



CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS
DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS
DA USC (CIEDUS)

TESIS DE DOCTORADO

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LOS
FACTORES DE RIESGO DEL SÍNDROME
PREMENSTRUAL Y DEL TRASTORNO
DISFÓRICO PREMENSTRUAL**

María del Mar Fernández Míguez

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL.
PROGRAMA DE DOCTORADO EN EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2019



DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

Estudio epidemiológico de los factores de riesgo del síndrome premenstrual y del trastorno disfórico premenstrual.

Dña María del Mar Fernández Míguez

*Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al
Reglamento, y declaro que:*

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.*
- 2) No existe ningún conflicto de interés, en relación a la presente tesis doctoral.*
- 3) En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.*
- 4) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.*
- 5) Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.*

En Santiago de Compostela, a 31 de Julio 2019

Fdo. Dña. María del Mar Fernández Míguez





AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS

Estudio epidemiológico de los factores de riesgo del síndrome premenstrual y del trastorno disfórico premenstrual.

D. El Bahi Takkouche Souilamas

INFORMA:

*Que la presente tesis, corresponde con el trabajo realizado por **Dña María del Mar Fernández Míguez**, bajo mi dirección, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley 40/2015.*

En Santiago de Compostela, a 31 de julio de 2019

Fdo. D. El Bahi Takkouche Souilamas



Agradecimientos

En primer lugar debo agradecer de manera sincera al Profesor Dr. Bahi Takkouche por aceptarme para realizar esta tesis doctoral bajo su dirección. Su orientación y rigurosidad, han sido la clave del trabajo que hemos realizado, el cual no se puede concebir sin su siempre oportuna dirección y consejo.

Y por último un agradecimiento muy especial por la comprensión, apoyo y el ánimo recibidos de mi familia y amigos.





Resumen

El síndrome premenstrual (SPM) es un síndrome infradiagnosticado y por tanto poco tratado, poco conocido desde el punto de vista fisiopatológico, definido de manera dispar por los organismos competentes y con un abordaje científico pobre. Los factores de riesgo estudiados arrojan resultados contradictorios en los estudios revisados. Todas estas limitaciones llevan a un escaso conocimiento de los factores de riesgo implicados, lo que dificulta el establecimiento de actividades de prevención. Por todo ello, este trabajo de investigación nace con el objeto de estudiar factores de riesgo modificables: alcohol, tabaco y factores psicológicos, relacionados con el SPM y su forma más severa el trastorno disfórico premenstrual (TDPM).

Los resultados de nuestra revisión sistemática y metaanálisis nos indican que el consumo de alcohol se asocia con un aumento moderado del riesgo de síndrome premenstrual. Los resultados de la segunda parte de nuestro estudio muestran que las mujeres fumadoras tienen más riesgo de desarrollar SPM y TDPM. Asimismo, nuestros hallazgos indican que los altos niveles de estrés psicológico y neuroticismo están fuertemente asociados con el síndrome premenstrual y el síndrome disfórico premenstrual. Los altos niveles de ciertos estilos de afrontamiento también están relacionados con el SPM y el TDPM. A excepción de 4 de los 14 estilos (autoafirmación, aceptación, humor y recurrir a la religión), los casos de síndrome premenstrual y síndrome disfórico premenstrual fueron más susceptibles de presentar altas puntuaciones de afrontamiento que los controles.

Resumo

A síndrome premenstrual (SPM) é unha síndrome infradiagnosticada e, polo tanto, pouco tratada, pouco coñecida desde o punto de vista da fisiopatoloxía, definida de xeito dispar polos organismos competentes e cunha achega científica pobre. Os factores de risco estudados mostran resultados contraditorios nos artigos revisados. Todas estas limitacións implican un escaso coñecemento dos factores de risco relacionados, o que fai difícil establecer actividades de prevención. Polo tanto, esta investigación naceu coa finalidade de estudar os factores de risco modificables: alcol, tabaco e factores psicolóxicos asociados coa SPM e a súa forma máis severa, a síndrome disfórica premenstrual (TDPM).

Os resultados da nosa revisión sistemática e metaanálise indicánnos que o consumo de alcol está asociado a un pequeno aumento do risco da síndrome premenstrual. Os resultados da segunda parte do noso estudo mostran que as mulleres fumadoras teñen máis probabilidade de desenvolver SPM e TDPM. Do mesmo xeito, os nosos resultados indican que altos niveis de estrés psicolóxico e neuroticismo están fortemente asociados coa síndrome premenstrual e a síndrome disfórica premenstrual. Así e todo, estes niveis elevados de determinados estilos de afrontamento tamén están asociados con SPM e TDPM. Coa excepción de 4 dos 14 estilos (autoafirmación, aceptación, humor e recorrer á relixión), os casos de síndrome premenstrual e de síndrome disfórica premenstrual foron máis susceptibles de presentar altas puntuacións de afrontamento ca os controis.

Abstract

Premenstrual syndrome (PMS) is an under-diagnosed and therefore poorly treated syndrome, little known from the physiopathological point of view, differently defined by the competent bodies and with a poor scientific approach. The risk factors studied yielded contradictory results in the studies reviewed. All these limitations lead to a scarce knowledge of the risk factors involved, which makes it difficult to establish preventive actions. Therefore, this research work was born with the aim of studying modifiable risk factors: alcohol, tobacco and psychological factors, related to PMS and its most severe form, premenstrual dysphoric disorder (PMDD).

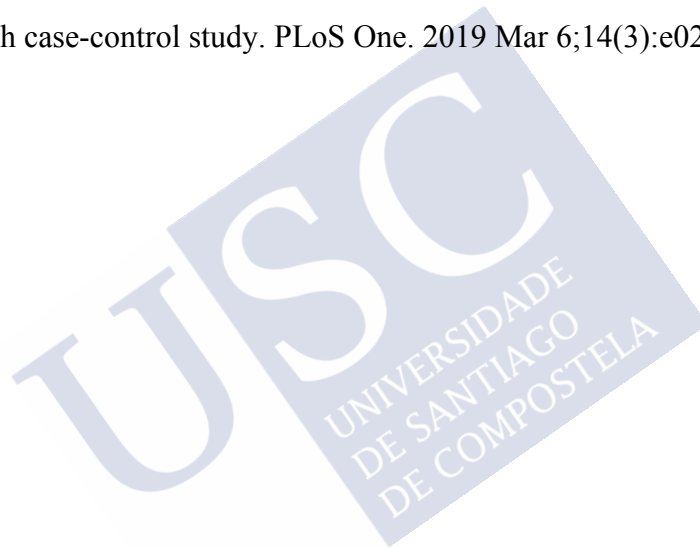
The results of our systematic review and meta-analysis indicate that alcohol consumption is associated with a moderate increase in the risk of PMS. The results of the second part of our study show that smokers are at greater risk of developing PMS and PMDD. Furthermore, our findings indicate that high levels of psychological stress and neuroticism are strongly associated with premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. High levels of certain coping styles are also associated with PMS and PMDD. With the exception of 4 of the 14 styles (positive reframing, acceptance, humor and turning to religion), cases of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric syndrome were more susceptible to high coping scores than controls.

De esta tesis doctoral se obtuvieron hasta la fecha 3 artículos publicados en revistas internacionales y se adjuntan en anexos de esta tesis doctoral. Son los siguientes:

Fernández MDM, Saulyte J, Inskip HM, Takkouche B. Premenstrual syndrome and alcohol consumption: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018;8:e019490. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019490

Fernández MDM, Montes-Martínez A, Piñeiro-Lamas M, Regueira-Méndez C, Takkouche B. Tobacco consumption and premenstrual syndrome: a case-control study. *PLoS One*. 2019 Jun 21;14(6):e0218794

Fernández MDM, Regueira-Méndez C, Takkouche B. Psychological factors and Premenstrual Syndrome: a Spanish case-control study. *PLoS One*. 2019 Mar 6;14(3):e0212557





ABREVIATURAS Y SIGLAS

5-HTTLPR: Gen transportador de la serotonina

BIC: Criterio de Información Bayesiano

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades

DRSP: Daily Record of Severity of Problems

DSM-IV: Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.

GABA: Ácido γ -aminobutírico

IMC: Índice de masa corporal

ISPMD: Asociación Internacional de Desórdenes Premenstruales

ISRS: Inhibidores de la recaptación de la serotonina

MAO: Monoaminoxidasa

OATD: Open Access Thesis and Dissertations

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds ratios

PSST: Premenstrual Syndrome Screening Tool

RR: Razones de Riesgo

RTC: Ensayos Controlados Aleatorizados

SPM: Síndrome premenstrual

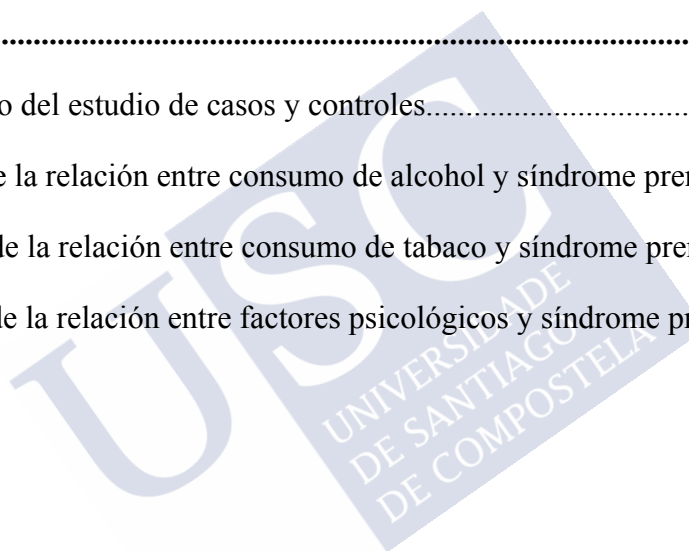
TDPM: Trastorno disfórico premenstrual

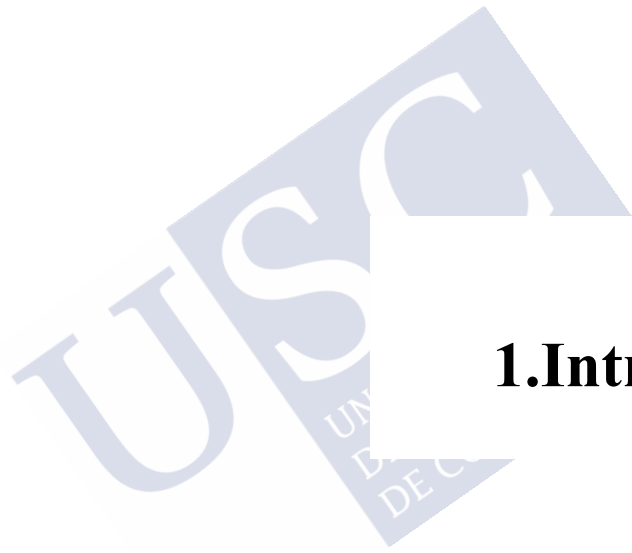


Índice

1. Introducción	17
Prevalencia	20
Fisiopatología	20
Diagnóstico	21
Diagnóstico diferencial de SPM versus dismenorrea	22
Impacto de la enfermedad y costes económicos	23
Control	24
Control farmacológico.....	24
Control quirúrgico	25
Otras terapias	26
Factores de riesgo del síndrome premenstrual/ trastorno disfórico premenstrual	26
Factores de riesgo intrínsecos	27
Edad.....	27
Grupo étnico	27
Factores genéticos	27
Factores de riesgo extrínsecos	28
Factores psicosociales	28
Alteraciones psicológicas.....	28
Percepción de salud y discriminación.....	29
Actividad física	29
Alcohol.....	30
Tabaco	30
Otras drogas.....	30
Café	30
Nutrientes	30
Índice de masa corporal.....	31
Problemas sexuales	31
Características ginecológicas	31
2. Planteamiento	35
Relación con el consumo de alcohol	37
Relación con el consumo de tabaco	38
Relación con los factores psicológicos y de personalidad	38
3. Objetivos	41
4. Métodos	45
Relación con el consumo de alcohol	47

Relación con el consumo de tabaco.....	50
Relación con los factores psicológicos y de personalidad.....	52
5. Resultados.....	57
Relación con el consumo de alcohol	59
Relación con el consumo de tabaco.....	70
Relación con los factores psicológicos y de personalidad.....	77
6. Discusión.....	87
Relación con el consumo de alcohol	89
Relación con el consumo de tabaco.....	92
Relación con los factores psicológicos y de personalidad.....	94
7. Conclusiones.....	99
8. Bibliografía.....	103
Anexo I: Cuestionario del estudio de casos y controles.....	125
Anexo II: Artículo de la relación entre consumo de alcohol y síndrome premenstrual.	131
Anexo III: Artículo de la relación entre consumo de tabaco y síndrome premenstrual	145
Anexo IV: Artículo de la relación entre factores psicológicos y síndrome premenstrual	159





1.Introducción



Introducción

Los desórdenes premenstruales se definen como el conjunto de síntomas físicos, psíquicos y comportamentales, recurrentes en la fase lútea del ciclo menstrual, durante la vida fértil de la mujer.^{1,2} Los síntomas principales son la irritabilidad e hinchazón abdominal, pero los cambios de humor, el enfado, la ansiedad/tensión, la depresión o los sentimientos de tristeza, la pérdida de control, la fatiga, la dificultad de concentración, la ansiedad por la comida, el aumento de peso, el dolor de cabeza y el dolor en el pecho también forman parte de la constelación de signos y síntomas que conforman esta patología.²

Dentro de todos estos desórdenes, se encuentran clasificadas dos categorías diagnósticas principales. El síndrome premenstrual (SPM) y el trastorno disfórico premenstrual (TDPM), síndrome más severo, clasificado en el Manual de Diagnósticos de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-IV). Ambas entidades clínicas tienen una base fisiopatológica común, aunque se clasifican por separado.^{1,3} Esta base es, a día de hoy, sólo parcialmente conocida.⁴

Existen varios organismos competentes que definen este síndrome, pero la disparidad de los criterios empleados en sus definiciones hace que nos encontremos con estimaciones de la prevalencia en los estudios publicados muy dispares.¹

El impacto que este síndrome ocasiona en la vida de las mujeres que lo padecen, en sus familias y en sus compañeros de trabajo, está infravalorado por la mayoría de médicos, gobiernos y organizaciones de salud. Buena parte de los profesionales sanitarios considera que el SPM no existe, y que es un simple constructo cultural y social.⁵ Como consecuencia de ello y a pesar de la alta prevalencia, la cantidad de mujeres que son diagnosticadas y reciben ayuda es pequeña y probablemente esté disminuyendo.⁶ Es muy destacable que las mujeres antes de lograr un diagnóstico, busquen ayuda durante una media de 5,33 años y con una media de 3,75 médicos.⁷ Esto deriva en que sea un síndrome pobremente diagnosticado y tratado, lo que genera costos económicos, personales, sociales y sanitarios.^{1,2}

A todo ello se une la escasa calidad metodológica empleada en los diseños de los estudios que abordan esta patología, siendo en su mayoría diseños de corte transversal, que como es sabido, no permiten inferir causalidad y por tanto dificultan el estudio de factores de riesgo.⁸⁻

¹⁰ Posiblemente detrás de este infradiagnóstico, desconocimiento fisiopatológico, disparidad

en la unidad de criterios en el diagnóstico y escasa calidad metodológica empleada en investigaciones, exista un sesgo de género, asociado a las patologías propias de las mujeres.¹¹

Por todo ello nos pareció de suma importancia estudiar factores de exposición ubicuos que pudiesen estar relacionados con este síndrome, como el alcohol, el tabaco y variables psicológicas y de la personalidad, para avanzar en el conocimiento de este síndrome, que por las características que presenta, puede ser considerado hoy día como un auténtico problema de salud pública.

Prevalencia

Se estima que la prevalencia es de 20-40 % para el SPM y de 3-8 % para el TDPM en las mujeres en edad fértil en Estados Unidos.¹² En España, la prevalencia estimada es de 73 % para los casos moderados y de 1,1 % para los casos más severos en mujeres de 15-49 años.¹³ Un metaanálisis publicado en el 2014, estima que el SPM afecta prácticamente a la mitad de las mujeres en el mundo.¹⁴

Como ya explicamos existe una elevada disparidad en las cifras de prevalencia en general en los estudios revisados. Esto se debe probablemente al carácter retrospectivo de la mayoría de los estudios. Pese a ello los estudios epidemiológicos que utilizan herramientas prospectivas, obtuvieron resultados consistentes con los primeros. Así en Estados Unidos en un estudio prospectivo se estimó una prevalencia de entre 2 y 8% para los casos moderados-severos de SPM.¹⁵ Una estimación un poco más baja fue obtenida en Asia por un estudio retrospectivo, en el que se estimó un 5,3 % para los casos moderados-severos de SPM y un 1,2 % para el TDPM. En un estudio comunitario europeo de seguimiento retrospectivo, un 5,8 % de las mujeres fueron diagnosticadas de TDPM y un 18,6 % fueron diagnosticadas como casos límite.¹⁵

Fisiopatología

La fisiopatología del SPM/TDPM es a día de hoy sólo parcialmente conocida. Existen hipótesis que relacionan la fisiopatología del SPM con las hormonas sexuales. Se investigan tanto los niveles circulantes en sangre de estas hormonas, como la acción a nivel cerebral. También relacionan la fisiopatología de SPM con el Sistema Gamma Aminobutyric Acid (GABA). El Sistema GABA es el inhibidor más potente del sistema nervioso central. Los metabolitos de la progesterona se unen al receptor A del sistema GABA. La monoamina serotonina es otro de los neurotransmisores implicados en la fisiopatología del SPM.^{2,4}

Diagnóstico

A la disparidad de definiciones hechas por las distintas autoridades competentes, se suma la preocupación general de que, incluso con criterios de diagnóstico estrictos, se etiquete como patológicos algunos fenómenos premenstruales totalmente fisiológicos.¹²

Por otro lado existe también preocupación a la hora de diferenciar los casos moderados de los severos, dado que estos últimos se diagnostican siguiendo los criterios definidos por el DSM-IV. Se cree que existe cierta rigidez en dicha definición otorgando mayor peso a los síntomas psíquicos que a los síntomas físicos y al número de estos últimos (no a la intensidad). Ello podría ocasionar que un buen número de casos límite se quedasen sin diagnosticar. Estos no se beneficiarían del tratamiento, siendo el más eficaz hoy día los inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS).^{2,15}

Por todo ello se elaboró un documento de consenso, en el que se define de manera clara cuales son las características fundamentales de los desórdenes premenstruales, a los cuales pertenecen el SPM y el TDPM, para realizar un diagnóstico clínico adecuado.¹ Este documento fue elaborado por la International Society for Premenstrual Disorders (ISPM).¹

Estos desórdenes se caracterizan por estar relacionados con el proceso endocrino, que acontece en la fase menstrual lútea tras la ovulación. No es necesario confirmar que la ovulación está presente. Se da un conjunto de síntomas físicos, psicológicos y comportamentales. Más importante que la naturaleza de estos síntomas o su número, es el carácter recurrente del síndrome en la mayoría de los ciclos menstruales. Se inicia el trastorno en la fase lútea (dos semanas previas a la menstruación) y desaparece con la llegada de la menstruación o a los pocos días. La persistencia de los síntomas durante todos los días menstruales no descarta el diagnóstico. Pero lo que sí es importante, es que existe un periodo de tiempo libre de síntomas entre el fin de la menstruación y la siguiente ovulación.¹

El SPM se distingue de los síntomas premenstruales fisiológicos por la negativa influencia que provoca en el funcionamiento diario normal y por el nivel de angustia que ocasiona. La definición dada por organizaciones americanas y británicas de ginecología incorpora este aspecto de impacto del síndrome. Sin embargo la definición dada por la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10) no requiere impacto o deterioro, por lo que puede fracasar a la hora de diferenciar el SPM de la sintomatología premenstrual fisiológica.^{1,4}

El TDPM se clasifica en el DSM-IV. El diagnóstico estipula el número, carácter y severidad de los síntomas, con especial énfasis en los síntomas psíquicos. En el TDPM, los síntomas físicos no revisten especial importancia. De esta manera existen mujeres afectadas por un alto grado de angustia (*distress*) premenstrual, pero por el número o la severidad de los síntomas no reúnen los requisitos para ser diagnosticadas de TDPM.^{1,15}

El diagnóstico se realiza basándonos en la historia clínica, el examen físico y la combinación de otros test. Posiblemente la herramienta más precisa, extendida y utilizada sea el llamado “Daily Record of Severity of Problems” (DRSP).¹⁶ Este es un test prospectivo que se completa por las pacientes, al menos durante dos meses, es decir, dos ciclos menstruales. Es la herramienta considerada como válida para el diagnóstico de las mujeres previamente al tratamiento o para la inclusión de las mujeres en ensayos clínicos de intervención.¹⁷ El PSST (Premenstrual Syndrome Screening Tool) es una herramienta retrospectiva que permite establecer el diagnóstico y graduar la severidad de los desórdenes premenstruales, de manera rápida y en el momento de la consulta.¹⁷

Diagnóstico diferencial de SPM versus dismenorrea

La dismenorrea se caracteriza básicamente por dolor asociado a la menstruación.^{18,19} El SPM/TDPM se caracteriza por un conjunto de síntomas físicos, psíquicos y comportamentales descritos anteriormente.^{18,19} La dismenorrea se inicia cuando se desencadena el flujo menstrual^{18,19} al contrario del SPM/TDPM que se inicia en la fase lútea, es decir entre una o dos semanas previas a la menstruación.² El dolor menstrual cesa al finalizar la menstruación^{18,19} mientras el SPM/TDPM se resuelve con la llegada de la menstruación, a los pocos días o al finalizar la misma.¹ La fisiopatología de la dismenorrea está íntimamente relacionada con las prostaglandinas.²⁰ Como se ha mencionado anteriormente, la fisiopatología del SPM/TDPM es a día de hoy todavía parcialmente desconocida. Se relaciona con las hormonas sexuales el sistema Gamma Amino Butyric Acid (GABA) y con el neurotransmisor serotonina.^{2,4}

En la tabla 1 se recoge el diagnóstico diferencial de ambas entidades.

