuptake Inhibitors for Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Obstet Gynecol* 2008; 111(5): 1175-82.
14. Halbreich U, Bergeron R, Yonkers K, Freeman EE, Stout A. Efficacy of Intermittent, Luteal Phase Sertraline Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder. *Obst Gynecol* 2002; 100(6): 1219-29
15. Expert Review of Clinical Pharmacology. Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder: Therapeutic Challenges. Volume 9, Issue 4, 2016
16. Endicott J, McLaughlin TP, Grudzinski AN. Comparison of managed care changes among patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64(12):1511-6.
17. Steiner M, Steinberg S, Stewart D, Carter D, Berger C, Reid R, Grover D, Streiner D. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *N Engl J Med* 1995;332:1529-34
18. Steiner M, Korzekwa M, Lamont J, Wilkins A. Intermittent fluoxetine dosing in the treatment of women with premenstrual dysphoria. *Psychopharmacol Bull* 1997;33(4):771-4
19. Cohen L, Soares C, Lyster A, Cassano P, Brandes M, Leblanc G. Efficacy and tolerability of premenstrual use of venlafaxine (flexible dose) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(5):540-3 46
20. Freeman EW, Rickels K, Yonkers KA, Kunz NR, McPherson M, Upton GV. Venlafaxine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2001;98:737-44
21. Emilio Alba Verdecia;1 Manuel Cenden Rosa;2 Elsa Pérez Fonseca;3 Silvia Santos Cedeño. Treatment of pre-menstrual syndrome towards the advance in the knowledge of its-physiopathology. *Multimed* 2005; 9(4)

22. WENDY S. BIGGS, MD, ROBIN H. DEMUTH, MD, Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder Am Fam Physician. 2011 Oct 15;84(8):918-924
23. Deeny M, Hawthorn R, McKay HD. Low dose danazol in the treatment of the premenstrual syndrome. Postgrad. Med J 1991; 67:450-4.
24. Gilmore DH, Hawthorn RJ, Hart DM. Danol for premenstrual syndrome:a preliminary report of a placebo-controlled doubleblind study. J Int. Med Res. 1985;13:129-130.
25. Sarno AP, Jr., Miller EJ, Jr., Lundblad EG. Premenstrual syndrome: beneficial effects of periodic, low-dose danazol. Obstet Gynecol 1987;70:33-6.
26. Wyatt KM1, Dimmock PW, Ismail KM, Jones PW, O'Brien PM. The effectiveness of GnRHa with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta analysis. BJOG. 2004 Jun;111(6):585-93.
27. Freeman EW, Rickels K. Characteristics of placebo responses in medical treatment of premenstrual syndrome. Am J Psychiatry 1999;156:1403-8.
28. Limosin F, Ades J. Psychiatric and psychological aspects of premenstrual syndrome. Encephale 2001;27:501-8.
29. Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, O'Brien PM. Efficacy of selective serotonin- reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. Lancet 2000;356:1131-6.