

Evidencia Orientada al Paciente (EOP)

Tratamiento del síndrome premenstrual

Resumen

El síndrome premenstrual incluye una constelación de síntomas psíquicos y físicos que aparecen en la fase lútea del ciclo menstrual y desaparecen tres a cuatro días de comenzada la menstruación. Hasta un 75% de las mujeres presentan este cuadro en algún momento de la vida. El trastorno disfórico menstrual es una forma severa de este síndrome y lo presentan entre un 3 y 8% de las mujeres. Los tratamientos que cuentan con alguna evidencia científica para ser utilizados incluyen la vitamina B6, el carbonato de calcio y la espirolactona. Los inhibidores de la recaptación de serotonina cuentan con buen grado de evidencia de eficacia en la mejoría de los síntomas. Pueden emplearse de manera continua o administrarse en la segunda fase del ciclo con igual resultado.

Kopitowski K. Tratamiento del síndrome premenstrual. Evidencia Orientada al Paciente. Evid. actual. práct. ambul. 2004;7:150-151

Escenario clínico

Una paciente de 36 años consulta a su médico de familia por presentar gran irritabilidad, alteración del humor y fatiga. Del interrogatorio surge que los síntomas aparecen unos 8 días antes de la menstruación y suelen finalizar a los pocos días de la pérdida menstrual.

Junto con estos síntomas, la mujer refiere un apetito voraz en esos días además de cefaleas y edema.

Los síntomas de la esfera "emocional" han comenzado a interferir con su calidad de vida y la han limitado socialmente.

El médico sabe que existen intervenciones farmacológicas (cree haber escuchado que los inhibidores de la recaptación de serotonina, el calcio y la vitamina B6 podrían ser útiles), pero tiene dudas acerca de la verdadera eficacia de estas drogas.

Preguntas que generó el caso

En las mujeres con síndrome premenstrual (SP) (población) los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) (intervención) mejoran los síntomas del cuadro (resultado)? Si bien esta fue la pregunta principal, analizada, también se intenta evaluar si las otras intervenciones tienen efectos positivos (ver conclusion y recomendaciones).

El síndrome premenstrual

Los síntomas, tanto físicos como emocionales, son muy frecuentes en el período premenstrual. El SP incluye una cantidad de síntomas leves a moderados que normalmente no interfieren con la vida de la mujer. Hasta el 75% de las mujeres presentan síntomas alrededor de la menstruación en algún momento de la vida¹.

El trastorno disfórico premenstrual (TDP) es una forma severa del SP que afecta entre el 3 y el 8% de las mujeres en edad fértil. Suele comenzar alrededor de los 20 años, pero las mujeres suelen consultar 10 años después. Este cuadro presenta una combinación de alteraciones del humor, ánimo deprimido, irritabilidad y ansiedad que pueden estar acompañados de manifestaciones físicas. Este cuadro aparece durante la fase lútea del ciclo y desaparece dentro de los 3 días de comenzada la menstruación. Suele acompañarse de mal funcionamiento en la vida social.

Para realizar el diagnóstico se requiere de un interrogatorio cuidadoso y examen físico ya que deben descartarse otras causas para las quejas de la paciente. El TPD tiene criterios diagnósticos establecidos en el DSM IV². Es fundamental realizar el diagnóstico diferencial con otros trastornos del ánimo o trastornos por ansiedad. Ante la sospecha de TDP, se debe indicar a la paciente un registro diario de síntomas durante al menos 2 ciclos menstruales. Pueden emplearse escalas tipo Likert* para la severidad de los síntomas. El diagnóstico se confirma ante la presencia de síntomas importantes en la fase lútea del ciclo y la casi ausencia de los mismos en la fase folicular³⁻⁵.

Con relación al tratamiento, existen reportes anecdóticos acerca de la utilidad de disminuir el café, los azúcares refinados y el sodio. No obstante, no hay ensayos clínicos que avalen estas intervenciones.

El ejercicio físico ha demostrado ser útil en disminuir los síntomas de depresión⁶, pero no hay evidencia concluyente con relación al TDP. Sin embargo, podrían indicarse alguna de estas intervenciones ante síntomas leves a moderados dado que pueden tener otros beneficios sobre la salud y son seguros. Algunos expertos recomiendan realizar estas intervenciones mientras se desarrolla el diario de síntomas. El monitoreo de los síntomas per se podría ayudar a disminuir las manifestaciones del TDP sumado al potencial efecto de intervenciones inocuas. Esta estrategia permitiría evitar el tratamiento farmacológico en mujeres con cuadros más leves e identificar a aquellas que requieren tratamiento con drogas.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en MEDLINE empleando como término MeSH "premenstrual syndrome" y limitando para revisiones sistemáticas o metanálisis en los últimos cinco años.