Tabla 1.- Diferencias SPM/TDPM y Dismenorrea

	SPM/TDPM	Dismenorrea
Clínica	Conjunto de síntomas físicos, psicológicos y comportamentales.	Dolor asociado a la menstruación.
Inicio	Justo después de la ovulación, en la fase lútea del ciclo menstrual.	Al desencadenarse la menstruación.
Cese	Normalmente al inicio de la menstruación	Al finalizar la menstruación
Fisiopatología	Asociada a las hormonas sexuales, GABA-A y serotonina	Asociado principalmente a las prostaglandinas.

Impacto de la enfermedad y costes económicos

En general podemos afirmar que se sabe poco del impacto económico que esta enfermedad ocasiona. La medición de la carga de la enfermedad SPM/TDPM es un área de gran interés para los expertos de la salud pública, los responsables políticos y la sociedad en general. La medición de esta carga permite establecer objetivos de salud pública, determinar la asignación de recursos sanitarios, y evaluar los posibles costes y beneficios de los tratamientos.

La carga de la enfermedad se evalúa generalmente midiendo los siguientes componentes: aumento de los costes médicos, disminución de la productividad en el trabajo e impacto en la percepción de la salud de las mujeres afectadas.

Se consideran costes médicos directos los honorarios profesionales, los medicamentos, los exámenes y procedimientos diagnósticos y terapéuticos, así como el uso de los servicios de salud. Los costos indirectos engloban la pérdida en productividad y el absentismo laboral.¹²

Un estudio prospectivo determinó que las mujeres con SPM presentan una semana al mes de malestar que provoca disminución de la productividad e interferencias en las relaciones personales y aficiones. Asimismo, estas mujeres notifican 2 días al mes o más de ausencia al trabajo por causas médicas. Un estudio estadounidense estimó de manera global los costes anuales indirectos en 4333 dólares y los directos de 59 dólares, por mujer al año.¹²

Control

Existe poca o ninguna evidencia científica disponible que evalúe y recomiende actividades orientadas a prevenir el SPM/TDPM. Como se ha visto anteriormente, el escaso número de estudios de buena calidad metodológica no permite establecer de manera clara cuáles son los factores de riesgo más destacados. Se dificulta establecer recomendaciones sólidas que sirvan de base para prevenir el desarrollo de este síndrome.

Dentro de las opciones de control disponibles se encuentran el control farmacológico, el control quirúrgico y un apartado de “otras terapias”.^{3,4,21}

Control farmacológico

Dentro del tratamiento farmacológico se incluyen los fármacos psicotrópicos. El antidepresivo más efectivo y que constituye la primera línea de tratamiento del SPM/TDPM, son los Inhibidores de la Recaptación de la Serotonina (ISRS). Su eficacia está avalada por numerosos ensayos clínicos y un metaanálisis.^{22,23} El régimen de administración de los mismos demostró ser igualmente efectivo en terapia continua diaria o solo administrado en fase lútea.^{22,23}

Otros antidepresivos, como la Desipramina, Bupoprión o la Maprotilina, fueron menos efectivos.²⁴⁻²⁶ La Clomipramina, un antidepresivo tricíclico, demostró ser más efectivo que los ISRS, pero presenta más efectos adversos.⁴

Los ansiolíticos pueden ser una opción de tratamiento cuando la sintomatología dominante es la ansiedad, la tensión y la irritabilidad. Sin embargo, existen menos estudios sobre su efecto en el caso del SPM/TDPM y su uso genera controversia por sus efectos adictivos.⁴

Existe otro grupo de tratamientos farmacológicos orientados a suprimir la ovulación con el objetivo de mitigar la sintomatología premenstrual.^{3,4,21} Los anticonceptivos orales⁴ combinados (estrógenos y progestágenos) eliminan la ovulación. El problema radica en que la administración exógena de progesterona contenida en el preparado provoca en muchos casos los síntomas.^{4,21} Sin embargo, en dos ensayos controlados aleatorizados, el uso de la progestina drospirenona y de dosis bajas de etinilestradiol suprimieron la ovulación y trataron los síntomas de manera efectiva.^{27,28}

Los agonistas análogos de la hormona GnRH tratan de forma efectiva los síntomas de SPM/TDPM, suprimiendo la actividad esteroidea del ovario.^{3,4} Sin embargo se trata de un

tratamiento muy caro²¹ y con efectos similares a una menopausia médica que tiene que ser tratada.³ Un metaanálisis demostró que los agonistas de la GnRh con o sin tratamiento hormonal sustitutivo, disminuyeron los síntomas tanto físicos como comportamentales.²⁹

Los parches de estrógenos son otra opción para evitar la ovulación, pero debido al alto riesgo de hiperplasia de endometrio, sería necesaria la administración de progesterona. La administración exógena de progestágenos reproduce los síntomas, por lo tanto la administración local a través de un dispositivo intrauterino de liberación sostenida es una buena alternativa.³ La administración exógena de estrógenos en forma de parches de 100 mg,³⁰ de 200 mg,³¹ e implantes subcutáneos de estradiol demostraron mayor eficacia que el placebo.³²

El Danazol es androgénico y efectivo en el tratamiento del SPM/TDPM,³³⁻³⁵ pero su uso induce numerosos efectos adversos relacionados con los fármacos androgénicos.³

Control quirúrgico

El tratamiento quirúrgico que se postula como efectivo para los casos más graves de TDPM es la doble ooforectomía junto con la histerectomía.^{36,37} Sería necesario el tratamiento con estrógenos hasta la edad de la menopausia.³ Es un tratamiento muy efectivo, pero altamente invasivo.²¹ Las mujeres deben ser seleccionadas de una forma muy cauta, estando recomendado realizar un test con GnRH para simular los efectos de la cirugía y valorar los posibles beneficios.^{3,21}

Aunque la extirpación del útero y de los ovarios es la última opción para los casos más graves, resulta llamativo que se plantee esta opción como una solución. Es cierto que en los casos más graves el grado de interferencia en la calidad de vida de las mujeres que padecen el síndrome es elevado. Sin embargo, es dudoso que someter a una mujer a los efectos de una menopausia precoz y su medicación, con todos sus efectos secundarios, sea una opción aceptable hoy día.

Otras terapias

Existen recomendaciones dietéticas, como la ingesta frecuente de proteínas o carbohidratos complejos, la disminución del consumo de azúcar refinado, la reducción de sal y la eliminación de cafeína. Sin embargo existe poca evidencia científica que respalde estas medidas dietéticas como tratamiento efectivo de SPM/TDPM.^{4,21}

La ingesta dietética de suplementos de calcio cuenta con una mayor evidencia científica en el tratamiento de SPM/TDPM. Así se observó que el aumento de la ingesta de calcio de 600 mg dos veces al día redujo en un 48% la puntuación total de los síntomas, frente a un 30% con el placebo.³⁸ También existe evidencia disponible con el consumo de la vitamina B6. Así un metaanálisis demostró que la ingesta diaria de 100 mg mejoró los síntomas premenstruales globales, comparado con el placebo.³⁹

Existen resultados contradictorios en cuanto a la ingesta de magnesio y vitamina E.⁴ Sólo un estudio demostró resultados negativos para la ingesta de soja.⁴⁰

Un estudio aleatorizado demostró mayor efecto con una preparación de ácidos grasos esenciales, en relación al placebo.⁴¹ Existen resultados prometedores con la planta *Vitex angus-castus* en la disminución tanto de los síntomas físicos como los psicológicos.^{40,42}

La terapia cognitivoconductual demostró también ser efectiva en el tratamiento del TDPM. Esta terapia incluye la modificación de los pensamientos irracionales y de las estrategias de afrontamiento.^{43,44} Asimismo, en otro estudio se demostró que la fluoxetina es más efectiva en el tratamiento de la ansiedad en el TDPM. Sin embargo la terapia cognitivo-conductual mantiene el efecto durante más tiempo.⁴⁵

En cuanto a la práctica de ejercicio físico, se necesitan estudios de mayor calidad y tamaño de muestra para poder afirmar que es una medida efectiva.⁴⁶

Factores de riesgo del SPM/TDPM

En el estudio de los factores de riesgo del SPM/TDPM nos encontramos con una elevada heterogeneidad en los resultados. Asimismo, la mayoría de los estudios publicados en ambas entidades clínicas son estudios con diseño transversal, diseño que no permite inferir causalidad, sino que simplemente permiten establecer si existe asociación o no entre la patología y el factor de riesgo. Pese a ello, creemos importante abordar, ordenar y sintetizar los datos publicados en relación a los factores de riesgo de ambas patologías.

Existen dos tipos de factores de riesgo: intrínsecos, ligados a características internas no modificables del ser humano (ej: genética) y los extrínsecos, externos y modificables (ej: estilo de vida).

Factores de riesgo intrínsecos

Edad

Un estudio de cohortes⁴⁷ y otro estudio de casos y controles⁴⁸ determinaron que no existe relación del SPM con la edad mientras que los estudios transversales arrojan resultados contradictorios. La mayoría determinan que el riesgo es mayor cuanto más joven sean las mujeres.⁴⁹⁻⁵³ Otro estudio determina que las mujeres de más edad muestran más riesgo SPM (OR =2,58; IC 95% 2,61–2,70). Por último, otro estudio con el mismo diseño establece que la edad de las mujeres de 35 años son las que más riesgo presentan.⁵⁴

Grupo étnico

Se encontró que existe asociación entre el grupo étnico y el SPM/TDPM. Así se encontró que la etnia blanca tiene 50% más de riesgo de SPM que las etnias no blancas.⁴⁹ En otro estudio se encontró que esta asociación no fue significativa (OR=1,24; IC 95% 0,88-1,74).⁵² Se encontró que ser de etnia negra es un factor protector para el desarrollo del TDPM (OR=0,44; IC 95% 0,25–0,79) y del SPM (OR =0,64; IC 95% 0,47–0,88). Sin embargo, otro estudio contradice los hallazgos anteriores y considera que ser de etnia negra, aumenta más de dos veces el riesgo de padecer SPM (OR=2,1; IC 95% 1,00–4,30).⁵³

Factores genéticos

Existe un mayor porcentaje de casos de SPM en gemelos monocigóticos que en gemelos dicigóticos. Se estableció un modelo ajustando por el peso de los factores genéticos y se determinó que los factores ambientales tienen poco peso en el desarrollo del SPM.⁵⁵ Se encontró que existen mayores puntuaciones para el SPM en gemelos monocigóticos, que en gemelos dicigóticos.⁵⁶ Existe una sobrerrepresentación del genotipo C/C (alelo del gen de la serotonina) en las mujeres con TDPM (OR= 3,63; IC 95% 1,22–10,78), a pesar de que el genotipo G/G es el considerado como de riesgo. La presencia de un solo alelo C incrementa casi tres veces el riesgo de desarrollo de TDPM.⁵⁷ El genotipo AP-2 beta está relacionado con los fenotipos serotoninérgicos. El nivel cerebral de AP-2 beta se relaciona con el metabolismo de la serotonina en el córtex frontal. Se encontró que no existe asociación entre genotipo del factor AP-2 beta con el TDPM.⁵⁸

Asimismo, los antecedentes familiares de SPM aumentan el riesgo más de tres veces.^{59,60} No existe asociación de riesgo entre los antecedentes psiquiátricos y el SPM.⁴⁸

Factores de riesgo extrínsecos

Factores psicosociales

Existen datos contradictorios en cuanto al residencia en medio urbano o rural. Vivir en ciudades de más de 50000 habitantes aumentaría más de 3 veces el riesgo de desarrollo de SPM.⁶¹ Otro estudio encontró asociación entre el SPM y la residencia en zonas rurales.⁶² En otro estudio, sin embargo, no se encontró asociación entre el TDPM y el hecho de vivir en grandes ciudades.⁶³

En cuanto al **estado civil**, no se encontró asociación entre SPM y tener pareja de manera regular (OR =2,27; IC 95% 0,48-10,34)⁶¹, ni con el estado civil.⁵⁴ El **estar divorciada** tampoco se asoció con el TDPM.⁶³

En cuanto a la **situación laboral**, no se encontró asociación entre la misma ni con el SPM⁴⁷ ni con el TDPM.⁶³

Tener un nivel elevado de estudios protege frente al desarrollo de TDPM (OR= 0,08; IC 95% 0,01-0,71).⁶³ Sin embargo, en otro estudio brasileño, tener más de doce años de estudios se asoció con mayor riesgo de SPM (OR=2,65; IC 95% 1,63-4,31).⁴⁹ De igual modo, otro estudio americano relacionó el nivel educativo alto con mayor riesgo de SPM,⁵⁰ mientras otro estudio, americano también, no halló asociación entre el SPM y el nivel educativo.⁴⁷

Un estudio británico no encontró asociación entre el SPM y el nivel ocupacional ni con el nivel de ingresos,⁵⁴ mientras que otro no halló relación entre el desarrollo de TDPM y el trabajo en la administración, comparado con los trabajadores manuales.⁶³ Sin embargo se encontró una asociación significativa entre la sintomatología premenstrual y el nivel ocupacional. Las amas de casa muestran el nivel más alto de expresión de síntomas.⁵⁰

Alteraciones psicológicas

Un estudio de cohortes determinó que el haber padecido algún tipo de **trauma** aumenta más de cuatro veces el riesgo de TDPM, duplica el riesgo de trastornos de ansiedad y de molestias diarias. No se encontró relación con la **baja autocompetencia**, el número de **eventos**

negativos vitales, el **abuso de sustancias** (salvo tabaco) ni con los **trastornos somatomorfos** del estado de ánimo y de la comida.⁶⁴

En otro estudio de cohortes se concreta que los trastornos de ansiedad se relacionan con un aumento de riesgo de SPM. Así la **agorafobia** aumenta este riesgo más de cuatro veces. Con la **ansiedad generalizada** y los **ataques de pánico** se obtuvieron resultados no significativos.⁶⁵

Los factores siguientes parecen estar relacionados con el riesgo de SPM/TDPM: **antecedentes de intentos de suicidio**,⁶⁵ **depresión**,^{51,59,62} (**depresión recurrente**,⁶⁵ y **ansiedad**).^{51,62,66} Sin embargo, otros estudios transversales no encontraron asociación significativa con la depresión⁶⁷⁻⁶⁹ ni con la ansiedad.^{67,68}

Las mujeres que padecen este síndrome perciben un mayor número y una mayor gravedad de los **eventos estresantes** en el momento premenstrual.^{70,71} Asimismo los niveles altos de **estrés** aumentaron un 54% el riesgo de SPM.⁷² Las mujeres con altos niveles de **neuroticismo** tienen más riesgo de desarrollar SPM.^{51,73}

Percepción de salud y discriminación

La frecuencia de la **percepción de discriminación** estuvo asociada a mayor riesgo de TDPM (OR=1,08; IC 95% 1,05-1,10) y SPM (OR=1,04; IC 95% 1,02-1,05). Así, en mujeres que notificaron ser discriminadas por razón de género, el riesgo aumentó 5 veces, las que lo hicieron por motivos raciales, más de 4 veces, y las que padecieron otras formas de discriminación, más de 6 veces. La discriminación sutil (OR = 1,12; IC 95% 1,01-1,23) estuvo más fuertemente asociada al riesgo de TDPM que la discriminación ejercida de manera más evidente (OR=1,04; IC 95% 0,94-1,15).⁷⁴

La pobre percepción de la salud duplicó el riesgo de SPM.⁵²

Actividad física

No se encontró asociación entre el SPM y la actividad física (OR =0,98; IC 95% 0,48-2,03).^{54,61} Es más, existe una asociación de protección para el desarrollo de SPM en mujeres inactivas físicamente (OR= 0,40; IC 95% 0,20-0,70).⁵³ Sin embargo una revisión que analiza el efecto protector de la actividad física en el SPM, concluye que a pesar de que los cuatro estudios incluidos ejercen dicha protección, se necesitan estudios de mayor calidad y de

mayor tamaño muestral para poder establecer la actividad física como parte del control del SPM.⁴⁶

Alcohol

Existe contradicción en los estudios publicados en cuanto a la relación existente entre el SPM y el consumo de alcohol. Debido a ello, realizamos un metaanálisis para esclarecer el tipo de asociación existente. En nuestro metaanálisis se incluyeron un total de 19 estudios cuyo OR agrupado es 1,45; IC 95% 1,17-1,79. Asimismo, el consumo intensivo de alcohol incrementa casi dos veces el riesgo de desarrollo de SPM (OR= 1,79; IC 95% 1,39-2,32).

Tabaco

Estudiamos también la asociación existente entre el SPM/TDPM y el tabaco. El consumo actual de tabaco aumenta el riesgo de padecer SPM en un 78%. Asimismo, los fumadores actuales, tienen un riesgo del TDPM casi tres veces más elevado que los nunca fumadores.

Encontramos tres estudios que no encontraron relación entre el SPM y el tabaco^{49,63} por un lado, y el TDPM y el mismo factor por otro lado.⁶⁶ Por el contrario tres estudios encontraron asociación SPM y tabaco, dos de ellos mostraron una duplicación del riesgo.^{10,54,75}

Otras drogas

Un estudio de cohortes no encontró relación entre el abuso de sustancias y el TDPM.⁶⁴ Otro estudio encontró que existe un alto porcentaje de consumidores de drogas entre las mujeres que padecen SPM (48% frente al 14 % que no lo padecen).⁴⁸

Café

Se encontró que existe un aumento significativo de los casos SPM en aquellas mujeres que consumen dos tazas de café al día. No disponemos del valor del riesgo relativo sólo del valor de P que fue < 0,05.⁷⁵

Nutrientes

Un estudio de cohortes determinó que los niveles plasmáticos de hidroxivitamina D no están asociados con el riesgo total de SPM.⁷⁶ Consumos altos de hierro (OR=0,64; IC 95% 0,44-0,92), potasio (OR=1,46; IC 95% 0,99-2,15) y zinc (OR=0,69; IC 95% 0,46-1,02) parecen tener un efecto protector. Las ingestas de sodio, manganeso y magnesio no mostraron relación.⁷⁷ Existe un efecto protector del consumo de la tiamina OR= 0,75; IC 95% 0,56-1) y de la riboflavina (OR= 0,65; IC 95% 0,45-0,92), a los 2-4 años tras el diagnóstico. Existe una mejoría en el SPM con el consumo de ácidos grasos omega 3.⁷⁸ Un estudio afirma que la

vitamina B6 mejora los síntomas premenstruales⁷⁹ y otro, que no existe efecto.⁸⁰ No parece que exista relación entre niacina, folato y vitamina B12 y los síndromes premenstruales.⁸⁰

Índice de masa corporal

Un estudio de cohortes estimó que existe una relación entre el índice de masa corporal y el riesgo de SPM. Así por cada 1 kg/m² se incrementa el riesgo de SPM (RR=1,03; IC 95% 1,01-1,05); Las mujeres con un perímetro abdominal >36 pulgadas tienen un RR=1,16 (IC 95% 0,76-1,79), comparadas con las que tienen una circunferencia menor de 28 pulgadas. Aquellas mujeres que ganaron más de 20 kg de peso tienen un aumento de riesgo del 77% durante el periodo posterior. En las mujeres que pierden peso de manera cíclica, se incrementa este riesgo un 36%.⁹ Otro estudio de cohortes estimó que el índice de masa corporal inferior a 18 ejerce un efecto protector (OR= 0,6; IC 95% 0,3–1,1).⁴⁷ Otro estudio determina que las mujeres obesas, con un índice de masa corporal (IMC > 30) tienen un riesgo casi tres veces mayor de SPM que las no obesas.⁸¹ Sin embargo en dos estudios transversales no se asoció el índice de masa corporal con el SPM (OR= 0,77; IC 95% 0,51-1,11).^{61,82}

Problemas sexuales

Un estudio de cohortes estudió la posible relación entre los problemas sexuales y el riesgo de TDPM. En este estudio se dividieron los problemas sexuales en funcionales y emocionales. Los problemas funcionales, en general, incrementaron el riesgo de desarrollo de TDPM (OR= 2,80; IC 95% 1,20-6,30). Dentro de los problemas orgánicos, los problemas con el orgasmo aumentaron tres veces el riesgo de desarrollo de TDPM. En cuanto al decaimiento de la libido, la dispareunia y el vaginismo los resultados no fueron significativos. Los problemas emocionales incrementaron casi tres veces el riesgo de TDPM (OR= 2,90; IC 95% 1,30-6,20).⁶⁵ Otro estudio publicado encontró que un 77% de las mujeres con SPM están satisfechas sexualmente frente a un 86% de las mujeres que no lo padecen.⁸³

Características ginecológicas

Existen varios estudios que asocian determinadas características ginecológicas con el SPM/TDPM. En la tabla 2 se recogen estos datos ginecológicos y las principales características de los estudios de los que fueron extraídos estos datos.

Tabla 2.- Características ginecológicas

	Autor	Entidad	País	Población	Diseño	Información
Duración de la menstruación	Eke AC 2010 ⁵⁹	SPM	Nigeria	Estudiantes universitarias	Transversal	Existe asociación entre el SPM y la larga duración de la menstruación.
	Warner P 1990 ⁸⁴	SPM	Gran Bretaña	Anuncio de revista femenina	Transversal	Existe asociación entre el SPM y la duración de los ciclos menstruales.
	Deuster PA 1999 ⁵³	SPM	Estados Unidos	Randomización de números de teléfono	Transversal	Existe asociación entre el SPM y tener largas menstruaciones (OR =2.8; IC 95% 1.40-5).
Cantidad de menstruación	Yamamoto K 2009 ⁸²	SPM	Japón	Estudiantes universitarias Japón	Transversal	Existe asociación entre el SPM y las menstruaciones muy abundantes (OR= 2.34;IC 95% 1.11-4.91).
Paridad	Silva CM 2006 ⁴⁹	SPM	Brasil	Encuesta poblacional de salud	Transversal	La paridad aumenta el riesgo, así 3 o más niños (OR= 1.90; IC 95% 1.35-2.67).
	Chuong CJ 1995 ⁴⁸	SPM	Estados Unidos	Cuidados ginecológicos de salud	Casos-Controles	Número de hijos, fue similar en casos y en controles.
	Potter J 2009 ⁴⁷	SPM	Francia	Encuesta poblacional mujeres francesas	Cohorte	No existe asociación entre SPM y la paridad.
Usuaris contraceptivos orales (ACO)	Hourani LL 2004 ⁵²	SPM	Estados Unidos	Mujeres militares	Transversal	Existe asociación de protección entre el SPM y el haber tenido hijos (OR= 0.58; IC 95% 0.42-0.79).
	Silva CM 2006 ⁴⁹	SPM	Brasil	Encuesta poblacional de salud	Transversal	Las usuarias de AC, presentan una protección del 17%, respecto a las no usuarias.
	Chuong CJ 1995 ⁴⁸	SPM	Estados Unidos	Cuidados ginecológicos de salud	Casos-Controles	Existe un alto porcentaje de mujeres usuarias de ACO con SPM.
	Potter J 2009 ⁴⁷	SPM	Francia	Encuesta poblacional mujeres francesas	Cohorte	Las mujeres usuarias de ACO, padecen un 50% menos de SPM.
	Hourani LL 2004 ⁵²	SPM	Estados Unidos	Mujeres militares	Transversal	No existe asociación entre el SPM y el uso de ACO (OR =0.88; IC 95% 0.64,-1.21).

Tabla 2.- Características ginecológicas (continuación)

	Autor	Entidad	País	Población	Diseño	Información
Regularidad de los periodos menstruales	Friedman D 1985 ⁵⁰	SPM	Estados Unidos	Voluntarios a través de contactos	Transversal	Asociación significativa entre la sintomatología premenstrual y la regularidad de los periodos.
	Pinar G 2010 ⁷⁵	SPM	Turquía	Estudiantes universitarias Ankara	Transversal	Existe asociación entre el SPM y la mujeres con ciclos menstruales irregulares.
	Balaha MH 2010 ⁶²	SPM	Arabia Saudí	Estudiantes universitarias	Transversal	Existe asociación entre el SPM y la mujeres con ciclos menstruales regulares.
	Yamamoto K 2009 ⁸²	SPM	Japón	Estudiantes universitarias Japón	Transversal	No existe asociación entre el SPM y la mujeres con ciclos menstruales irregulares.
	Potter J 2009 ⁴⁷	SPM	Francia	Encuesta poblacional mujeres francesas	Cohorte	No existe asociación entre el SPM y la mujeres con ciclos menstruales regulares.
Dismenorrea	Adeyuya AO 2008 ⁵¹	PMDD	Nigeria	Estudiantes universitarios	Transversal	Asociación de PMDD la dismenorrea (OR= 4.80; IC 95% 1.56-14.79).
	Pinar G 2010 ⁷⁵	SPM	Turquía	Estudiantes universitarias Ankara	Transversal	Existe asociación entre el SPM y la dismenorrea.
	Yamamoto K 2009 ⁸²	SPM	Japón	Estudiantes universitarias Japón	Transversal	Existe asociación entre el SPM y la dismenorrea (OR =3.43; 1.52-7.72).
	Nisar N 2008 ⁶⁰	SPM	Pakistán	Hospital universitario de Pakistán	Transversal	Existe asociación entre el SPM y la dismenorrea (OR =2.20; IC 95% 1.1-4.5).
Menarquia	Droszol A 2011 ⁶¹	SPM	Polonia	Estudio poblacional	Transversal	No existe asociación entre el SPM y la edad de la menarquia (OR= 1.29; IC 95% 0.67-2.50).
	Chuong CJ 1995 ⁴⁸	SPM	Estados Unidos	Cuidados ginecológicos de salud	Casos-Controles	No existe asociación entre la edad de la menarquia y el SPM.
	Balaha MH 2010 ⁶²	SPM	Arabia Saudí	Estudiantes universitarias	Transversal	Existe asociación entre la edad temprana de la menarquia y el SPM.
	Eke AC 2010 ⁵⁹	SPM	Nigeria	Estudiantes universitarias	Transversal	Existe asociación entre el SPM y la edad temprana de la menarquia. También con el incremento de la edad de la menarquia.
	Yamamoto K 2009 ⁸²	SPM	Japón	Estudiantes universitarias Japón	Transversal	No existe asociación entre la edad de la menarquia y el SPM.
	Potter J 2009 ⁴⁷	SPM	Francia	Encuesta poblacional mujeres francesas	Cohorte	No existe asociación entre la edad de la menarquia y el SPM.

A modo de resumen, se puede afirmar que el SPM es un síndrome infradiagnosticado y por tanto poco tratado, poco conocido desde el punto de vista fisiopatológico, definido de manera dispar por los organismos competentes y con un abordaje científico pobre.

La mayoría de los factores de riesgo estudiados arrojan resultados contradictorios en los estudios revisados. De la revisión realizada, los factores genéticos, factores psicológicos, alcohol, tabaco, componentes de la dieta, índice de masa corporal y las alteraciones sexuales, son los factores que, hasta el momento, parecen tener una mayor relación con ambas entidades.

Todas estas limitaciones llevan a un escaso conocimiento de los factores de riesgo implicados, lo que dificulta el establecimiento de actividades de prevención.





2. Planteamiento



Relación con el consumo de alcohol

Como se ha visto anteriormente, el síndrome premenstrual (SPM) produce una serie de síntomas recurrentes físicos y psíquicos que incluyen cambios de humor, sensibilidad en el pecho, ansia por comer, fatiga, irritabilidad y depresión, durante la fase lútea del ciclo menstrual.^{1,12} La severidad del síndrome varía de mujer a mujer y está relacionado con el tipo y la intensidad de los síntomas.^{1,85} Mientras en los Estados Unidos la prevalencia del síndrome varía entre el 20 y el 40% para casos moderados y del 3 al 8% para casos severos¹² un metaanálisis reciente estimó la prevalencia entre un 10 y un 98% en el mundo.¹⁴ La carga económica del síndrome dista de ser insignificante. Durante una semana cada mes, las mujeres afectadas por este síndrome sufren angustia y deterioro en el funcionamiento interpersonal o en el lugar de trabajo. Esto puede ocasionar al menos 2 días por mes de absentismo en el trabajo y un aumento de la frecuencia de consultas médicas.^{12,86} En los Estados Unidos, el costo del síndrome alcanza los 5000 dólares por caso por año.¹² Cada mujer afectada experimenta un total de 3000 días con síntomas incapacitantes durante su vida reproductiva.¹² La gran mayoría de los casos no se diagnostican, ya sea porque las mujeres afectadas no buscan ayuda médica o porque los médicos tienen dificultades para establecer un diagnóstico firme.⁸⁷ Por otro lado, se descubrió recientemente que el síndrome premenstrual es un factor de riesgo para la hipertensión, y que aumenta su incidencia en un 40%.⁸⁸

La Organización Mundial de la Salud (OMS) advirtió recientemente del aumento del consumo de alcohol en mujeres, hecho relacionado con el desarrollo económico y el cambio de roles de género, y enfatizó el hecho de que las mujeres pueden ser más vulnerables al daño provocado por el alcohol que los hombres.⁸⁹ Varios estudios han señalado un aumento de la frecuencia del síndrome premenstrual en mujeres que consumen alcohol.^{53,63,90} Sin embargo, no está claro si este aumento se debe al consumo de alcohol o si se consume alcohol en un intento de mitigar los síntomas del síndrome.⁸

Otros estudios encontraron que la relación entre el alcohol y el SPM era débil o incluso inexistente.^{8,72,91} Evaluar el papel del alcohol en estudios prospectivos no es sencillo. De hecho, no es factible relacionar la ingesta de alcohol con la primera aparición del síndrome premenstrual en la vida de una mujer, ya que el primer ataque de la enfermedad aparece a una edad temprana, probablemente antes de que se consuma alcohol. Los estudios prospectivos tienen como objetivo determinar el papel de la ingesta regular de alcohol en la aparición del *siguiente* episodio de la enfermedad, no del *primero*.

No nos consta la existencia de ningún metaanálisis sobre el tema. Por ello, llevamos a cabo una revisión sistemática de la literatura y un metaanálisis para evaluar el papel del alcohol en la aparición del síndrome premenstrual.

Relación con el consumo de tabaco

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera actualmente el consumo de tabaco en las mujeres como una epidemia. El tabaco tiene consecuencias muy graves para la salud de la mujer, del feto y del neonato como fumador pasivo.⁹² Un informe del Surgeon General ha puesto de manifiesto que el consumo de tabaco puede alterar la función menstrual al incrementar el riesgo de dismenorrea, amenorrea y menstruación irregular.⁹³

Todos estos problemas ocasionan incrementos muy importantes del gasto sanitario en los sistemas de salud, así como una peor salud de la mujer.⁷² La OMS hace un llamamiento para que se lleven a cabo más estudios relacionados con aspectos de la menstruación.⁷²

Los escasos estudios sobre el tema sugieren en general que el consumo de tabaco es más común en aquellas mujeres que padecen SPM o TDPM.^{53,81,90,94} No está muy claro si el tabaco es causa o consecuencia de estos síndromes ya que la casi totalidad de los estudios son de carácter transversal, siendo la excepción un estudio prospectivo llevado a cabo en los Estados Unidos.¹⁰

Por ello, quisimos averiguar en qué medida el consumo de tabaco está relacionado con el riesgo de síndrome premenstrual.

Relación con los factores psicológicos y de personalidad

El SPM afecta la vida diaria de las mujeres ya que interfiere con el trabajo, los estudios y las relaciones interpersonales.^{12,86} Un gran número de casos no se diagnostica debido a las dificultades encontradas por los médicos para establecer un diagnóstico adecuado y el hecho de que las mujeres generalmente no consultan a un médico cuando presentan síntomas de síndrome premenstrual.⁸⁷ Estas dificultades a menudo se relacionan con el sesgo de género. De hecho, parte de la comunidad de profesionales de la salud es reacia a diagnosticar un síndrome que considera como un mero constructo cultural y social y no una enfermedad real.⁵ Como resultado, a pesar de la alta frecuencia del síndrome, el número de mujeres que buscan ayuda médica y reciben un diagnóstico es pequeño y probablemente esté disminuyendo.⁶ Cabe destacar que, antes de recibir un diagnóstico, estas mujeres, en promedio, habían buscado atención médica durante 5,33 años de 3,75 profesionales médicos.⁷

Hay estudios previos que han relacionado el SPM/TDPM con factores psicológicos y de personalidad, como el estrés psicológico, los estilos de afrontamiento y el neuroticismo.^{50,73,82,95-97} Sin embargo, estos estudios a menudo usaron un diseño transversal, lo que dificulta cualquier inferencia causal. Aunque exista desacuerdo sobre el significado del término "estrés", el concepto común se refiere a un proceso en el que las demandas externas (también llamadas estresores) exceden la capacidad de adaptación del organismo y provocan cambios psicológicos y biológicos indeseables.⁹⁸ Para sobrellevar el estrés, los sujetos estresados usan varios estilos como un replanteamiento positivo, un comportamiento religioso o incluso el uso de drogas. Estas estrategias de afrontamiento están vinculadas a tipos de personalidad como el neuroticismo. El neuroticismo es un rasgo de personalidad estable que se puede definir como la respuesta inadecuada del individuo al estrés y se caracteriza por inestabilidad e inseguridad emocional, altos niveles de ansiedad y síntomas psicósomáticos.⁹⁹ Se ha demostrado que los sujetos con un alto grado de neuroticismo tienden a utilizar actitudes de elusión o de búsqueda de apoyo como estrategia de afrontamiento.¹⁰⁰

Dada la ausencia de estudios epidemiológicos sobre este tema, quisimos investigar si el estrés percibido, los estilos de afrontamiento y la personalidad neurótica son determinantes del síndrome premenstrual.



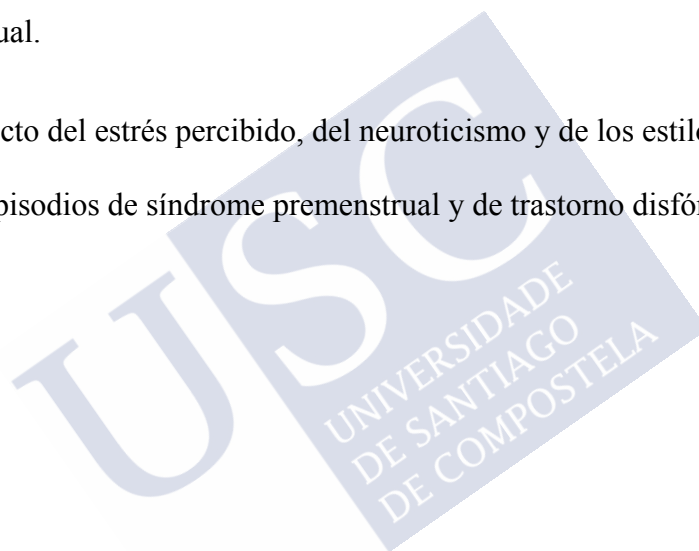


3. Objetivos



La identificación de factores de riesgo modificables de síndrome premenstrual y del trastorno disfórico premenstrual tiene implicaciones importantes para la salud de las mujeres. Ante la escasez y mala calidad de estudios que lo determinen, decidimos llevar a cabo una revisión sistemática y metaanálisis, así como dos estudios de casos y controles con los siguientes objetivos:

1. Determinar el efecto del alcohol en el desarrollo del síndrome premenstrual.
2. Averiguar el efecto del tabaco en la aparición del síndrome premenstrual y del trastorno disfórico premenstrual.
3. Determinar el efecto del estrés percibido, del neuroticismo y de los estilos de afrontamiento en la aparición de episodios de síndrome premenstrual y de trastorno disfórico premenstrual.







4. Métodos



Relación con el consumo de alcohol

Llevamos a cabo una revisión sistemática de la literatura y un metaanálisis para evaluar el papel del alcohol en la aparición del síndrome premenstrual.

Fuentes

Para identificar todos los estudios potencialmente elegibles, se realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE, las 5 bases de datos bibliográficas regionales de la OMS (AIM, LILACS, IMEMR, IMSEAR, WPRIM), la base de datos de congresos (Conference Proceedings Citation Index) y en la base de tesis doctorales (Open Access Thesis and Dissertations (OATD), de su comienzo hasta mayo de 2017.

Para la base de datos Medline utilizamos el siguiente algoritmo en palabras clave MeSH y en texto libre: ("premenstrual syndrome"[MeSH Terms] OR "premenstrual syndrome"[All Fields]) AND ("ethanol"[MeSH Terms] OR "ethanol"[All Fields] OR "alcohol"[All Fields]). Se usaron estrategias similares para las otras bases de datos.

Revisamos manualmente las referencias de cada artículo encontrado. Además, establecimos contacto personal con investigadores para localizar publicaciones o informes adicionales. No limitamos nuestra búsqueda a ningún idioma. Dos investigadores llevaron a cabo todas las búsquedas de forma independiente y posteriormente se juntaron los resultados.

Selección de estudios

Los estudios se incluyeron si: 1) presentaban los datos originales de estudios de cohortes, estudios de casos y controles o estudios transversales, 2) el síndrome premenstrual o su forma más grave, el trastorno disfórico premenstrual (TDPM) se definieron claramente como desenlace, 3) uno de los factores de exposición fue el consumo de alcohol, 4) proporcionaron estimaciones de odds ratios (OR), razones de riesgo (RR) u odds ratios de prevalencia y sus intervalos de confianza, o datos suficientes para calcularlos. Si los datos de la misma población se presentaron en más de una publicación, el estudio más reciente se incluyó en el análisis.

Creamos un formulario estándar de registro de datos en el que consignamos las variables siguientes para cada estudio: autores, año de publicación, ubicación del estudio, diseño del estudio, tamaño de la muestra, variable de desenlace, detalles de medición de los resultados, estimador del efecto (OR, RR, otro), estimación del efecto, intervalos de confianza al 95% y

factores de ajuste, restricción o emparejamiento utilizados. Cuando fue necesaria una mayor clarificación, intentamos contactar con los autores.^{72,101,102}

Evaluación de la calidad

La calidad de los estudios se evaluó mediante una escala binaria de 5 puntos desarrollada específicamente para este estudio. Esta se basa en la escala Newcastle-Ottawa adaptada a nuestro contexto según las recomendaciones de expertos y nuestro propio criterio.¹⁰³ La escala Newcastle-Ottawa es un sistema de puntuación que evalúa todos los aspectos de un estudio epidemiológico observacional desde el punto de vista metodológico. Para este metaanálisis, tratamos de usar los elementos que eran comunes a todos los diseños epidemiológicos y, por lo tanto, acortamos considerablemente la escala.

Utilizamos los siguientes criterios valorados con "1" o "0": 1) Medición de la ingesta de alcohol: por medio de un cuestionario estándar o validado que incluye cantidad y / o frecuencia: 1, otros (pregunta simple, sin datos de frecuencia o cantidad) o no explicado: 0; 2) Diagnóstico de SPM: por medio de un cuestionario estándar o validado: 1, otros o no explicado: 0; 3) Evaluación del sesgo de confusión: resultados ajustados al menos por edad y consumo de tabaco, ya sea en la fase de diseño o en el análisis: 1, otro: 0; 4) Participación: > 80% de la muestra inicial: 1, otro o datos no proporcionados: 0; 5) Población diana: claramente definida: 1, muestra de conveniencia (pacientes de una sola consulta o voluntarios) o no definida: 0

En la evaluación de la calidad, cuando los autores no proporcionaron la información sobre un elemento específico, valoramos este elemento como "0". Llevamos a cabo un análisis conjunto de aquellos estudios que cumplieron al menos 3 criterios y los comparamos con aquellos que cumplían menos de 3. No valoramos los estudios transversales de manera diferente a los estudios de casos y controles a pesar de su evidente alto potencial de sesgo. Nuestro objetivo fue evaluar las características de diseño y análisis que son comunes a ambos tipos de estudios. La influencia del diseño en la estimación combinada (pooling) se evaluó por separado de la calidad.

La revisión de resúmenes, la extracción de datos y la puntuación de calidad se realizaron de forma independiente por dos revisores (J.S. y M.F.) y los resultados se obtuvieron por consenso.

Síntesis y análisis de datos

Ponderamos el logaritmo del odds ratio o de otras razones de los estudios de casos y controles y de los transversales por el inverso de su varianza, para obtener una medida agrupada (Pooled). En nuestra búsqueda bibliográfica no encontramos ningún estudio de cohortes. Para cada estudio, usamos la estimación de la medida del efecto ajustada por la mayor cantidad de factores de confusión posible. Presentamos las medidas agrupadas de efectos fijos y de efectos aleatorios, pero utilizamos esta última cuando había heterogeneidad. Asumimos que el odds ratio representa una estimación no sesgada de la razón de tasas de incidencia.¹⁰⁴

Calculamos los odds ratios para cualquier ingesta de alcohol y para ingesta alta, siguiendo la clasificación dada por cada estudio individual. Las estimaciones de los estudios que no proporcionaron datos para diferentes niveles de ingesta de alcohol, sino que evaluaron el consumo de alcohol en base a una respuesta binaria (de sí o no), se incluyeron en el grupo de "cualquier ingesta".

Como no se puede calcular un odds ratio a partir de ellos, se excluyeron aquellos estudios cuyos resultados se presentaron bajo forma de coeficientes de correlación entre la ingesta de alcohol y la puntuación SPM.^{105,106} Cuando los resultados de la ingesta de alcohol se presentaron bajo forma de diferencias estandarizadas de medias entre casos y controles,^{107,108} se transformaron estas diferencias en odds ratios en una escala dicotómica (bebedores versus no bebedores).¹⁰⁹ Como los patrones de consumo varían ampliamente entre países, calculamos el contenido en etanol de una bebida promedio utilizando datos sobre el consumo de cerveza, vino y licores, específicos de cada país y usamos diferentes fuentes para definir el consumo bajo, moderado y alto.^{8,110} Consideramos el consumo de menos de 10 g/día de etanol como bajo consumo, un consumo entre 10 g/día y el contenido en etanol de 1 bebida promedio/día como ingesta moderada, y un consumo igual o superior al contenido en etanol de 1 bebida promedio/día como alta ingesta. Para obtener una estimación de la medida de efecto para la categoría "cualquier consumo de alcohol", agrupamos los odds ratios obtenidos en las 3 categorías (ingesta baja, moderada y alta).

Utilizamos el test Q de DerSimonian y Laird para averiguar la presencia de heterogeneidad. Para cuantificar esta heterogeneidad, calculamos la proporción de varianza total debida a la varianza entre estudios (estadístico I^2).¹¹¹ Los valores grandes ($> 0,75$) indican una gran cantidad de heterogeneidad, los valores entre 0,4 y 0,75 sugieren una cantidad moderada mientras que los valores pequeños ($< 0,4$) indican baja heterogeneidad. Posteriormente

exploramos el origen de la heterogeneidad restringiendo el análisis a subgrupos de estudios definidos por características de estudio como el diseño, el ajuste, el origen y la puntuación de calidad. Todos los análisis secundarios se planificaron *a priori*.

Evaluamos el sesgo de publicación, primero visualmente, con el gráfico de embudo y luego, de manera más formal, con la prueba propuesta por Egger et al.¹¹² También usamos el método “trim-and-fill” para corregir el efecto de sesgo de publicación potencial. Todos los análisis se realizaron con el software HEpiMA® versión 2.1.3¹¹³ y STATA versión 12. La transformación de las diferencias de medias estandarizadas en odds ratios se realizó con el software Comprehensive Meta-Analysis (Englewood, Nueva Jersey, EE. UU.).

Relación con el consumo de tabaco

Población de estudio

Se diseñó un estudio de casos y controles con casos incidentes de SPM y TDPM de 1 año de duración. Seleccionamos 285 casos de SPM de mujeres que consultaron por problemas relacionados con la menstruación y 285 controles apareados por edad. También seleccionamos 88 casos y 176 controles de TDPM.

Casos y controles fueron seleccionados en 3 hospitales públicos y en un centro de planificación familiar del centro de la ciudad de Santiago de Compostela y los alrededores, que atiende a 400,000 usuarios. Los controles se emparejaron individualmente con cada caso en cada centro.

El estudio fue autorizado por el comité regional de ética. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado.

Recogida de datos

Los datos se recogieron a través de un cuestionario voluntario, anónimo y autocumplimentado. Los posibles casos y controles fueron seleccionados por el personal sanitario (ginecólogo, matrona) que atendió la consulta.

Para determinar los casos de enfermedad usamos el Premenstrual Syndrome Screening Tool (PSST).¹⁷ Este cuestionario consiste en 19 preguntas sobre síntomas físicos, psíquicos y psicológicos en los 5 días antes de la menstruación de los últimos tres meses. La severidad de cada síntoma se gradúa de 1 a 4 (1: nada, 4: mucho). Siguiendo el PSST los síntomas como la irritabilidad y el nerviosismo tiene una mayor puntuación que los síntomas físicos. Esto, junto con la mayor o menor puntuación obtenida, permite diferenciar entre SPM y TDPM.