Se enumeran algunas de las citas que a priori lucían atractivas:

-Wyatt K. Premenstrual syndrome. Clin Evid. 2002 (7):1739-57

-Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, O'Brien PM. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. Lancet. 2000;356(9236):1131-6.

- Wyatt K, Dimmock P, Jones P, Obhrai M, O'Brien S. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. BMJ. 2001;323(7316):776-80.

- Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, Shaughn O'Brien PM. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. BMJ. 1999;318(7195):1375-81.

Resumen de la evidencia

Se resume Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, O'Brien PM. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. Lancet. 2000 Sep 30;356(9236):1131-6.

El resto de las citas se utilizarán para el comentario final y las recomendaciones.

Objetivo

Evaluar la eficacia de los IRSs en el SP severo.

Metodología

Los autores realizaron una búsqueda en bases de datos: EMBASE (1988-1998), MEDLINE (1966-1999), PsycLIT, CINAHL y en el registro de ensayos clínicos de la Colaboración Cochrane. Utilizaron como términos MeSH "premenstrual syndrome" AND "IRS". Se buscaron las referencias de los artículos encontrados y contactaron a los fabricantes de IRS para recabar datos de estudios relevantes. No hubo restricción por lengua de publicación.

Criterios para evaluar la validez (calidad) de los estudios: se usaron dos métodos:

a) la escala de Jadad* de 5 puntos

b) otra escala no validada de 9 puntos diseñada por los autores.

Dos autores evaluaron y colocaron el puntaje de calidad de cada ensayo de manera independiente. Si había desacuerdo, un tercer investigador resolvía el problema.

Extracción de los datos: dos autores extraían los datos de manera independiente empleando un protocolo. Los desacuerdos se resolvían en discusión con otros dos investigadores. Si no había datos suficientes, se contactaba a los autores del trabajo para información adicional. Para ser incluidos en la revisión, los trabajos debían tener 3 o más puntos en el score de Jadad.

Estudios incluidos

Se incluyeron 15 ensayos clínicos controlados aleatorizados con 1063 participantes. Seis estudios fueron cruzados (cross-over en inglés).

Intervenciones consideradas

IRS vs otro tratamiento activo (diferente dosis de IRS u otro antidepresivo) y/o placebo. Las medicaciones incluidas fueron: fluoxetina, bupropion, sertralina, paroxetina, maprotilina, desipramina, citalopram.

Medición de resultado principal

Reducción global de los síntomas de SP. Esto fue medido usando una variedad de instrumentos: escala de depresión de Hamilton, escala de impresión clínica global, escala visual análoga, calendario de síntomas, escala de Beck, el DSM III R, escala de ajuste social, cuestionario de distress menstrual. 13 de los 15 ensayos usaron la clasificación del DSM III/IV de TPD.

Se evaluaron los siguientes resultados secundarios:

- a) mejoría de síntomas físicos en comparación con los emocionales
- b) eficacia de IRS en el tratamiento de la irritabilidad premenstrual
- c) dosificación continua vs intermitente
- d) resultados en estudios financiados por la industria vs no financiados por la industria.

Combinación de datos

Para datos continuos, se empleó la diferencia de medias estandarizada* con su intervalo de confianza 95%. Se emplearon modelos de efecto fijo y aleatorio*. El análisis del funnel plot* se usó para chequear sesgo de publicación. Se evaluó la presencia de heterogeneidad*.

Resultados de la revisión

La calidad global de los estudios fue buena. Sólo un ensayo se excluyó por baja calidad.

La diferencia de medias global fue de - 1.006 (IC 95% -1,381 a -0,750) y el OR fue de 6,91 (IC 95% 3,9 a 12,2) a favor de los IRSs. El test para heterogeneidad resultó significativo ($p < 0,0001$). Los IRSs fueron efectivos en el manejo de síntomas físicos y de conducta. El análisis del funnel plot no sugiere sesgo de publicación. No hubo diferencias entre esquemas continuos o intermitentes de administración de las drogas. Los abandonos por efectos adversos fueron 2.5 veces más frecuentes en el grupo droga comparado con placebo (OR 2,42, IC 95% 1,59 a 3,67). Los IRSs no fueron mejores que otros antidepresivos (3 ensayos) diferencia de medias 0,287 (IC 95% -0,586 a 0,011)

Conclusión de los autores

Los IRSs son tratamiento efectivo en el síndrome premenstrual

severo. La seguridad de estos fármacos ha sido demostrada en ensayos de otros desórdenes afectivos y los efectos adversos a bajas dosis son aceptables.