Para definir casos de SPM o TDPM usamos el siguiente algoritmo. Primero, para los casos de SPM, se necesitó una puntuación ≥ 3 en una de las cuatro preguntas sobre si la mujer se sintió “irritable”, “tensa”, “llorosa” o “deprimida”. En el caso de TDPM se necesitó una puntuación de 4. Además, para definir caso de SPM se requirió una puntuación ≥ 3 en una de las 5 variables de interferencia con “el rendimiento laboral, relación con sus compañeros, con sus familiares, en su vida social o en las tareas del hogar”. Se requirió una puntuación de 4 en el caso TDPM. La última condición es tener una puntuación ≥ 3 en al menos 4 de las primeras 14 preguntas (es decir todas, menos las cinco preguntas de interferencia), tanto para el SPM como para TDPM. Ambas definiciones de caso siguen las directrices generales propuestas en el PSST. Cuando un paciente cumplió con la definición del caso, procedimos a evaluar la exposición como se explica a continuación.

Los controles fueron seleccionados de entre las mujeres que atendieron la misma consulta por otros motivos diferentes al SPM, como el diagnóstico precoz de cáncer de cuello uterino, consejo contraceptivo o planificación de embarazo. La ausencia de SPM fue confirmada usando el mismo cuestionario que anteriormente. Para poder ser incluidas como controles debían tener una puntuación ≤ 2 en cada una de las cuatro variables que describen si se sintió “irritable”, “tensa”, “llorosa” o “deprimida” y también una puntuación ≤ 2 en todas las variables de interferencia descritas anteriormente. Después de ser incluido como control, la exposición al tabaco se evaluó como lo hicimos en los casos. Las mujeres que no cumplieron con las definiciones de casos o controles se excluyeron del estudio.

El cuestionario sobre la exposición consistió en una serie de ítems sobre el hábito tabáquico así como los síntomas relacionados con la menstruación, los factores sociodemográficos, los factores constitucionales, y otros factores de estilo de vida que pudieron actuar como posibles factores de confusión entre el SPM y el tabaco. Se usó un cuestionario sobre la frecuencia de consumo de alimentos para determinar la ingesta regular de macro y micronutrientes.¹¹⁴ Para determinar el consumo de tabaco, usamos el cuestionario de la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹¹⁵ Para este propósito, creamos 4 variables: 1) estado de fumadora, con las categorías “nunca fumadora”, “fumadora actual” y “exfumadora”, 2) La cantidad de paquetes-año de tabaco fumados por fumadoras y exfumadoras, 3) El tiempo que llevan sin fumar las exfumadoras, y 4) el número de unidades consumidas por día en las fumadoras actuales.

Análisis estadístico

Usamos la regresión logística no condicional para obtener odds ratio crudas y ajustadas junto con sus intervalos de confianza del 95%. Se prefirió este método a la regresión logística condicional para aumentar la precisión en las estimaciones sin perder validez.¹¹⁶ Llevamos a cabo análisis independientes para SPM y TDPM.

Aquellas variables que modificaban la estimación del OR del consumo de tabaco en más de 10% se introdujeron en el modelo final.¹¹⁷ El modelo final incluyó las variables siguientes: edad, embarazos previos, edad de la menarquia, índice de masa corporal (IMC) y nivel de estudios. Las variables siguientes fueron analizadas para su posible inclusión en el modelo pero se descartaron finalmente: centro sanitario, regularidad menstrual, antecedentes de abortos, uso de anovulatorios, uso de dispositivo intrauterino y tratamiento con antidepresivos. Las siguientes variables candidatas fueron descartadas del modelo final por las mismas razones: ingesta total de alcohol, consumo de vino, cerveza y licor, actividad física total, gasto de energía, ingesta de diversos nutrientes (calcio, cafeína, histamina, tiramina, ácidos grasos omega 3 y 6, beta-caroteno, luteína, proteína, grasa total, ácidos grasos saturados, ácidos grasos monoinsaturados, colesterol, hidratos de carbono, fibra, sodio, potasio, magnesio, manganeso, fósforo, hierro, cobre, zinc, cloro, selenio, yodo, vitaminas, nitratos, nitritos, aminoácidos y consumo total de kilocalorías). Los análisis fueron realizados con STATA, versión 12.

Para explorar la forma de la curva que relaciona el consumo de tabaco con el riesgo de SPM y TDPM, diseñamos un modelo con splines cúbicos ajustado por los factores potenciales de confusión. Fijamos tres puntos en los límites de las categorías de exposición (0, 0,1-2,9, 3-7,9 y ≥ 8 paquetes-años). El número de puntos y el tipo de regresión de splines cúbicos se determinaron utilizando el Criterio de Información Bayesiano (BIC).

Relación con los factores psicológicos y de personalidad

Población de estudio

Se diseñó un estudio de casos y controles de un año de duración con casos recién diagnosticados de síndrome premenstrual y síndrome disfórico premenstrual. Incluimos 285 casos de síndrome premenstrual entre mujeres que consultaron por problemas relacionados con la menstruación y 285 controles de la misma edad. También seleccionamos 88 casos de TDPM y 176 controles. Los participantes fueron seleccionados de 3 centros hospitalarios

públicos importantes y de un centro de orientación y planificación familiar en la ciudad de Santiago de Compostela y alrededores, que atienden a una población de aproximadamente 400,000 usuarios.

Todos los participantes firmaron un formulario de consentimiento. El estudio fue autorizado por el comité de ética regional.

Recopilación de datos

Recolectamos los datos por medio de un cuestionario anónimo, voluntario y autocumplimentado. Los participantes fueron seleccionados por los ginecólogos y las matronas de cada centro.

El cuestionario incluyó una serie de elementos sobre potenciales factores de confusión de la relación entre variables psicológicas y de personalidad, y síndrome premenstrual, como, por ejemplo, síntomas relacionados con la menstruación, factores sociodemográficos, factores constitucionales y otros factores de estilo de vida.

Para definir un caso, utilizamos el cuestionario PSST (herramienta de detección del síndrome premenstrual),¹⁷ que consta de 19 preguntas sobre síntomas físicos, conductuales y psicológicos en los cinco días antes de la menstruación durante los tres meses anteriores. La gravedad de cada síntoma se calificó de 1 a 4 (1: ninguno, 4: grave). La puntuación obtenida en este cuestionario, junto con la presencia de síntomas específicos como la irritabilidad y el nerviosismo se utilizaron para diferenciar entre el síndrome premenstrual y el síndrome disfórico premenstrual.

Para definir un caso de SPM o TDPM, se utilizó el siguiente algoritmo. En primer lugar, para etiquetar un caso como SPM, se requirió una puntuación de 3 o más puntos en una de las cuatro preguntas sobre si las mujeres se sentían "irritables", "tensas", "llorosas" o "deprimidas". Para definir un caso de TDPM, se requirió una puntuación de 4 en una de estas cuatro preguntas. Además, para definir un caso de síndrome premenstrual, se requirió una puntuación de 3 o más puntos en una de las cinco variables de interferencia con el "desempeño laboral, relación con colegas, miembros de la familia, en la vida social o en las tareas domésticas". Esta puntuación tenía que ser 4 para definir un caso de TDPM. La última condición que debía cumplirse para definir casos de SPM y de TDPM era presentar una puntuación de 3 o más puntos en al menos cuatro de las primeras 14 preguntas (es decir, todas las preguntas, excepto las cinco preguntas relacionadas con la interferencia).

Los controles se seleccionaron de mujeres que asistieron al mismo centro de salud que los casos, pero por motivos diferentes a trastornos menstruales (consulta de fertilidad etc.). Confirmamos la ausencia de SPM usando el mismo cuestionario que el anterior. Se requirió que los controles tuvieran una puntuación igual o inferior a 2 en cada elemento que describiera si se sentían "irritables", "tensas", "llorosas" o "deprimidas" y también una puntuación igual o inferior a 2 en todas las variables de interferencia descritas anteriormente.

Medimos el estrés psicológico durante los últimos tres meses por medio de la escala de estrés percibido propuesta por Cohen et al. y validada en población española.¹¹⁸

Para evaluar los estilos de afrontamiento, utilizamos la escala propuesta por Carver et al.,¹¹⁹ que diferencia 14 tipos de afrontamiento, cada uno de ellos evaluado por dos ítems con calificación de 0 a 3. Además, calculamos una puntuación de afrontamiento promedio al sumar las puntuaciones de las 28 preguntas divididas entre 28.

El grado de neuroticismo se midió utilizando la escala propuesta por Costa y McCrae.¹²⁰

Análisis estadístico

Utilizamos la regresión logística para obtener odds ratios crudos y ajustados y sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. Llevamos a cabo análisis separados para SPM y TDPM. Las variables continuas que no seguían una distribución normal se transformaron en escala logarítmica y las variables cuya distribución todavía mostraba asimetría importante después de la transformación logarítmica se dividieron en cuartiles o terciles, según el rango de distribución.

En el modelo final, se introdujeron aquellas variables que modificaron el valor del OR de las variables psicológicas en más del 10%.¹¹⁷ Estas variables habían mostrado previamente alguna asociación con el riesgo de SPM en el análisis univariante. El modelo final incluyó las siguientes variables: número de horas de sueño, satisfacción con la calidad del sueño y edad de la menarquia.

Las siguientes variables candidatas se barajaron para su inclusión en el modelo, pero finalmente se descartaron: irregularidad menstrual, dismenorrea, número de embarazos, antecedentes de abortos, uso de anovulatorios y dispositivo intrauterino, tratamiento con antidepresivos, ingesta de caféina, ingesta de alcohol, consumo de diversos nutrientes y gasto de energía total.

Los datos ausentes debido a la respuesta parcial a algunas preguntas se eliminaron del análisis. Los análisis se realizaron con STATA versión 12.¹²¹







5. Resultados



Relación con el consumo de alcohol

Identificamos 19 estudios de 8 países diferentes que cumplieron los requisitos de inclusión.^{8,48,52,53,63,66,72,75,90,91,101,107,108,122-127}

La gran mayoría de los artículos recuperados inicialmente se excluyeron porque no proporcionaban ninguna medida de efecto. Más específicamente, descartamos 20 estudios (figura 1) por las siguientes razones: 4 no definían de manera clara los casos de SPM,^{102,128-130} 2 carecieron de grupo de control,^{131,132} 5 no presentaron datos sobre el consumo de alcohol,^{95,133-135} 1 no presentó el intervalo de confianza de la medida de efecto,¹³⁶ no se pudo rastrear el texto completo de otro,¹³⁷ 1 fue una publicación duplicada,⁹ 6 presentaron datos insuficientes para calcular las estimaciones de las medidas de efecto,^{105,106,138-141} y otro evaluó el SPM como factor de riesgo del alcoholismo.¹⁴²

Cuando los datos disponibles no eran suficientes, contactamos con los autores para poder calcular las medidas de efecto. Obtuvimos colaboración de 3 autores.^{72,101,102} El estudio de Kiesner et al. fue finalmente descartado ya que la variable de desenlace de este estudio era “cambio en la puntuación de SPM existente” y no aparición de SPM como en el resto de estudios.¹⁰² La tabla 3 y las figuras 2 y 3 describen los estudios que finalmente se incluyeron en nuestro metaanálisis.

Las tablas 4 y 5 muestran que, globalmente, la heterogeneidad fue sustancial, y permaneció igual de alta después de estratificar por diseño y características de calidad, incluido el ajuste por factores de confusión. Ningún estudio individual pareció representar un punto influyente que aumentara la heterogeneidad de manera importante. Utilizamos los resultados del modelo de efectos aleatorios. Presentamos los resultados del modelo de efectos fijos sólo a modo de comparación.

La ingesta de alcohol se asoció con un aumento moderado del riesgo de SPM (OR = 1,45; IC 95% 1,17-1,79), mientras que el consumo alto de alcohol produjo un aumento mayor en el riesgo que el consumo de cantidad indeterminada (OR = 1,79; IC 95% 1,39-2,32). El consumo alto de alcohol se asoció con un riesgo más alto que el consumo indeterminado en todos los subgrupos. El odds ratio agrupado de los estudios de casos y controles fue más alto que el de los estudios transversales tanto para consumo alto como para consumo de cantidad indeterminada. Cuando restringimos nuestro análisis a aquellos estudios que presentaron estimaciones de odds ratio, es decir, cuando excluimos los estudios que calcularon las diferencias de medias estandarizadas, el odds ratio agrupado fue más elevado: OR agrupado =

1,51; IC del 95% 1,22-1,88 para consumo de cantidad indeterminada y 1,90; IC del 95 % 1,45-2,49 para alto consumo.

El OR agrupado de los estudios de alta calidad fue menor que el de los estudios de baja calidad.

Cuando se estudiaron de manera separada los diferentes criterios de calidad en vez de estudiar la calidad de manera global, tal y como lo recomienda la directriz MOOSE¹⁴³ se observa que los estudios que cumplieron estos criterios presentan un OR agrupado más bajo que aquel de los estudios que no cumplieron el criterio. Las 2 excepciones fueron los criterios "diagnóstico validado" y "alta tasa de respuesta" en la categoría "consumo indeterminado" que no muestran diferencias entre los estudios que cumplieron el criterio y los que sí.

Aproximadamente dos tercios de los estudios incluidos en este metaanálisis se llevaron a cabo en poblaciones de EE. UU. Las estimaciones de los estudios estadounidenses fueron más altas que las de otros países, tanto en el grupo de consumo de cantidad indeterminada como en el de consumo alto.

Sesgo de publicación

El gráfico del embudo (figura 4) no presenta asimetría alguna para la categoría de consumo de cantidad indeterminada, un resultado confirmado por el p-valor de 0,85 en el test de Egger. Sin embargo, el método trim-and-fill sugirió la inclusión de 2 estudios adicionales. Pero el odds ratio agrupado resultante de esta corrección (OR = 1,31 (IC del 95%: 1,08-1,61)) es muy similar al obtenido anteriormente sin corrección. Para la categoría "consumo alto", la misma gráfica no mostró indicios de sesgo de publicación (p-valor del test de Egger = 0,61) y el método trim-and-fill method incluyó 2 estudios adicionales con un OR corregido muy similar al obtenido antes de la corrección (OR = 1,68; IC del 95% 1,30-2,16).

Análisis de sensibilidad

Para averiguar si los resultados obtenidos se pueden deber al sesgo de publicación, llevamos a cabo un estudio de sensibilidad. Para ello, asumimos que los estudios transversales representan el diseño con menos facilidad para ser aceptado para publicación en caso de resultados nulos. Recalculamos el OR agrupado bajo las siguientes condiciones extremas: (1) los estudios transversales publicados representan la mitad de los estudios de consumo de alcohol y síndrome premenstrual ya llevados a cabo, (2) todos los estudios no publicados encontraron un OR de 1, (3) estos estudios no publicados encontraron la misma prevalencia de SPM que el promedio de los estudios publicados. Bajo estas condiciones extremas, el OR

agrupado de efectos aleatorios sigue mostrando un aumento significativo del riesgo: OR = 1,21 (IC 95% 1,06-1,39) para consumo de cantidad indeterminada de alcohol y OR = 1,39 (IC 95% 1,15-1,69) para consumo alto.



Tabla 3. Odds Ratios e intervalos de confianza al 95% de la relación entre consumo de alcohol y síndrome premenstrual

Fuente	Diseño	País	Población	Consumo de cantidad indeterminada	Consumo ligero	Consumo moderado	Consumo intenso	Tamaño estudio	VARIABLES DE AJUSTE
Wiltsnack 1984 ¹⁰¹	Transversal	USA	Muestra nacional ≥ 21 años	1,11 (0,89-1,40)	0,86 (0,59-1,25)	1,15 (0,80-1,65)	1,57 (0,99-2,49)	2552	No especificado
Stout 1986 ¹²²	Casos y controles	USA	Pacientes 20-48 años	3,32 (1,85-5,97)	---	---	3,32 (1,85-5,97)	223/923	No especificado
Rossignol 1991 ¹²³	Transversal	USA	Estudiantes 18-22 años	2,11 (1,99-2,22)	---	2,35 (1,64-3,37)	2,10 (1,99-2,22)	853	No especificado
Caan 1993 ¹²⁴	Casos y controles	USA	Voluntarios	2,00 (0,96-4,17)	1,34 (0,82-2,19)	1,40 (0,63-2,13)	9,73 (2,68-35,29)	102/102	Edad, grupo étnico
Chuong 1995 ⁴⁸	Casos y controles	USA	Pacientes	3,74 (2,27-6,18)	3,29 (1,95-5,56)	5,39 (1,12-25,87)	9,41 (1,14-77,57)	190/182	No especificado
Deuster 1999 ⁵³	Transversal	USA	Población general 18-44 años	2,5 (1,1-5,9)	---	---	2,5 (1,1-5,9)	874	Edad, grupo étnico, edad de menarquia, duración de menstruación, masa corporal, educación, tabaco, estrés, dieta, actividad física
Hourani 2004 ⁵²	Casos y controles	USA	Trabajadores del naval 18-49 años	1,62 (1,08-2,42)	---	---	1,62 (1,08-2,42)	3861/2165	Variables demográficas y de estilo de vida
Strine 2005 ⁹⁰	Transversal	USA	Muestra nacional 18-55 años	1,4 (1,1-1,7)	---	---	1,4 (1,1-1,7)	11648	Edad, grupo étnico, educación, estado civil, estado laboral
Bryant 2006 ¹⁰⁷	Casos y controles	UK	Voluntarios 18-47 años	0,73 (0,28-1,85)	---	---	---	31/27	Edad, índice de masa corporal
Gold 2007 ⁹¹	Transversal	USA	Cohorte poblacional 42-52 años	0,98 (0,89-1,07)	0,82 (0,66-1,01)	1,02 (0,91-1,13)	---	3012	No especificado

Fuente	Diseño	País	Población	consumo de cantidad indeterminada	Consumo ligero	Consumo moderado	Consumo intenso	Tamaño estudio	Variables de ajuste
Reed 2008 ¹⁰⁸	Casos y controles	USA	Voluntarios	0,51 (0,13-1,93)	---	---	---	14/15	No especificado
Bertone-Johnson 2009 ⁸	Casos y controles	USA	Población del estudio de la Salud de las enfermeras	1,13 (1,03-1,27)	1,05 (0,91-1,20)	1,28 (1,10-1,50)	1,09 (0,92-1,28)	1057/1968	Edad, año diagnóstico, paridad, contracepción, tabaco, embarazos, índice de masa corporal, ligadura de trompas, antidepresivos, trauma juvenil, dieta
Sadler 2010 ⁷²	Transversal	UK	Población general 20-34 años	0,83 (0,65-1,08)	0,83 (0,53-1,29)	0,80 (0,51-1,25)	0,87 (0,56-1,35)	974	Edad, Educación, índice de masa corporal, Tabaco, estrés, contracepción
Skrzypulec-Plinta 2010 ⁷²	Transversal	Polonia	Población general 18-45 años	2,43 (0,86-6,89)	---	---	---	1540	No especificado
Forrester-Knauss 2011 ¹²⁵	Transversal	Suiza	Muestra nacional >50 años	0,59 (0,27-1,27)	0,78 (0,58-1,04)	0,34 (0,13-0,88)	---	3518	No especificado
Pinar 2011 ⁷⁵	Transversal	Turquia	Estudiantes 18-28 años	0,80 (0,43-1,48)	---	---	---	316	No especificado
Hong 2012 ⁶⁶	Transversal	Corea	Población 18-49 años	3,32 (1,76-6,27)	---	---	3,32 (1,76-6,27)	2499	Edad
Cheng 2013 ¹²⁶	Transversal	Taiwan	Estudiantes	2,85 (1,18-6,84)	---	---	2,85 (1,18-6,84)	1699	Edad, educación, regularidad menstrual, tabaco, ejercicio, dieta
Ju 2015 ¹²⁷	Cohorte	Australia	Población general 18-23 años	1,10 (1,05-1,14)	---	---	1,17 (1,07-1,28)	7102	Edad, uso drogas, educación, estado civil, ingresos, residencia, índice de masa corporal, tabaco, variables ginecológicas, depresión

Tabla 4. Odds Ratios agrupados (OR) e Intervalo de Confianza al 95% (CI) de la relación entre consumo de cantidad indeterminada de alcohol y síndrome premenstrual

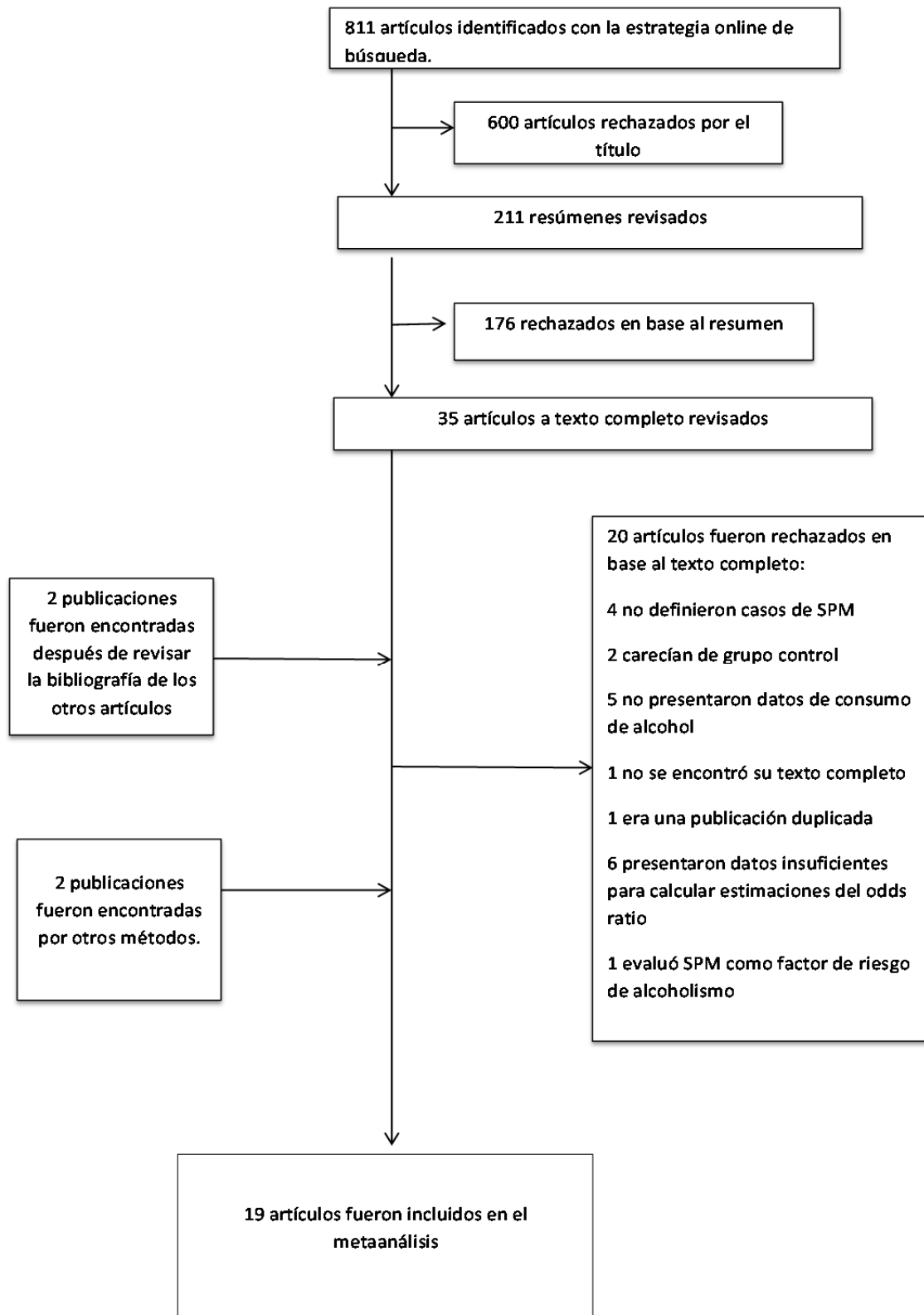
	Número de estudios	OR (95% CI) Efectos fijos	OR (95% CI) Efectos aleatorios	Ri*	p-valor test Q
Todos los estudios	19	1,31 (1,28-1,35)	1,45 (1,17-1,79)	0,98	0,0001
Estudios casos y controles	7	1,27 (1,14-1,41)	1,66 (1,04-2,64)	0,93	0,0001
Estudio transversales	11	1,67 (1,60-1,74)	1,40 (1,00-1,94)	0,98	0,0001
Cálculos directos	17	1,31 (1,28-1,35)	1,51 (1,22-1,88)	0,98	0,0001
Escala calidad ≥ 3	10	1,11 (1,07-1,14)	1,22 (1,05-1,42)	0,90	0,0003
Escala calidad < 3	9	1,73 (1,66-1,80)	1,50 (1,03-2,20)	0,98	0,0001
Ajuste completo	7	1,10 (1,07-1,14)	1,18 (1,01-1,38)	0,90	0,005
Ajuste incompleto	12	1,70 (1,63-1,77)	1,47 (1,07-2,03)	0,98	0,0001
Exposición válida	11	1,09 (1,05-1,12)	1,09 (0,99-1,20)	0,77	0,006
Exposición no válida	8	2,06 (1,96-2,16)	1,91 (1,40-2,62)	0,96	0,0001
Diagnóstico válido	12	1,85 (1,77-1,94)	1,38 (0,99-1,92)	0,97	0,0001
Diagnóstico no válido	7	1,10 (1,07-1,14)	1,38 (1,16-1,65)	0,95	0,0001
Alta tasa de respuesta	5	1,16 (1,05-1,28)	1,36 (0,99-1,88)	0,86	0,003
Baja tasa de respuesta	14	1,32 (1,29-1,36)	1,46 (1,13-1,89)	0,98	0,0001
Población diana definida	12	1,10 (1,07-1,13)	1,20 (1,07-1,36)	0,86	0,0001
Población diana no definida	7	2,05 (1,95-2,15)	1,65 (1,02-2,67)	0,99	0,0001
Estudios estadounidenses	12	1,63 (1,57-1,70)	1,56 (1,17-2,08)	0,98	0,0001
Resto del mundo	7	1,10 (1,06-1,14)	1,24 (0,89-1,72)	0,98	0,0001

* Proporción de la varianza total debida a la varianza entre estudios

Tabla 5. Odds Ratios agrupados (OR) e Intervalo de Confianza al 95% (IC) de alto consumo de alcohol y síndrome premenstrual

	Número de estudios	OR (95% CI) Efectos fijos	OR (95% CI) Efectos aleatorios	Ri*	p-valor test Q
Todos los estudios	13	1,71 (1,63-1,78)	1,79 (1,39-2,32)	0,96	0,0001
Estudios casos y controles	5	1,27 (1,10-1,47)	2,48 (1,30-4,76)	0,93	0,0001
Estudios transversales	7	2,02 (1,91-2,12)	1,76 (1,32-2,36)	0,95	0,0001
Cálculos directos	12	1,91 (1,82-2,01)	1,90 (1,45-2,49)	0,95	0,0001
Puntuación de calidad ≥ 3	8	1,20 (1,11-1,29)	1,41 (1,14-1,74)	0,81	0,001
Puntuación de calidad < 3	5	2,05 (1,95-2,16)	2,33 (1,60-3,41)	0,96	0,0001
Ajuste completo	6	1,17 (1,08-1,26)	1,23 (1,03-1,48)	0,72	0,03
Ajuste incompleto	7	2,05 (1,95-2,16)	2,25 (1,66-3,05)	0,95	0,0001
Exposición válida	7	1,18 (1,09-1,27)	1,32 (1,06-1,64)	0,81	0,003
Exposición no válida	6	2,06 (1,95-2,17)	2,25 (1,66-3,06)	0,95	0,0004
Diagnóstico válido	7	1,95 (1,85-2,06)	1,98 (1,31-3,00)	0,98	0,0001
Diagnóstico no válido	6	1,26 (1,16-1,36)	1,58 (1,22-2,05)	0,86	0,001
Alta tasa de respuesta	4	1,23 (1,06-1,42)	1,84 (1,07-3,17)	0,91	0,001
Baja tasa de respuesta	9	1,76 (1,68-1,84)	1,80 (1,32-2,47)	0,97	0,0001
Población diana definida	8	1,23 (1,15-1,32)	1,45 (1,21-1,75)	0,78	0,001
Población diana no definida	5	2,09 (1,98-2,21)	2,49 (1,36-4,58)	0,99	0,0001
Estudios estadounidenses	9	1,92 (1,83-2,02)	1,91 (1,41-2,59)	0,96	0,0001
Resto del mundo	4	1,19 (1,09-1,30)	1,58 (0,95-2,63)	0,96	0,001

* Proporción de la varianza total debida a la varianza entre estudios

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios seleccionados

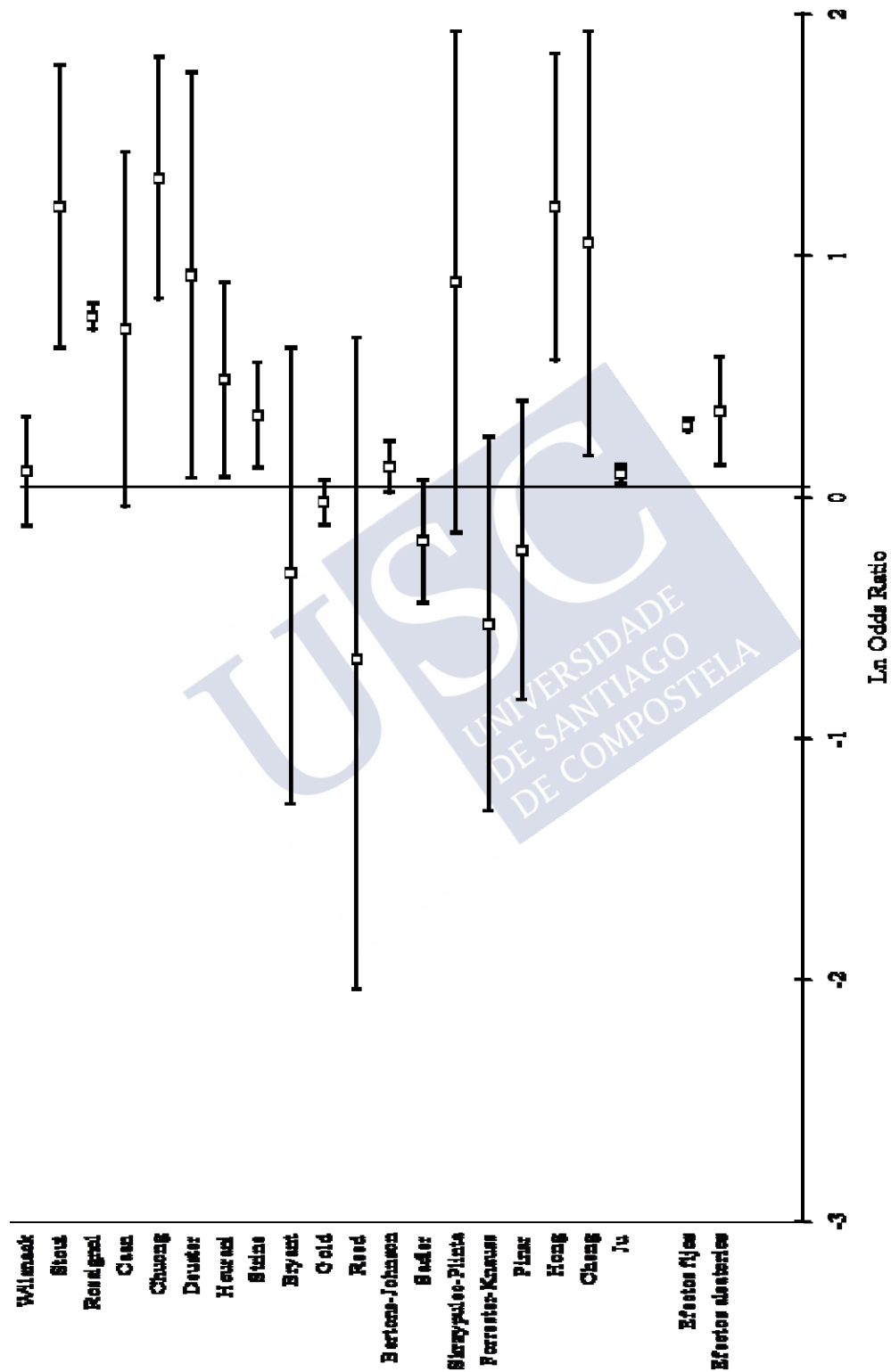


Figura 2. Diagrama de bosque (Forest plot) de odds ratio específicos de cada estudio y odds ratio agrupados del consumo de alcohol y el síndrome premenstrual: consumo indeterminado

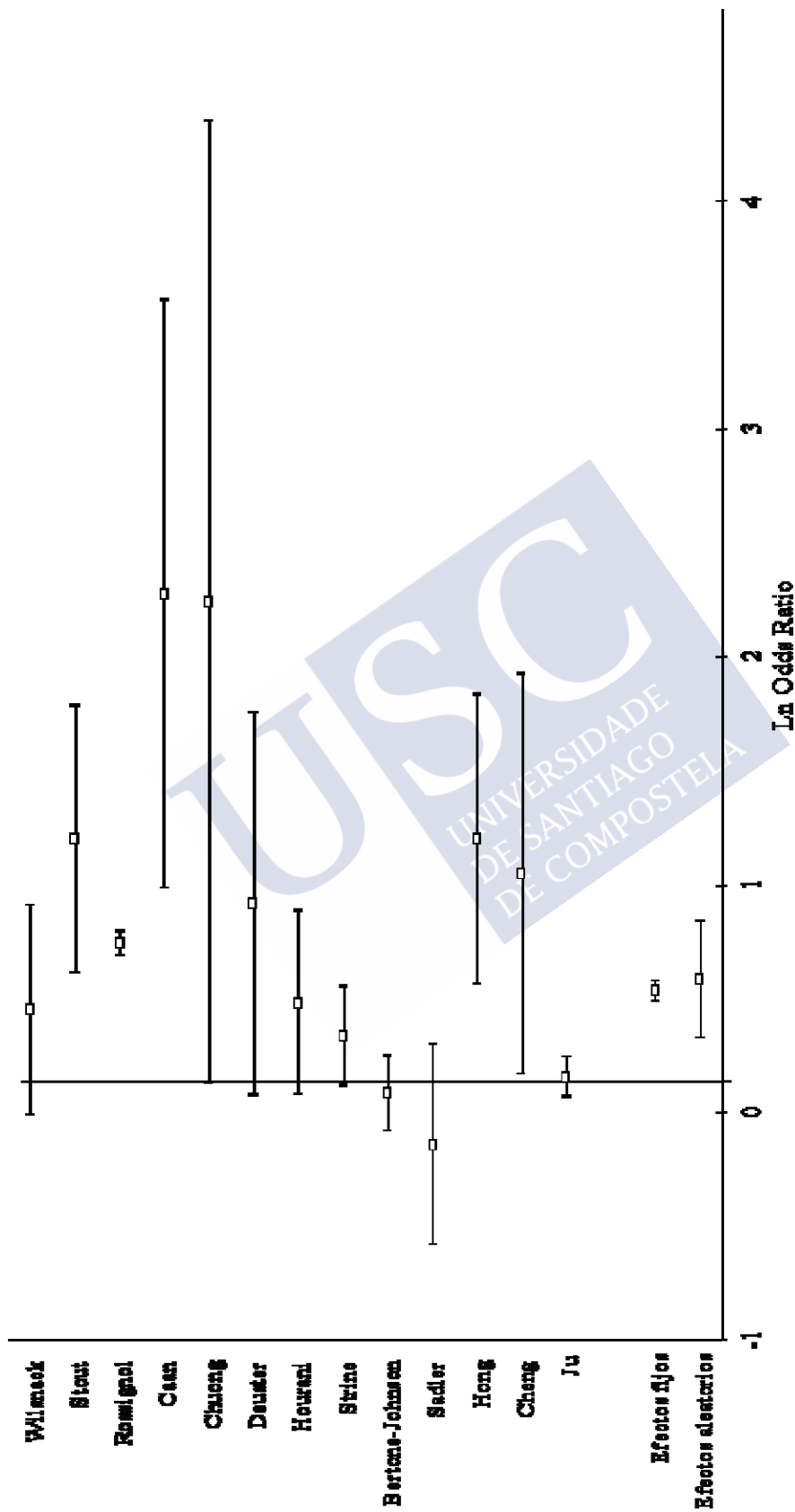
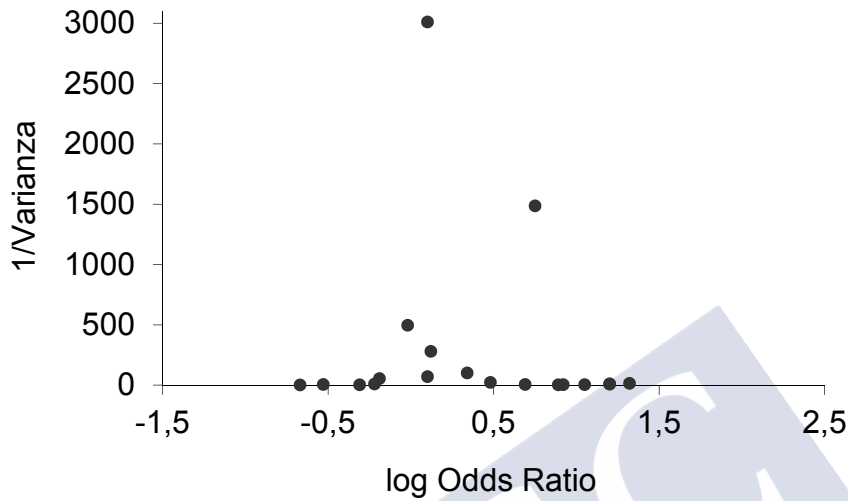


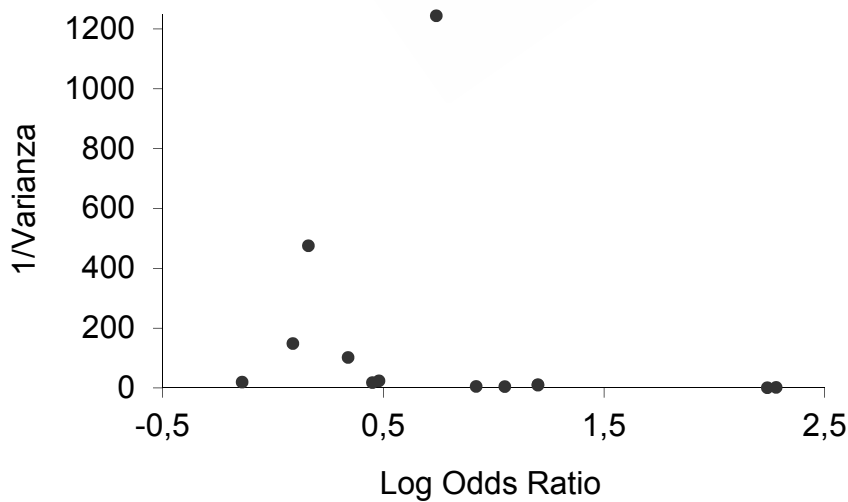
Figura 3. Diagrama de bosque (Forest plot) de odds ratio específicos de cada estudio y odds ratio agrupados del consumo de alcohol y el síndrome premenstrual: alto consumo

Figura 4. Diagrama de embudo del logaritmo del odds ratio versus error estándar del logaritmo del odds ratio del consumo de alcohol y síndrome premenstrual

Consumo de cantidad indeterminada de alcohol



Alto consumo de alcohol



Relación con el consumo de tabaco

En este estudio participaron 285 casos con SPM y 285 controles (ratio caso/control 1:1), así como 88 casos con TDPM y sus correspondientes 176 controles (ratio caso/control 1:2), con edades comprendidas entre los 18 y 55 años, participantes en este estudio. La tasa de respuesta fue del 80% en los casos y 80% en los controles. La edad media fue de 32 años para los casos y los controles para SPM y TDPM. Dado el bajo número de datos perdidos, y dado que estos datos no modificaron los resultados, no realizamos ningún proceso de imputación.

En la tabla 6 observamos que los casos de SPM tuvieron una edad de la menarquía temprana y un bajo índice de masa corporal en relación a los controles, así como una alta proporción de mujeres nulíparas. Asimismo, observamos que una alta proporción de mujeres tenían estudios superiores, debido a que la ciudad en la que se desarrolló el estudio es una ciudad universitaria. Esta proporción es más alta en los casos de SPM que en los controles. En la tabla 7, observamos que la distribución de las variables de los casos TDPM y sus controles es muy similar a la observada para los casos de SPM y sus controles.

Efecto del consumo de tabaco sobre el SPM

El consumo actual de tabaco aumenta el riesgo de padecer SPM (OR= 1,78; IC 95% 1,20–2,63). El riesgo de las exfumadoras es el doble que el de las no fumadoras, aunque sólo roza la significación estadística debido al escaso tamaño de la muestra en este grupo de exposición (OR=1,98; IC 95% 0,92-4,23).

Comparado con las no fumadoras, las actuales y las exfumadoras que consumieron una cantidad inferior a los tres paquetes-año fueron más propensas SPM (OR=1,79; IC 95% 1,04-3,08). La curva del modelo spline nos muestra un incremento del riesgo de SPM para el consumo de tabaco de menos de 10 paquetes-año. El riesgo disminuye para el consumo de 10 a 25 paquetes-año pero muestra un incremento exponencial para los grandes consumidores, aunque con estimaciones imprecisas debido al tamaño de muestra reducido, como lo muestra la amplitud del intervalo de confianza (tabla 8).

Así para las consumidoras diarias, las mujeres que fuman entre 1 y 5 cigarrillos/día y aquellas que fuman más de 15 cigarrillos/día son más propensas a sufrir SPM que las no fumadoras (OR=2,82; IC 95% 1,57-5,06 and OR=2,52; IC 95% 0,99-6,40, respectivamente). Debido al escaso número de exfumadoras, el análisis del tiempo que estas mujeres llevan alejadas de la adicción en relación al SPM arroja resultados con intervalos de confianza demasiado anchos para poder extraer conclusiones fiables.

Efecto del consumo de tabaco sobre el TDPM

La asociación del TDPM con el tabaco se muestra en la tabla 9. Al igual que en el SPM, el consumo de tabaco actual está relacionado con el TDPM (OR=2,92; IC 95% 1,55-5,50). Es más, las mujeres que fuman menos de 3 paquetes-año (OR=3,06; IC 95% 1,27-7,35) y aquellas que fumaron entre 3 y 8 paquetes-año (OR=3,56; IC 95% 1,55-8,17) son más propensas a desarrollar TDPM que las no fumadoras. Como en el análisis de SPM, el efecto observado en fumadoras de 8 y más paquetes-año es menor y su intervalo de confianza es impreciso.

La curva de la relación exposición-efecto (figura 5) presenta una forma muy similar a la del SPM, con un aumento significativo del riesgo de TDPM para bajo consumo de tabaco y estimaciones imprecisas para un consumo más alto.

En cuanto al número de cigarrillos consumidos por día, observamos que el consumo ligero y moderado muestra una relación significativa con la aparición de TDPM mientras que el consumo alto presenta una relación similar aunque no estadísticamente significativa.

El diagnóstico de SPM y de TDPM está basado esencialmente en la evaluación de variables relacionadas con el estado de ánimo. Estas variables podrían solaparse con factores que están relacionados con el estrés psicológico. Para descartar el efecto del estrés, realizamos un segundo análisis restringiendo a aquellos participantes que presentaron un bajo nivel de estrés percibido (156 sujetos con SPM y 81 TDPM), medidos con la escala propuesta por Cohen.¹⁴⁴ Después de la restricción el resultado todavía muestra una relación fuerte entre el consumo de tabaco y el SPM y TDPM: OR para fumadoras actuales 3,21 (IC 95%; 1,28-8,03) para SPM, y 8,55 (IC 95%; 1,55-47,03) para TDPM.

Tabla 6. Distribución de los casos de SPM y controles según variables sociales, constitucionales y ginecológicas.