Comentario del estudio

Los autores han formulado una pregunta de investigación clara. Los criterios de inclusión/exclusión de los ensayos es transparente y aceptable. No hubo restricción idiomática. La calidad de los ensayos fue formalmente evaluada con dos herramientas. Está bien establecido cómo se seleccionaron los trabajos. Las características de los mismos se reportan en una tabla.

Un tema a mencionar como posible problema es que se realizó un análisis global combinado a pesar de haber encontrado heterogeneidad entre los estudios incluidos.

La conclusión de los autores se desprende de los resultados, sin embargo los mismos deben ser tratados con precaución debido a la heterogeneidad significativa.

Conclusión y recomendaciones

Los IRSs pueden considerarse tratamiento de primera línea en el TDP. La eficacia de estas drogas se ha demostrado tanto para los síntomas físicos como emocionales. Los síntomas suelen mejorar dentro de los tres ciclos de instaurado el tratamiento.

El hallazgo acerca de la eficacia del tratamiento intermitente sólo en fase lútea avala esta estrategia. Es decir, la mujer puede ser tratada sólo cuando tiene síntomas. Se comienza con la medicación alrededor del día de la ovulación y se discontinúa cuando comienza la menstruación.

A pesar de que los anticonceptivos orales han sido empelados para tratar casos leves, sólo un ensayo que los combinó con drospironona (un análogo de la espironolactona) encontró que eran útiles. Un metaanálisis determinó que la progesterona no es mejor que el placebo para el SP. Los agonistas LH RH (ejemplo leuprolide) son mejores que el placebo en aliviar los síntomas emocionales y físicos. Sin embargo el costo, la vía de administración y los efectos adversos hacen que estas drogas sean una última línea de tratamiento.

Algunos estudios han mostrado eficacia de la vitamina B6. Un metaanálisis concluyó que dosis de 50 100 mg de vitamina B6 pueden reducir los síntomas depresivos y físicos. El carbonato de calcio en dosis de 1200 mg /día resultó clínicamente útil para las manifestaciones físicas del SP. Existe evidencia de que los síntomas como retención hídrica, meteorismo y las emociones negativas responden a la espironolactona. La respuesta de los síntomas emocionales es independiente de la mejoría física.

En síntesis, se podría recomendar vitamina B6 o calcio durante los dos o tres ciclos en que la mujer lleva el diario de síntomas para confirmar el diagnóstico. Una vez confirmado, si estos tratamientos han resultado, se pueden continuar. Si no han resultado, debería indicarse un IRS en la fase lútea. Antes de decidir que el tratamiento no funciona, debe indicarse por al menos 3 ciclos. Lo habitual es que los síntomas mejoren entre 3 a 5 días de comenzada la administración del fármaco. No hay evidencia que sustente el cambio de un IRS a otro o de modalidad cíclica a continua. Su indicación depende del criterio médico y puede intentarse.

No existe evidencia acerca de la duración óptima del tratamiento. Algunos expertos sugieren mantenerla por al menos 9 a 12 meses*

Dra Karin Kopitowski [Unidad de Medicina Familiar y Preventiva Hospital Italiano de Buenos Aires]

* ver glosario

Referencias

1. Campbell EM, Peterkin D, O'Grady K, Sanson-Fisher R. Premenstrual symptoms in general practice patients: prevalence and treatment. *J Reprod Med* 1997;42:637-646.
2. Premenstrual dysphoric disorder. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Text rev. DSM-IV-TR. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2000:771-4.
3. Mortola JF, Gorton L, Beck L, Yen SSC. Diagnosis of premenstrual syndrome by a simple, prospective, and reliable instrument: the Calendar of Premenstrual Experiences. *Obstet Gynecol* 1990;76:302-307
4. Thys-Jacobs, Alvir JMJ, Fratarcangelo P. Comparative analysis of three PMS assessment instruments -- the identification of premenstrual syndrome with core symptoms. *Psychopharmacol Bull* 1995;31:389-396
5. Endicott J. Severe premenstrual dysphoria: differential diagnosis and treatment. *J Am Med Womens Assoc* 1998;53:170-175.
6. Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, et al. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med* .2000;62:633-638.
7. Grady-Weliky TA. Clinical practice. Premenstrual dysphoric disorder. *N Engl J Med*. 2003 Jan 30;348(5):433-8.