Características	Categoría	Nº casos	%	Nº controles	%
Índice de masa corporal(Kg / m²)	<19	22	8,1	14	5,2
	19-24,9	182	67,4	160	59,9
	25-30	41	15,2	62	23,2
	>30	25	9,3	31	11,6
Nivel educativo	Primaria	46	16,3	46	16,1
	Secundaria	80	28,4	111	38,9
	Universitario	156	55,3	128	44,9
Edad menarquia	<= 11	74	26,1	48	16,8
	12 y 13	153	54,1	162	56,8
	>= 14	56	19,8	75	26,3
Número embarazos	0	147	51,6	131	46,0
	1	66	23,2	70	24,6
	> 1	72	25,3	84	29,5
Número de abortos	0	233	81,8	229	80,4
	1	43	15,1	49	17,2
	> 1	9	3,2	7	2,5
Contracepción oral	no	181	80,8	187	81,0
	si	43	19,2	44	19,0
Dispositivo intrauterino	no	235	92,9	240	91,3
	si	18	7,1	23	8,7

Tabla 7. Distribución de los casos de TDPM y controles según variables sociales, constitucionales y ginecológicas.

Características	Categoría	Nº		%	
		casos		controles	
Índice de masa corporal(Kg / m²)	<19	8	9,6	9	5,4
	19-24,9	56	67,5	108	65,1
	25-30	14	16,9	35	21,1
	>30	5	6,0	14	8,4
Nivel educativo	Primaria	18	20,9	31	17,6
	Secundaria	23	26,7	72	40,9
	Universitario	45	52,3	73	41,5
Edad menarquia	<= 11	21	23,9	27	15,3
	12 y 13	50	56,8	98	55,7
	>= 14	17	19,3	51	29,0
Número embarazos	0	47	53,4	74	42,0
	1	18	20,5	48	27,3
	> 1	23	26,1	54	30,7
Número de abortos	0	69	78,4	147	83,5
	1	13	14,8	24	13,6
	> 1	6	6,8	5	2,8
Contracepción oral	no	57	80,3	112	80,0
	si	14	19,7	28	20,0
Dispositivo intrauterino	no	72	93,5	147	93,0
	si	5	6,5	11	7,0

Tabla 8. Odds ratios (OR) cruda y ajustada de la relación entre consumo de tabaco y SPM

Características	Categoría	Nº		%		Nº controles	%	OR ⁱ Cruda	IC 95%	OR* Ajustado	IC 95%
		casos	controles	casos	controles						
Estado fumador	nunca	138	171	51,3	62,2	171	62,2	1,00	-	1,00	-
	actual	111	88	41,3	32,0	88	32,0	1,56	1,09 - 2,24	1,78	1,20 - 2,63
	exfumador	20	16	7,4	5,8	16	5,8	1,66	0,82 - 3,40	1,98	0,92 - 4,23
Cigarrillos/día	0	138	171	56,6	67,1	171	67,1	1,00	-	1,00	-
	1 - 5	51	22	20,9	8,6	22	8,6	2,87	1,66 - 4,97	2,82	1,57 - 5,06
	6 - 15	41	53	16,8	20,8	53	20,8	0,96	0,60 - 1,52	1,12	0,68 - 1,85
	> 15	14	9	5,7	3,5	9	3,5	1,93	0,81 - 4,59	2,52	0,99 - 6,40
Paquetes-año	Nunca fumadora	138	171	52,7	63,6	171	63,6	1,00	-	1,00	-
	0,1 - 2,9	43	35	16,4	13,0	35	13,0	1,54	0,93 - 2,55	1,79	1,04 - 3,08
	3,0 - 7,9	48	27	18,3	10,0	27	10,0	2,21	1,31 - 3,72	2,34	1,33 - 4,13
	≥ 8,0	33	36	12,6	13,4	36	13,4	1,11	0,65 - 1,03	1,29	0,73 - 2,30
Tiempo sin fumar (años)	Nunca fumadora	138	171	87,3	91,9	171	91,9	1,00	-	1,00	-
	1 - 3	5	6	3,2	3,2	6	3,2	1,02	0,31 - 3,43	1,14	0,33 - 3,96
	3,1 - 8	7	4	4,4	2,2	4	2,2	2,12	0,60 - 7,43	2,35	0,56 - 9,92
	> 8	8	5	5,1	2,7	5	2,7	1,90	0,60 - 6,07	2,24	0,69 - 7,33

ⁱ Ajustado por edad

* Ajustado por edad, embarazos previos, edad menarquia, Índice de Masa Corporal y nivel de estudio

Tabla 9. Odds ratios (OR) cruda y ajustada de la relación entre consumo de tabaco y TDPM

Características	Categoría	Nº casos	%	Nº controles	%	OR [†] Cruda	IC 95%	OR* Ajustado	IC 95%
Estado fumador	nunca	37	43	106	62,4	1,00	-	1,00	-
	actual	43	50,0	54	31,8	2,28	1,31 - 3,98	2,92	1,55 - 5,50
	exfumador	6	7,0	10	5,9	1,73	0,58 - 5,20	1,70	0,52 - 5,57
Cigarrillos/día	0	37	16,8	106	67,5	1,00	-	1,00	-
	1 - 5	19	24,1	12	7,6	4,56	2,02 - 10,31	4,53	1,82 - 11,24
	6 - 15	20	25,3	35	22,3	1,63	0,84 - 3,17	2,19	1,03 - 4,65
	> 15	3	3,8	4	2,5	2,18	0,46 - 10,21	3,87	0,70 - 21,34
Paquetes-año	Nunca fumadoras	37	44,1	106	63,9	1,00	-	1,00	-
	0,1 - 2,9	17	20,2	18	10,8	2,78	1,28 - 6,05	3,06	1,27 - 7,35
	3,0 - 7,9	20	23,8	20	12,1	2,86	1,39 - 5,90	3,56	1,55 - 8,17
	≥ 8,0	10	11,9	22	13,3	1,25	0,52 - 2,97	1,62	0,64 - 4,12
Tiempo sin fumar (años)	Nunca fumadoras	37	86,0	106	91,4	1,00	-	1,00	-
	1 - 3	1	2,3	4	3,4	0,72	0,78 - 6,71	0,67	0,57 - 7,87
	3,1 - 8	3	7,0	3	2,6	2,60	0,49 - 13,76	1,59	0,26 - 9,79
	>8	2	4,7	3	2,6	1,58	2,35 - 10,58	2,11	0,29 - 15,39

Ajustado por edad

* Ajustado por edad, embarazos previos, edad menarquia, Índice de Masa Corporal y nivel de estudios

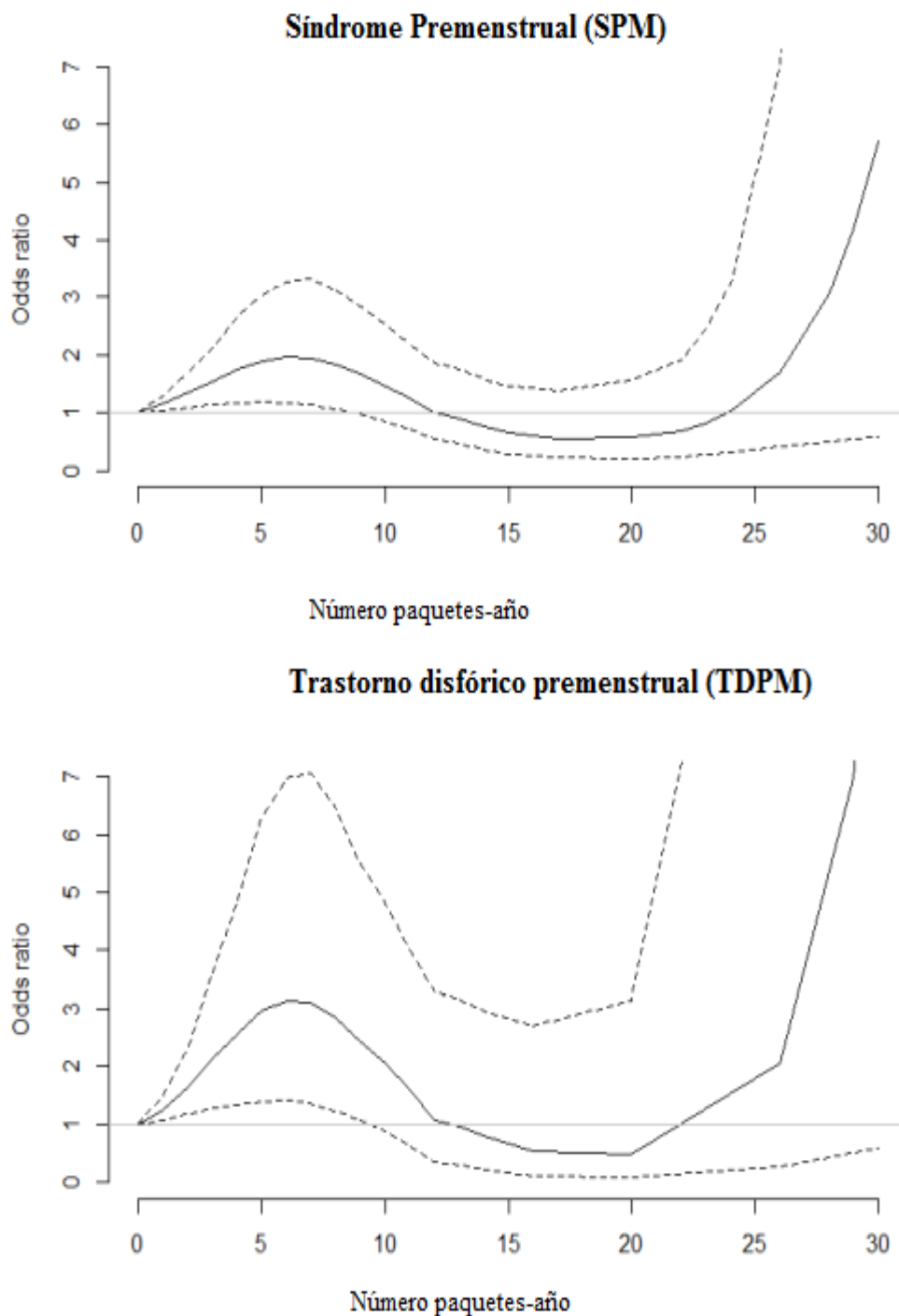


Figura 5. Odds ratios ajustadas de spm y TDPM, calculadas mediante regresión de spline cúbico de acuerdo con los paquetes-año de tabaco.

Línea continua, estimaciones puntuales; líneas punteadas, intervalos de confianza del 95%.

Relación con los factores psicológicos y de personalidad

Se incluyeron 285 casos con SPM y 285 controles de la misma edad (relación de casos y controles 1: 1), así como 88 casos con TDPM y sus 176 controles correspondientes de la misma edad (relación de casos y controles 1: 2). La tasa de respuesta fue del 80% en los casos y del 80% en los controles. La edad promedio fue de 32 años para casos y controles tanto para SPM como para TDPM. Debido al bajo número de datos perdidos parciales, y por lo tanto, al hecho de que estos datos no pudieron modificar sensiblemente los resultados, no realizamos ningún procedimiento de imputación.

En la tabla 10 observamos que los casos de síndrome premenstrual tenían una menarquia más temprana y un índice de masa corporal más bajo que el grupo control, así como una mayor proporción de mujeres nulíparas. Debido a que la ciudad en la que se llevó a cabo este estudio es una ciudad universitaria, una gran proporción de la muestra tenía un nivel alto de estudios. Los casos de SPM tenían un nivel de estudios más alto que los controles. En la tabla 11, este desequilibrio también se observa entre los casos de TDPM y sus controles.

Efecto de las variables psicosociales y de la personalidad en el síndrome premenstrual

Los datos de la relación entre SPM y variables psicosociales y de personalidad se muestran en la tabla 12.

Los niveles medio y altos (3º y 4º cuartiles de la distribución) del estrés percibido aumentan considerablemente el riesgo de síndrome premenstrual: OR = 2,49; IC 95% 1,41-4,39 y OR = 4,90; IC 95% 2,70-8,89, respectivamente. Asimismo, los niveles medios y altos de neuroticismo ejercen un efecto similar sobre el SPM (OR = 2,61; IC 95% 1,35-5,05 y OR = 5,79; IC 95% 2,63-12,76, respectivamente).

La tabla 13 muestra que los niveles altos de puntuación de afrontamiento total (4º cuartil) están relacionados con una triplicación del riesgo de síndrome premenstrual (OR = 3,26; IC 95% 1,70-6,24). Los niveles altos de las siguientes estrategias de afrontamiento se asociaron con un aumento del riesgo de síndrome premenstrual: "planificación" (OR = 2,17; IC 95% 1,19-3,96), "uso de apoyo emocional" (OR = 2,06; IC 95% 1,16-3,66), "uso de soporte instrumental" (OR = 2,14; IC 95% 1,24-3,70), "autodistracción" (OR = 2,39; IC 95% 1,35-4,23), "por expresión de sentimientos negativos" (OR = 2,56; IC 95% 1,37-4,79), desatención de la demanda" (OR = 2,58; IC 95% 1,16-5,75) y "autoinculpación" (OR = 4,57; IC 95%

2,40-8,73). El uso de sustancias también se asoció de manera importante con un mayor riesgo de síndrome premenstrual (OR = 2,50; IC 95% 1,46-4,28).

Efecto de las variables psicosociales y de personalidad en el TDPM

Globalmente, los resultados para el TDPM se asemejan a los obtenidos para el SPM (tabla 12). Los niveles medio y altos (3º y 4º cuartiles de la distribución) de estrés percibido aumentan el riesgo de TDPM: OR = 2,53; IC 95% 1,06-6,06 y OR = 8,05; IC 95% 3,07-21,12, respectivamente. Además, los niveles medios y altos de neuroticismo ejercen un efecto similar sobre el TDPM (OR = 3,70; IC 95% 1,27-10,77 y OR = 5,73; IC 95% 1,96-16,77, respectivamente).

Los altos niveles de puntuación total de afrontamiento (4º cuartil) están relacionados con una triplicación del riesgo de TDPM (OR = 3,94; IC 95% 1,58-9,79) (tabla 14). Entre los estilos de afrontamiento que mostraron un efecto, los niveles medios de "afrontamiento activo", pero no los niveles altos, se asocian con un aumento considerable del riesgo de síndrome premenstrual (OR = 3,18; IC 95% 1,23-8,20). Otras estrategias de afrontamiento cuyos niveles elevados se asociaron con un aumento importante del riesgo de TDPM fueron las siguientes: "planificación" (OR = 3,98; IC 95% 1,53-10,35), "uso de apoyo instrumental" (OR = 2,61; IC 95% 1,11-6,15), "autodistracción" (OR = 4,58; IC 95% 1,80-11,64), "por expresión de sentimientos negativos" (OR = 3,17; IC 95% 1,34-7,46), desatención de la demanda (OR = 5,06; IC 95% 1,46-17,53) y autoinculpción (OR = 5,88; IC 95% 2,43-14,20). Como se observó para el síndrome premenstrual, el uso de sustancias también se asoció con un mayor riesgo de TDPM (OR = 5,95; IC 95% 2,39-14,83).

Tabla 10. Distribución de 285 casos de síndrome premenstrual y 285 controles apareados por edad según variables sociales, antropométricas y ginecológicas.

Características	Categoría	casos		controles	
		Nº	%	Nº	%
Índice de masa corporal (Kg/m²)*	<19	22	8,1	14	5,2
	19-24,9	182	67,4	160	59,9
	25-30	41	15,2	62	23,2
	>30	25	9,3	31	11,6
Nivel educativo*	Primario	46	16,3	46	16,1
	Secundario	80	28,4	111	38,9
	Universidad	156	55,3	128	44,9
Edad de la menarquía*	<= 11	74	26,1	48	16,8
	12 y 13	153	54,1	162	56,8
	>= 14	56	19,8	75	26,3
Número de embarazos	0	147	51,6	131	46,0
	1	66	23,2	70	24,6
	> 1	72	25,3	84	29,5
Número de abortos	0	233	81,8	229	80,4
	1	43	15,1	49	17,2
	> 1	9	3,2	7	2,5
Contracepción oral*	no	181	80,8	187	81,0
	si	43	19,2	44	19,0
Dispositivo intrauterino*	no	235	92,9	240	91,3
	si	18	7,1	23	8,7

*La suma de las diferentes categorías es menor que 285 debido a los datos perdidos.

Tabla 11. Distribución de 88 casos de síndrome disfórico y 176 controles apareados por edad según variables sociales, antropométricas y ginecológicas.

Características	Categoría	Nº		%	
		casos	%	controles	%
Índice de masa corporal (Kg/m²)*	<19	8	9,6	9	5,4
	19-24,9	56	67,5	108	65,1
	25-30	14	16,9	35	21,1
	>30	5	6,0	14	8,4
Nivel educativo*	Primario	18	20,9	31	17,6
	Secundario	23	26,7	72	40,9
	Universidad	45	52,3	73	41,5
Edad de la menarquia	≤ 11	21	23,9	27	15,3
	12 y 13	50	56,8	98	55,7
	≥ 14	17	19,3	51	29,0
Número de embarazos	0	47	53,4	74	42,0
	1	18	20,5	48	27,3
	> 1	23	26,1	54	30,7
Número de abortos	0	69	78,4	147	83,5
	1	13	14,8	24	13,6
	> 1	6	6,8	5	2,8
Contracepción oral*	no	57	80,3	112	80,0
	si	14	19,7	28	20,0
Dispositivo intrauterino*	no	72	93,5	147	93,0
	si	5	6,5	11	7,0

*La suma de las diferentes categorías es menor que el total de casos o controles debido a los datos perdidos

Tabla 12. Odds ratios crudas y ajustadas de la relación entre estrés percibido y neuroticismo

Variable	Categoría	Nº casos	%	Nº controles	%	OR Cruda	OR ajustada*
SPM							
Estrés percibido	1º cuartil	53	19,1	103	37,6	1	1
	2º cuartil	73	26,4	84	30,7	1,58 (0,98 - 2,56)	1,62 (0,91 - 2,69)
	3º cuartil	55	19,9	48	17,5	2,25 (1,32 - 3,84)	2,49 (1,41 - 4,39)
	4º cuartil	96	34,7	39	14,5	4,69 (2,71 - 8,11)	4,90 (2,70 - 8,89)
Neuroticismo	1º cuartil	43	17,3	75	31,9	1	1
	2º cuartil	57	22,9	85	36,2	1,06 (0,59 - 1,90)	0,97 (0,53 - 1,80)
	3º cuartil	82	32,9	52	22,1	2,83 (1,52 - 5,26)	2,61 (1,35 - 5,05)
	4º cuartil	67	26,9	23	9,8	4,74 (2,34 - 9,60)	5,79 (2,63 - 12,76)
TDPM							
Estrés percibido	1º cuartil	16	18,8	65	38,2	1	1
	2º cuartil	8	9,4	40	23,5	0,78 (0,29 - 2,12)	0,83 (0,29 - 2,32)
	3º cuartil	23	27,1	42	24,7	2,59 (1,12 - 6,00)	2,53 (1,06 - 6,06)
	4º cuartil	38	44,7	23	13,5	8,93 (6,63 - 21,98)	8,05 (3,07 - 21,12)
Neuroticismo	1º cuartil	10	12,7	42	27,6	1	1
	2º cuartil	18	22,8	56	36,8	1,46 (0,54 - 3,97)	1,80 (0,64 - 5,06)
	3º cuartil	21	26,6	24	15,8	3,58 (1,29 - 9,98)	3,70 (1,27 - 10,77)
	4º cuartil	30	38,0	30	19,7	5,75 (2,08 - 15,84)	5,73 (1,96 - 16,77)

*Ajustado por horas de sueño, satisfacción con la calidad del sueño y edad de la menarquia

Tabla 13. Odds ratios crudas y ajustadas de de la relación entre estilos de afrontamiento y SPM

Variable	Categoría	casos		controles		% OR cruda	OR ajustada*
		Nº	%	Nº	%		
Afrontamiento total	1º cuartil	58	21,7	79	30,2	1	1
	2º cuartil	72	27,0	83	31,7	1,20 (0,72 - 2,02)	1,06 (0,61 - 1,86)
	3º cuartil	57	21,3	62	23,7	1,25 (0,73 - 2,13)	1,26 (0,71 - 2,22)
	4º cuartil	80	30,0	38	14,5	2,92 (1,61 - 5,29)	3,26 (1,70 - 6,24)
Activo	1º cuartil	57	20,7	51	26,7	1	1
	2º cuartil	71	25,8	78	21,8	1,56 (0,94 - 2,59)	1,63 (0,95 - 2,81)
	3º cuartil	84	30,5	56	28,6	1,47 (0,89 - 2,43)	1,70 (0,99 - 2,91)
	4º cuartil	63	22,9	61	22,9	1,18 (0,69 - 2,01)	1,37 (0,77 - 2,42)
Planificación	1º cuartil	80	29,0	101	37,8	1	1
	2º cuartil	59	21,4	59	22,1	1,32 (0,81 - 2,13)	1,32 (0,80 - 2,20)
	3º cuartil	76	27,5	68	25,5	1,50 (0,92 - 2,44)	1,52 (0,90 - 2,57)
	4º cuartil	61	22,1	39	14,6	2,11 (1,21 - 3,68)	2,17 (1,19 - 3,96)
Autoafirmación	1º cuartil	21	7,6	17	6,4	1	1
	2º cuartil	87	31,4	91	34,1	0,81 (0,40 - 1,63)	0,88 (0,42 - 1,85)
	3º cuartil	58	20,9	56	21,0	0,83 (0,40 - 1,73)	0,99 (0,45 - 2,18)
	4º cuartil	111	40,1	103	38,6	0,89 (0,44 - 1,81)	1,00 (0,48 - 2,12)
Aceptación	1º cuartil	82	29,9	73	27,3	1	1
	2º cuartil	66	24,1	59	22,1	1,00 (0,61 - 1,63)	0,95 (0,56 - 1,60)
	3º cuartil	70	25,5	71	26,6	0,86 (0,54 - 1,40)	0,82 (0,49 - 1,38)
	4º cuartil	56	20,4	64	24,0	0,74 (0,44 - 1,22)	0,82 (0,48 - 1,42)
Humor	1º cuartil	74	26,8	66	24,7	1	1
	2º cuartil	101	36,6	107	40,1	0,85 (0,54 - 1,33)	0,90 (0,55 - 1,45)
	3º cuartil	23	8,3	31	11,6	0,60 (0,31 - 1,14)	0,60 (0,30 - 1,20)
	4º cuartil	78	28,3	63	23,6	1,05 (0,66 - 1,67)	1,20 (0,73 - 1,97)
Religión	1º cuartil	134	48,6	139	51,9	1	1
	2º cuartil	47	16,4	35	13,1	1,56 (0,93 - 2,63)	1,66 (0,95 - 2,89)
	3º cuartil	58	20,7	66	24,6	0,90 (0,59 - 1,37)	1,00 (0,63 - 1,57)
	4º cuartil	37	13,3	28	10,4	1,47 (0,83 - 2,59)	1,37 (0,74 - 2,55)

* Ajustado por horas dormidas, satisfacción sueño y edad de la menarquia

Table 13. Odds ratios crudas y ajustadas de la relación entre estilos de afrontamiento y SPM (continuación)

	1 ^o cuartil	115	41,7	129	48,3	1	1
Apoyo emocional							
2 ^o cuartil	55	19,9	56	21,0	1,11 (0,70 - 1,75)	1	1,11 (0,68 - 1,81)
3 ^o cuartil	54	19,6	54	20,2	1,05 (0,66 - 1,66)		1,25 (0,73 - 2,04)
4 ^o cuartil	52	18,8	28	10,5	2,07 (1,19 - 3,59)		2,06 (1,16 - 3,66)
Apoyo instrumental							
1 ^o cuartil	114	41,2	131	49,2	1	1	1
2 ^o cuartil	44	15,9	50	18,8	1,03 (0,63 - 1,69)		1,09 (0,64 - 1,84)
3 ^o cuartil	59	21,3	50	18,8	1,42 (0,89 - 2,28)		1,53 (0,93 - 2,53)
4 ^o cuartil	60	21,7	35	13,2	1,99 (1,18 - 3,57)		2,14 (1,24 - 3,70)
Autodistracción							
1 ^o cuartil	102	37,0	127	47,6	1	1	1
2 ^o cuartil	67	24,3	77	28,8	1,08 (0,69 - 1,69)		1,17 (0,72 - 1,89)
3 ^o cuartil	56	20,3	38	14,2	1,61 (0,97 - 2,68)		1,69 (0,99 - 2,91)
4 ^o cuartil	51	18,5	25	9,4	2,27 (1,32 - 3,91)		2,39 (1,35 - 4,23)
Negación							
1 ^o cuartil	102	36,8	124	46,4	1	1	1
2 ^o cuartil	70	25,3	63	23,6	1,37 (0,89 - 2,10)		1,44 (0,91 - 2,27)
3 ^o cuartil	73	26,4	58	21,7	1,61 (1,02 - 2,54)		1,67 (1,02 - 2,72)
4 ^o cuartil	32	11,6	22	8,2	2,02 (1,06 - 3,88)		1,7 (0,85 - 3,39)
Expresión sentir negativo							
1 ^o cuartil	46	16,7	57	21,5	1	1	1
2 ^o cuartil	85	30,8	100	37,7	0,97 (0,60 - 1,57)		1,14 (0,68 - 1,91)
3 ^o cuartil	75	27,2	65	24,5	1,42 (0,83 - 2,41)		1,38 (0,79 - 2,42)
4 ^o cuartil	70	25,4	43	16,2	2,19 (1,23 - 3,92)		2,56 (1,37 - 4,79)
Abuso sustancias							
no	219	79,1	241	90,3	1	1	1
si	58	20,9	26	9,7	2,43 (1,46 - 4,04)		2,50 (1,46 - 4,28)
Desatención demanda							
1 ^o cuartil	112	40,6	137	51,7	1	1	1
2 ^o cuartil	75	27,2	67	25,3	1,42 (0,89 - 2,55)		1,47 (0,91 - 2,40)
3 ^o cuartil	56	20,3	46	17,4	1,47 (0,91 - 2,38)		1,52 (0,90 - 2,56)
4 ^o cuartil	33	12,0	15	5,7	3,1 (1,47 - 6,56)		2,58 (1,16 - 5,75)
Autoinculpación							
1 ^o cuartil	58	21	91	34,1	1	1	1
2 ^o cuartil	83	30,1	92	34,5	1,42 (0,88 - 2,30)		1,61 (0,96 - 2,71)
3 ^o cuartil	47	17	47	17,6	1,55 (0,89 - 2,72)		1,63 (0,96 - 2,94)
4 ^o cuartil	88	31,9	37	13,9	4,11 (2,29 - 7,38)		4,57 (2,40 - 8,73)

* Ajustado por horas dormidas, satisfacción sueño y edad de la menarquia

Tabla 14. Odds ratios crudas y ajustadas de la relación entre estilos de afrontamiento y TDPM

Variable	Categoría	Nº casos	%	Nº control	%	OR Cruda	OR ajustada*
Afrontamiento total	1º cuartil	18	22,0	56	34,8	1	1
	2º cuartil	13	15,9	39	24,2	1,06 (0,46 - 2,41)	1,26 (0,51 - 3,13)
	3º cuartil	21	25,6	42	26,1	1,45 (0,66 - 3,16)	1,52 (0,61 - 3,75)
	4º cuartil	30	36,6	24	14,9	4,03 (1,76 - 9,23)	3,94 (1,58 - 9,79)
Activo	1º cuartil	57	20,7	71	26,7	1	1
	2º cuartil	71	25,8	58	21,8	2,92 (1,21 - 7,07)	4,33 (1,56 - 12,00)
	3º cuartil	84	30,5	76	28,6	2,12 (0,93 - 4,81)	3,18 (1,23 - 8,20)
	4º cuartil	63	22,9	61	22,9	1,51 (0,64 - 3,56)	1,83 (0,72 - 4,70)
Planificación	1º cuartil	18	22,0	68	41,2	1	1
	2º cuartil	23	28,0	32	19,4	2,62 (1,20 - 5,72)	2,65 (1,13 - 6,20)
	3º cuartil	22	26,8	45	27,3	2,04 (0,95 - 4,41)	2,14 (0,90 - 5,09)
	4º cuartil	19	23,2	20	12,1	3,46 (1,45 - 8,26)	3,98 (1,53 - 10,35)
Autoafirmación	1º cuartil	21	7,6	17	6,4	1	1
	2º cuartil	87	31,4	91	34,1	1,04 (0,34 - 3,19)	1,27 (0,37 - 4,31)
	3º cuartil	58	20,9	56	21,0	0,84 (0,27 - 2,62)	0,85 (0,25 - 2,89)
	4º cuartil	111	40,1	103	38,6	1,12 (0,38 - 3,34)	1,39 (0,42 - 4,60)
Aceptación	1º cuartil	82	29,9	73	27,3	1	1
	2º cuartil	66	24,1	59	22,1	1,44 (0,68 - 3,07)	1,55 (0,67 - 3,58)
	3º cuartil	70	25,5	71	26,6	1,51 (0,71 - 3,22)	2,12 (0,91 - 4,94)
	4º cuartil	56	20,4	64	24,0	0,87 (0,39 - 1,91)	0,98 (0,40 - 2,39)
Humor	1º cuartil	74	26,8	66	24,7	1	1
	2º cuartil	101	36,6	107	40,1	0,87 (0,43 - 1,76)	0,98 (0,46 - 2,10)
	3º cuartil	23	8,3	31	11,6	1,29 (0,49 - 3,36)	1,37 (0,49 - 3,85)
	4º cuartil	78	28,3	63	23,6	1,27 (0,61 - 2,64)	1,34 (0,59 - 3,00)
Religión	1º cuartil	134	48,6	139	51,9	1	1
	2º cuartil	47	17,0	35	13,1	1,89 (0,87 - 4,01)	1,75 (0,77 - 3,98)
	3º cuartil	58	21,0	66	24,6	0,78 (0,39 - 1,57)	0,83 (0,39 - 1,76)
	4º cuartil	37	13,4	28	10,4	1,42 (0,60 - 3,36)	1,05 (0,40 - 2,77)

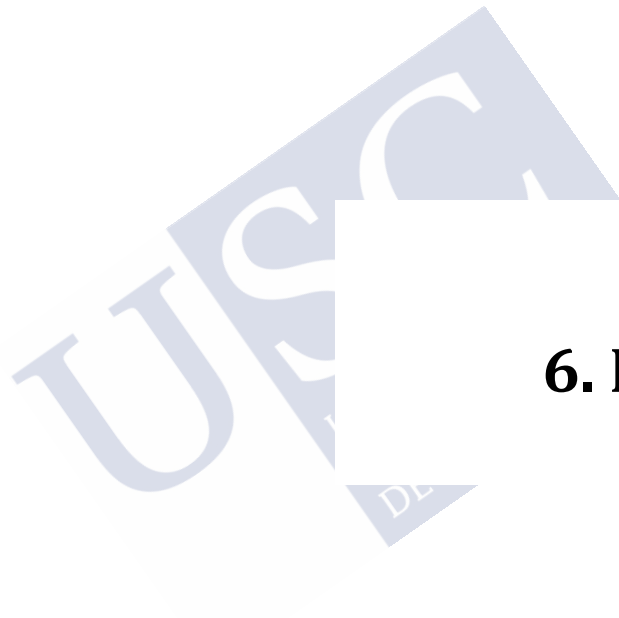
* Ajustado por horas dormidas, satisfacción sueño y edad de la menarquia

Tabla 14. Odds ratios crudas y ajustadas de la relación entre estilos de afrontamiento y TDPM (continuación)

Apoyo emocional	1º cuartil	115	41,7	129	48,3	1	1
	2º cuartil	55	19,9	56	21,0	1,23 (0,60 - 2,50)	1,25 (0,57 - 2,72)
	3º cuartil	54	19,6	54	20,2	1,11 (0,55 - 2,27)	1,63 (0,72 - 3,67)
	4º cuartil	52	18,8	28	10,5	2,10 (0,89 - 4,95)	2,04 (0,81 - 5,11)
Apoyo instrumental	1º cuartil	35	42,2	85	51,8	1	1
	2º cuartil	11	13,3	32	19,5	0,81 (0,37 - 1,80)	0,75 (0,30 - 1,85)
	3º cuartil	19	22,9	29	17,7	1,64 (0,80 - 3,34)	2,33 (1,03 - 5,26)
	4º cuartil	18	21,7	18	11,0	2,42 (1,09 - 5,37)	2,61 (1,11 - 6,15)
Autodistracción	1º cuartil	23	27,7	71	43,0	1	1
	2º cuartil	18	21,7	50	30,3	1,22 (0,58 - 2,57)	1,11 (0,49 - 2,48)
	3º cuartil	18	21,7	24	14,5	1,98 (0,90 - 4,39)	2,18 (0,91 - 5,18)
	4º cuartil	24	28,9	20	12,1	4,73 (2,00 - 11,15)	4,58 (1,80 - 11,64)
Negación	1º cuartil	102	36,8	124	46,4	1	1
	2º cuartil	70	25,3	63	23,6	1 (0,49 - 2,07)	0,88 (0,41 - 1,91)
	3º cuartil	73	26,4	58	21,7	1,35 (0,70 - 2,63)	1,52 (0,72 - 3,19)
	4º cuartil	32	11,6	22	8,2	2,64 (0,97 - 7,18)	1,60 (0,52 - 4,96)
Expresión sentir negativo	1º cuartil	18	21,7	48	29,3	1	1
	2º cuartil	19	22,9	56	34,1	0,66 (0,29 - 1,49)	0,65 (0,27 - 1,61)
	3º cuartil	18	21,7	38	23,2	0,97 (0,43 - 2,22)	0,79 (0,31 - 2,01)
	4º cuartil	28	33,7	22	13,4	2,73 (1,31 - 5,69)	3,17 (1,34 - 7,46)
Abuso sustancias	no	59	71,1	153	92,7	1	1
	Si	24	28,9	12	7,3	5,94 (2,54 - 13,92)	5,95 (2,39 - 14,83)
Desatención demanda	1º cuartil	27	32,9	88	53,7	1	1
	2º cuartil	23	28,0	41	25,0	1,74 (0,86 - 3,52)	1,51 (0,72 - 3,16)
	3º cuartil	19	23,2	26	15,9	2,61 (1,15 - 5,96)	2,28 (0,95 - 5,46)
	4º cuartil	13	15,9	9	5,5	6,58 (2,14 - 20,26)	5,06 (1,46 - 17,53)
Autoinculpación	1º cuartil	20	24,1	61	37,0	1	1
	2º cuartil	18	21,7	56	33,9	1,03 (0,49 - 2,14)	1,11 (0,50 - 2,94)
	3º cuartil	14	16,9	30	18,2	1,47 (0,63 - 3,44)	1,54 (0,61 - 3,86)
	4º cuartil	31	37,3	18	10,9	5,02 (2,29 - 11,04)	5,88 (2,43 - 14,2)

*Ajustado por horas dormidas, satisfacción sueño y edad de la menarquia





6. Discusión



Relación con el consumo de alcohol

Los resultados de nuestra revisión sistemática y metaanálisis sugieren que el consumo de alcohol se asocia con un aumento moderado del riesgo de síndrome premenstrual. Este aumento es más pronunciado para el consumo alto de alcohol, lo que favorece una explicación causal de la relación entre el consumo de alcohol y el síndrome premenstrual.

Estos hallazgos son importantes dado que, a nivel mundial, la frecuencia de consumo de alcohol en mujeres no es despreciable. En el mundo, la proporción de bebedoras es del 28,9%, mientras que la de grandes bebedoras es del 5,7%. En Europa y América estas cifras son mucho más altas y alcanzan el 59,9% para el consumo actual y el 12,6% para el consumo alto de alcohol en Europa.¹¹⁰ Según estas cifras anteriores y los resultados del presente metaanálisis estimamos que el 11% de los casos de SPM pueden estar asociados al consumo de alcohol en todo el mundo y el 21% en Europa.¹⁴⁵ Además, el alto consumo de alcohol puede estar asociado con el 4% de los casos de síndrome premenstrual en el mundo y con más del 9% en Europa. Si asumimos que esta asociación es de naturaleza causal, la eliminación del consumo excesivo de alcohol en las mujeres evitaría uno de cada 12 casos de síndrome premenstrual en Europa.

Es plausible que el consumo de alcohol pueda aumentar el riesgo de síndrome premenstrual al alterar los niveles de hormonas esteroideas sexuales y gonadotropinas durante el ciclo menstrual. Anteriormente se descubrió que el SPM estaba relacionado con las fluctuaciones de estas hormonas sexuales durante el ciclo.¹⁴⁶ Además, la ingesta de alcohol puede aumentar el riesgo de síndrome premenstrual a través de su efecto sobre la actividad de la serotonina y del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Por un lado, las mujeres que presentan alteraciones en los sistemas de serotonina y GABA pueden ser más sensibles al alcohol. Por el otro, se sabe que la actividad tanto de la serotonina como del GABA se altera entre los sujetos con síndrome premenstrual.⁸ De hecho, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y el ansiolítico GABA-érgico alprazolam son tratamientos efectivos en los casos de SPM.^{146,147}

El número relativamente grande de estudios realizados y la consistencia de los resultados en todos los diseños y escenarios de estudio proporcionan evidencia epidemiológica sustancial de que el consumo de alcohol pueda estar asociado con un aumento del riesgo de síndrome premenstrual. Sin embargo, las explicaciones no causales de la relación deben ser cuidadosamente evaluadas.

Primero, el sesgo de publicación es una explicación altamente improbable para nuestros resultados, ya que la asociación entre el consumo de alcohol y el SPM se mantuvo incluso después de condiciones extremadamente conservadoras con respecto al número, tamaño y hallazgos de los estudios potencialmente realizados y no incluidos en nuestro metaanálisis. Además, los resultados de las pruebas de asimetría de la gráfica del embudo así como los arrojados por el método trim-and-fill no alteraron nuestras conclusiones.

En segundo lugar, la confusión residual (confusión por variables desconocidas que no se elimina con el ajuste) puede haber introducido un sesgo como en cualquier metaanálisis de estudios observacionales. Cabe destacar que sólo un tercio de los estudios incluidos en este metaanálisis ajustó los resultados por consumo de tabaco a pesar del potencial de confusión de este factor.⁸ En nuestro metaanálisis, restringiendo el análisis a los estudios que llevaron a cabo un ajuste completo por los factores de confusión potenciales, incluido el tabaquismo, no introdujo ninguna modificación sustancial en los resultados. El odds ratio correspondiente al alto consumo disminuyó sustancialmente después de la restricción a los estudios con ajuste completo, pero aun así muestra un aumento del 38% en el riesgo. Cabe barajar también que otros factores de confusión que no se midieron en los estudios de este metaanálisis puedan explicar nuestros resultados. Recientemente, algunos polimorfismos genéticos, como los del gen ESR1 y los asociados al receptor de la serotonina 1A, se han visto implicados en la aparición del síndrome premenstrual.^{148,149} Teóricamente, dichos factores genéticos podrían jugar un papel de factores de confusión y explicar los resultados de este metaanálisis sobre el consumo del alcohol. Sin embargo, es muy poco probable que esta hipótesis sea cierta. En primer lugar, para actuar como factor de confusión, el factor genético debe estar relacionado con el síndrome premenstrual por un lado y con el consumo de alcohol por el otro. No se ha descrito tal factor hasta el momento. En segundo lugar, incluso si este factor hipotético pudiera duplicar el riesgo de SPM entre los sujetos expuestos (odds ratio factor de confusión-SPM = 2) y, al mismo tiempo, este factor fuese 2 veces más frecuente en bebedoras que abstemias (odds ratio factor de confusión-exposición = 2), el odds ratio ajustado de la relación entre consumo de cantidad indeterminada de alcohol y SPM seguiría siendo 1,21 y el de la relación entre consumo alto y SPM sería de 1,51 (suponiendo que un tercio de las personas estén expuesta a este factor desconocido).¹¹⁷ La existencia de un factor desconocido tan fuertemente relacionado con la ingesta de alcohol y el SPM es altamente improbable.

Tercero, es probable que exista un sesgo de clasificación errónea de la ingesta de alcohol, ya que las mujeres pueden subestimar su ingesta al existir en muchas sociedades actitudes más negativas hacia el consumo de alcohol en mujeres que en hombres.¹¹⁰ Sin embargo, esta clasificación errónea es probablemente no diferencial con respecto al SPM, es decir, las mujeres con síndrome premenstrual no subestiman sus hábitos de consumo de manera diferente a las mujeres sin síndrome premenstrual. En este caso, el sesgo introducido es hacia el valor nulo. El verdadero OR sería incluso más alto que el encontrado en nuestro metaanálisis. Del mismo modo, también es posible una clasificación errónea del desenlace. Esto ocurre cuando no se diagnostica el síndrome premenstrual en mujeres que lo padecen realmente o que se diagnostica en mujeres que realmente no lo padecen. Como anteriormente, es poco probable que esta posible clasificación errónea ocurra de manera diferente en mujeres que consumen alcohol y en aquellas que son abstemias. El sesgo introducido, si lo hay, es hacia el valor nulo como en el caso anterior.

En cuarto lugar, dado que una proporción sustancial de los estudios incluidos en este metaanálisis utilizó un diseño transversal, un proceso de causalidad inversa en el que las mujeres afectadas por el SPM usan alcohol para mitigar el efecto de este síndrome podría introducir lo que se conoce como sesgo protopático y por lo tanto, explicar los resultados observados. Aunque en teoría esta hipótesis debería rechazarse debido al hecho de que el odds ratio agrupado para ambas categorías de consumo de alcohol es más alto para los estudios de casos y controles que para los estudios de corte transversal, cabría mencionar que, en varios estudios de casos y controles incluidos en este metaanálisis, la medición de la ingesta de alcohol probablemente fue concomitante al diagnóstico de SPM. Esta hipótesis sería, pues, factible.

En el análisis estratificado no pudimos identificar ningún factor que explique la heterogeneidad. Esta situación es extremadamente frecuente y para los expertos en metaanálisis, la heterogeneidad debe considerarse más como la regla que como la excepción.¹⁵⁰ Según lo recomendado por los expertos, centramos nuestra interpretación en los resultados arrojados por el modelo de efectos aleatorios que son, en general, más conservadores.¹⁵¹

Nuestro metaanálisis muestra que el consumo de alcohol está moderadamente asociado con el riesgo de SPM. La consistencia de los resultados y la existencia de un mecanismo biológico plausible fortalecen nuestras conclusiones. Los estudios futuros deberán minimizar el error de

medición en la exposición mediante el uso de cuestionarios validados. Estos estudios deberán evitar diseños transversales y centrarse en determinar si existe un umbral de ingesta de alcohol bajo el cual el efecto nocivo sobre el SPM es inexistente.

Relación con el consumo de tabaco

Nuestros resultados sugieren que las mujeres fumadoras tienen más riesgo de desarrollar SPM y TDPM que las no fumadoras. El hecho de haber fumado alguna vez aumenta el riesgo de ambas formas del síndrome. El efecto es claro en las mujeres que tienen el hábito actualmente. Sin embargo, aunque persista en aquellas mujeres que dejaron de fumar, el escaso tamaño de la muestra de exfumadoras arroja resultados menos precisos en este grupo.

Nuestros resultados concuerdan con el único estudio prospectivo llevado a cabo hasta ahora sobre el papel del consumo de tabaco en el desarrollo de SPM.¹⁰ La magnitud del efecto es similar. Sin embargo, ese estudio encontró un efecto dosis-respuesta en la relación entre consumo de tabaco y SPM, algo que nuestro estudio no puso de manifiesto, posiblemente por diferencias entre categorías de consumo entre los dos estudios. Nuestros resultados son también consistentes con otros estudios de corte transversal, si bien estos son más propensos al sesgo de causalidad inversa que podría explicar sus hallazgos.^{53,81,85,90,128}

El tabaco afecta a la regulación de las hormonas sexuales como los estrógenos, la progesterona y los andrógenos así como a la regulación de las hormonas gonadotrópicas.¹⁵² Concretamente, se observa que la intensidad de los síntomas se incrementa proporcionalmente concentración de estrógenos y progesterona en la fase lútea.² Estudios previos relacionaron las hormonas sexuales con la fisiopatología del SPM. Además, el tabaco disminuye la actividad de la monoaminoxidasa (MAO), una enzima que degrada la serotonina, un neurotransmisor involucrado en la fisiopatología del síndrome premenstrual.¹⁵³

Esta inhibición parece estar relacionada con la cantidad de tabaco y el tiempo de consumo.¹⁵³ Cuando se fuma, la MAO se inhibe fuertemente, pero su síntesis aumenta considerablemente para compensar esta inhibición.¹⁵³ Es plausible, entonces, que dejar de fumar pueda aumentar la degradación de la serotonina. Esto podría explicar la creciente probabilidad de desarrollar SPM y TDPM a medida que aumente el tiempo de abstinencia.

Estudios previos relacionan la dismenorrea y el SPM.¹⁵⁴ Es probable que los estrógenos ejerzan un efecto tanto en el SPM como en la dismenorrea.^{2,155} En nuestro estudio, el ajuste

adicional por presencia de dismenorrea, disminuyó la magnitud de la relación entre el tabaco y SPM (datos no mostrados). En vista de la asociación del síndrome premenstrual con la dismenorrea, es probable que la dismenorrea pueda desempeñar el papel de variable intermedia en el camino causal entre el tabaco y el síndrome premenstrual. El ajuste por dismenorrea provocaría un sobreajuste y, por ende, introduciría un sesgo adicional en la evaluación de la relación entre tabaco y SPM.¹⁵⁶

Como cualquier estudio de casos y controles, nuestro estudio puede estar sujeto al sesgo de memoria. En teoría, los casos de SPM pueden recordar mejor su consumo de tabaco que los controles. Sin embargo, esto es poco probable que haya ocurrido ya que, en general, el consumo de tabaco es un hábito estable a lo largo de la vida.¹⁵⁷ Asimismo diferentes estudios han puesto de manifiesto que la autodeclaración del consumo es un método válido para medir la exposición al tabaco cuando se compara con medidas biológicas como la medición de cotinina o de monóxido de carbón.¹⁵⁸ Además, nuestro diagnóstico de SPM no se reveló abiertamente a los participantes, ya que consistió en una puntuación emitida a partir de varias preguntas independientes entre sí. La hipótesis del estudio, es decir, la relación entre la ingesta de tabaco y el síndrome premenstrual, no fue revelada a los participantes, ya que el tabaco fue sólo uno de los varios factores de exposición evaluados en el cuestionario.

No podemos descartar cierto nivel de clasificación errónea en el diagnóstico de SPM/TDPM ya que este está basado en una puntuación subjetiva. Sin embargo, es poco probable que este sesgo de clasificación errónea modifique la conclusión de este estudio, primero porque la herramienta de detección utilizada para diagnosticar el síndrome premenstrual se validó previamente; aunque no en nuestra población sino que en una muy similar.¹⁵⁹ Segundo, porque si existe clasificación errónea, es probable que este error ocurra independientemente del estado de exposición, ya que los sujetos no conocían la hipótesis del estudio que relacionaban el tabaquismo y el síndrome premenstrual.

Para explorar la dirección y la magnitud del potencial sesgo debido a la clasificación errónea del resultado, volvimos a analizar los datos al introducir la variable "fumar" como dicotómica, primero como fumadora/nunca fumadora y luego como fumadora actual/no fumadora actual. Las odds ratios resultantes fueron para el SPM 1,56 (IC 95%; 1,11-2,20) y 1,49 (IC 95%; 1,05-2,12) respectivamente, y para el TDPM 2,19 (IC 95%; 1,29-3,72) y 2,15 (IC 95%; 1,26-3,66). Estos resultados sugieren que la verdadera asociación entre fumar y SPM puede ser

incluso más fuerte que la que hemos observado, ya que la clasificación errónea no diferencial de una variable dicotómica siempre produce un sesgo hacia el valor nulo, es decir, disminuye el efecto.¹⁶⁰

Algunos de nuestros hallazgos están limitados por el pequeño tamaño de la muestra en algunas categorías de exposición. Esto condujo a estimaciones con amplios intervalos de confianza. Asimismo, la generalización de los hallazgos puede suponer un problema debido al hecho de que el estudio se llevó a cabo entre mujeres con un alto nivel de estudios.

Futuras investigaciones deberían determinar cuánto tiempo lleva eliminar el efecto del tabaco en el SPM y el TDPM después de dejar de fumar. Además, sería de interés determinar si fumar puede tener un efecto intrauterino, lo que aumenta el riesgo de síndrome premenstrual en las mujeres cuyas madres fumaron durante el embarazo. Para cualquier investigación etiológica, es mejor evitar los diseños transversales.

La Organización Mundial de la Salud espera un aumento en el consumo de tabaco entre las mujeres en los países emergentes, que son los más densamente poblados y los que arrojan las tasas de natalidad más altas.⁹² El daño del tabaco es personal, ambiental y transgeneracional. Dado el gran número de mujeres actualmente afectadas por el síndrome y en previsión de una afectación futura, es importante decidir si las autoridades de la salud deben advertir del riesgo que el consumo de tabaco induce en el desarrollo de SPM / TDPM.

Relación con los factores psicológicos y de personalidad

Nuestros hallazgos indican que los altos niveles de estrés psicológico y neuroticismo están fuertemente asociados con el síndrome premenstrual y el síndrome disfórico premenstrual. Si bien el efecto de los altos niveles de neuroticismo es similar en el SPM y el TDPM, el del estrés percibido es considerablemente más fuerte en el TDPM.

Los altos niveles de estilos de afrontamiento también están relacionados con el SPM y el TDPM. A excepción de 4 de los 14 estilos (autoafirmación, aceptación, humor y recurrir a la religión), los casos de síndrome premenstrual y síndrome disfórico premenstrual fueron más susceptibles de presentar altas puntuaciones de afrontamiento que los controles. Carver et al. clasifican las estrategias de afrontamiento en dos patrones: "afrontamiento adaptativo" que incluye el afrontamiento activo, planificación, autoafirmación, aceptación, apoyo emocional e instrumental; y el "afrontamiento disfuncional" que incluye negación, desatención de la

demanda, expresión de sentimientos negativos, abuso de sustancias y autodistracción.¹⁶¹ El resto de los estilos de afrontamiento no se asignaron explícitamente a uno u otro grupo. Nuestro análisis no encontró evidencia de diferencias en el efecto entre estos dos patrones de afrontamiento tanto en SPM como en TDPM.

Nuestros resultados concuerdan con los diversos estudios realizados sobre factores psicológicos y aparición del síndrome premenstrual.^{50,73,82,95-97,162} La gran mayoría de estos estudios utilizaron un diseño de corte transversal y, por lo tanto, no son óptimos para realizar inferencia causal. El efecto observado en nuestro estudio no se puede atribuir al sesgo de confusión ya que se introdujeron varios factores de confusión potenciales en el análisis sin que las estimaciones se modificaran significativamente.

La opinión general más aceptada es que los factores psicológicos interactúan con los cambios fisiológicos del ciclo menstrual y los síntomas para producir angustia. Algunas mujeres responden a estos cambios de ciclo usando un afrontamiento disfuncional. Esta mala adaptación aumenta los síntomas premenstruales que finalmente se etiquetan como síndrome premenstrual.¹⁶³ De hecho, afrontar el síndrome premenstrual puede ser extremadamente difícil debido a los valores, comportamientos y actitudes de la sociedad, generalmente dictadas por los hombres, hacia las mujeres que padecen este síndrome.¹⁶⁴

El síndrome premenstrual es debido a la hipersensibilidad de la mujer a los cambios en la actividad de las hormonas gonadales y el desarrollo de este síndrome posiblemente involucre interacciones complejas de factores hormonales, neuronales y conductuales.^{76,146} Se ha sugerido que el principal factor etiológico de esta hipersensibilidad es una predisposición genéticamente determinada. Más específicamente, la presencia de un polimorfismo en el gen transportador de la serotonina (5-HTTLPR) se ha asociado con un mayor riesgo de síndrome premenstrual.^{73,165} Este factor genético, cuyo papel no fue evaluado en nuestro estudio, podría desempeñar el papel de modificador del efecto en la relación entre los factores psicológicos y el SPM / TDPM. El efecto del estrés y el neuroticismo podría ser diferente dependiendo de si la mujeres tiene este polimorfismo o no.

En nuestro estudio, no podemos descartar la posibilidad de que hubiese clasificación errónea en la determinación de SPM / TDPM ya que el diagnóstico se basa en una puntuación subjetiva de síntomas. Esta determinación, como en cualquier estudio de casos y controles, se

llevó a cabo de forma retrospectiva. Algunos autores han sugerido que la evaluación retrospectiva del síndrome premenstrual podría ser responsable de una sobreestimación de la gravedad de los síntomas, lo que podría conducir a la inclusión de sujetos sin verdadero síndrome premenstrual en el grupo de casos.⁶ Sin embargo, es poco probable que este sesgo de clasificación errónea modifique la conclusión de este estudio pues de existir clasificación errónea, es probable que esta ocurriese independientemente del estado de exposición, ya que los sujetos no conocían la hipótesis del estudio que relacionaba los factores psicológicos y el síndrome premenstrual. Para explorar la dirección y la magnitud del sesgo potencial debido a la clasificación errónea del resultado, volvimos a analizar los datos introduciendo las variables de exposición, el estrés y el neuroticismo como dicotómicas (expuesta / no expuesta). Los odds ratios resultantes fueron para el SPM/estrés percibido: 2,68 (IC 95%; 1,78-4,06), SPM/neuroticismo 3,61 (IC 95%; 2,19-5,94), TDPM/estrés percibido 4,34 (IC 95%; 2,12-8,88) y TDPM/neuroticismo 3,14 (IC 95%; 1,62-6,08). Estos resultados sugieren que la asociación real entre estos factores psicológicos y el SPM puede ser incluso mayor que la que hemos observado, ya que la clasificación errónea no diferencial de una variable dicotómica siempre produce un sesgo hacia el valor nulo, es decir, disminuye su efecto.

Nuestro estudio es un estudio de casos y controles en el que los casos de SPM/ TDPM fueron incidentes. Teóricamente, los niveles de estrés percibido, neuroticismo y afrontamiento se refieren a un periodo que precede el inicio del síndrome. Sin embargo, no es improbable que los síntomas premenstruales, aunque con una intensidad menor, fueran concomitantes a la evaluación de los factores psicológicos. No se puede descartar, pues, un proceso de causalidad inversa, en el cual la presencia de síntomas premenstruales produce estrés y estrategias de afrontamiento inadecuadas. Ello podría explicar el hecho de que altas puntuaciones en ciertas estrategias adaptativas, que se esperaba que redujesen el riesgo de SPM / TDPM, se asociaron finalmente con un aumento importante del riesgo.

Como en cualquier estudio de casos y controles, nuestro estudio puede estar sujeto al sesgo de memoria. Los casos de SPM / TDPM pudieron haber evaluado mejor sus factores psicológicos que los controles. Sin embargo, es poco probable que esto ocurra ya que los participantes no estaban al tanto de la hipótesis del estudio. De hecho, la hipótesis de una relación entre los factores psicológicos y el síndrome premenstrual no se reveló a los participantes, ya que estos factores fueron solo parte de una larga lista de factores de exposición que se evaluaron en el cuestionario.

En resumen, este estudio de casos y controles encontró una fuerte asociación entre los factores psicológicos estrés percibido, neuroticismo y afrontamiento y la aparición de SPM / TDPM. La asociación persistió después del ajuste por varias variables y es poco probable que ésta se deba a un sesgo de clasificación errónea. Aunque desde un punto de vista estricto no puede descartarse un proceso de causalidad inversa, debido a la naturaleza de los factores de exposición explorados, nuestros hallazgos se ven reforzados por el hecho de que están en acuerdo general con estudios anteriores y por la plausibilidad biológica de la relación entre el estrés psicológico y el síndrome premenstrual / síndrome disfórico premenstrual

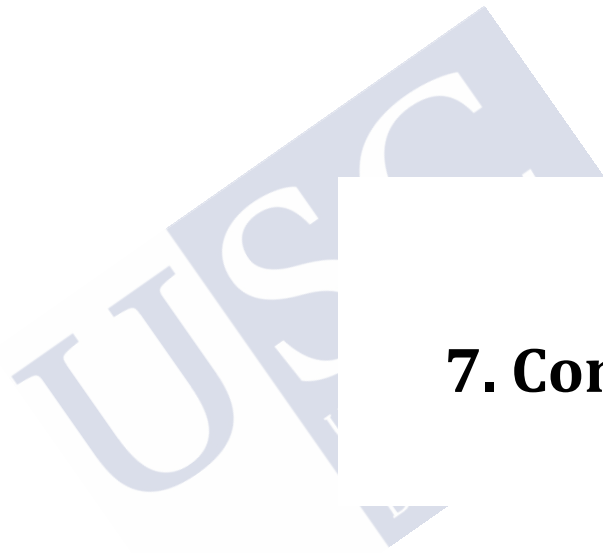
Los futuros estudios sobre etiología del síndrome premenstrual deberán abandonar los diseños transversales tal y como lo sugirieron expertos hace ya una década.¹¹⁹ Este tipo de diseño no permite una inferencia causal adecuada, un hecho que puede hacer que cualquier hallazgo sea engañoso. Los programas de reducción del estrés pueden ser una herramienta efectiva de prevención como recomiendan expertos.¹⁶⁶ Por último, la comunidad de profesionales de la salud debería realizar serios esfuerzos para modificar las actitudes culturales predominantes y superar los prejuicios ligados al género en el diagnóstico y control del síndrome premenstrual.

Podemos afirmar que los 3 grupos de factores de exposición estudiados en este trabajo son, en mayor o menor medida, predictores del desarrollo del SPM/TDPM. Si bien es cierto que la fisiopatología de este síndrome sólo es parcialmente conocida, en todos los factores estudiados encontramos mecanismos fisiopatológicos que podrían explicar la relación existente. Cabe destacar que estos factores son modificables, lo que justifica una óptica de prevención.

Futuras investigaciones deberán centrarse en determinar si existe un umbral de ingesta de alcohol bajo el cual el efecto nocivo sobre el SPM es inexistente. También deberían determinar cuánto tiempo lleva eliminar el efecto del tabaco en el SPM y el TDPM después de dejar de fumar. Además, sería de interés determinar si fumar puede tener un efecto intrauterino, lo que aumenta el riesgo de síndrome premenstrual en las mujeres cuyas madres fumaron durante el embarazo.

Las futuras investigaciones que estudien de manera general la asociación del SPM/TDPM, con factores de exposición deberán minimizar el error de medición en la exposición mediante el uso de cuestionarios validados y evitar los diseños transversales.





7. Conclusiones



1. Mediante metaanálisis, se puso de manifiesto una asociación entre el SPM y el alcohol. Esta asociación fue más pronunciada con consumos más altos de alcohol.
2. Las fumadoras actuales presentan mayor riesgo de desarrollo de SPM. El riesgo de TDPM es aún mayor.
3. Existe una relación entre factores psicológicos y riesgo de SPM/TDPM. En particular:
 - Los niveles medios y altos de estrés percibido aumentan el riesgo de padecer SPM.
 - Los niveles medios y altos de neuroticismo incrementan el riesgo de padecer SPM.
 - El afrontamiento recurriendo al consumo de drogas y el nivel alto de afrontamiento por desatención de la demanda incrementan el riesgo de SPM/TDPM.
 - Los niveles medios y altos del afrontamiento por apoyo instrumental y por autodistracción incrementan el riesgo de SPM/TDPM, existiendo un ligero efecto dosis respuesta.
 - En el afrontamiento por autoinculpación se asocia con un aumento de riesgo de SPM, apreciándose un efecto dosis respuesta.
 - Los niveles medios y altos de estrés percibido aumentan el riesgo de TDPM.
 - Los niveles medios y altos de neuroticismo representan un factor de riesgo de TDPM.



8. Bibliografía



Bibliografía

1. O'Brien PM, Backstrom T, Brown C, et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: The ISPMD Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health*. 2011;14(1):13-21.
2. Rapkin AJ, Akopians AL. Pathophysiology of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Menopause Int*. 2012;18(2):52-59.
3. O'Brien S, Rapkin A, Dennerstein L, Nevatte T. Diagnosis and management of premenstrual disorders. *BMJ*. 2011;342:d2994.
4. Nevatte T, O'Brien PMS, Bäckström T, et al. ISPMD consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health*. 2013;16(4):279-291.
5. Browne TK. Is premenstrual dysphoric disorder really a disorder? *J Bioeth Inq*. 2015;12(2):313-330.
6. Knaapen L, Weisz G. The biomedical standardization of premenstrual syndrome. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci*. 2008;39(1):120-134.
7. Kraemer GR, Kraemer RR. Premenstrual syndrome: Diagnosis and treatment experiences. *J Womens Health*. 1998;7(7):893-907.
8. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Johnson SR, Manson JE. Timing of alcohol use and the incidence of premenstrual syndrome and probable premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009;18(12):1945-1953.

9. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Willett WC, Johnson SR, Manson JE. Adiposity and the development of premenstrual syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(11):1955-1962.
10. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Johnson SR, Manson JE. Cigarette smoking and the development of premenstrual syndrome. *Am J Epidemiol*. 2008;168(8):938-945.
11. Ruiz MT, Verbrugge LM. A two way view of gender bias in medicine. *J Epidemiol Community Health*. 1997;51(2):106-109.
12. Rapkin AJ, Winer SA. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: Quality of life and burden of illness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2009;9(2):157-170.
13. Duenas JL, Lete I, Bermejo R, et al. Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a representative cohort of spanish women of fertile age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;156(1):72-77.
14. Direkvand-Moghadam A, Sayehmiri K, Delpisheh A, Kaikhavandi S. Epidemiology of premenstrual syndrome (PMS)-A systematic review and meta-analysis study. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(2):106-109.
15. Cunningham J, Yonkers KA, O'Brien S, Eriksson E. Update on research and treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2009;17(2):120-137.
16. Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily record of severity of problems (DRSP): Reliability and validity. *Arch Womens Ment Health*. 2006;9(1):41-49.

17. Steiner M, Macdougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. *Arch Womens Ment Health*. 2003;6(3):203-209.
18. Coco AS. Primary dysmenorrhea. *Am Fam Physician*. 1999;60(2):489-496.
19. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: Advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol*. 2006;108(2):428-441.
20. Rees MC, Anderson AB, Demers LM, Turnbull AC. Prostaglandins in menstrual fluid in menorrhagia and dysmenorrhoea. *Br J Obstet Gynaecol*. 1984;91(7):673-680.
21. Imai A, Ichigo S, Matsunami K, Takagi H. Premenstrual syndrome: Management and pathophysiology. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(2):123-128.
22. 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):1131-1136.
23. Brown J, O'Brien PM, Marjoribanks J, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD001396. doi(2):CD001396.
24. Eriksson E, Hedberg MA, Andersch B, Sundblad C. The serotonin reuptake inhibitor paroxetine is superior to the noradrenaline reuptake inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology*. 1995;12(2):167-176.
25. Pearlstein TB, Stone AB, Lund SA, Scheft H, Zlotnick C, Brown WA. Comparison of fluoxetine, bupropion, and placebo in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17(4):261-266.

26. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: A randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(10):932-939.
27. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD006586. doi(2):CD006586.
28. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol*. 2005;106(3):492-501.
29. Wyatt KM, 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;111(6):585-593.
30. Watson NR, Studd JW, Savvas M, Garnett T, Baber RJ. Treatment of severe premenstrual syndrome with oestradiol patches and cyclical oral norethisterone. *Lancet*. 1989;2(8665):730-732.
31. Smith RN, Studd JW, Zamblera D, Holland EF. A randomised comparison over 8 months of 100 micrograms and 200 micrograms twice weekly doses of transdermal oestradiol in the treatment of severe premenstrual syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102(6):475-484.
32. 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 Ed)*. 1986;292(6536):1629-1633.

33. Deeny M, Hawthorn R, McKay Hart D. Low dose danazol in the treatment of the premenstrual syndrome. *Postgrad Med J*. 1991;67(787):450-454.
34. Hahn PM, Van Vugt DA, Reid RL. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of danazol for the treatment of premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 1995;20(2):193-209.
35. O'Brien PM, Abukhalil IE. Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase-only danazol. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(1 Pt 1):18-23.
36. Casper RF, Hearn MT. The effect of hysterectomy and bilateral oophorectomy in women with severe premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(1):105-109.
37. Casson P, Hahn PM, Van Vugt DA, Reid RL. Lasting response to ovariectomy in severe intractable premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(1):99-105.
38. 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(2):444-452.
39. 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):1375-1381.
40. 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.

41. Rocha Filho EA, Lima JC, Pinho Neto JS, Montarroyos U. Essential fatty acids for premenstrual syndrome and their effect on prolactin and total cholesterol levels: A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Reprod Health*. 2011;8:2-4755-8-2.
42. Dante G, Facchinetti F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: A systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2011;32(1):42-51.
43. Lustyk MK, Gerrish WG, Shaver S, Keys SL. Cognitive-behavioral therapy for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: A systematic review. *Arch Womens Ment Health*. 2009;12(2):85-96.
44. Busse JW, Montori VM, Krasnik C, Patelis-Siotis I, Guyatt GH. Psychological intervention for premenstrual syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychother Psychosom*. 2009;78(1):6-15.
45. Hunter MS, Ussher JM, Cariss M, Browne S, Jelley R, Katz M. Medical (fluoxetine) and psychological (cognitive-behavioural therapy) treatment for premenstrual dysphoric disorder: A study of treatment processes. *J Psychosom Res*. 2002;53(3):811-817.
46. Daley A. Exercise and premenstrual symptomatology: A comprehensive review. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009;18(6):895-899.
47. Potter J, Bouyer J, Trussell J, Moreau C. Premenstrual syndrome prevalence and fluctuation over time: Results from a french population-based survey. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009;18(1):31-39.
48. Chuong CJ, Burgos DM. Medical history in women with premenstrual syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 1995;16(1):21-27.

49. Silva CM, Gigante DP, Carret ML, Fassa AG. Population study of premenstrual syndrome. *Rev Saude Publica*. 2006;40(1):47-56.
50. Friedman D, Jaffe A. Influence of life-style on the premenstrual syndrome. analysis of a questionnaire survey. *J Reprod Med*. 1985;30(10):715-719.
51. Adewuya AO, Loto OM, Adewumi TA. Premenstrual dysphoric disorder amongst nigerian university students: Prevalence, comorbid conditions, and correlates. *Arch Womens Ment Health*. 2008;11(1):13-18.
52. Hourani LL, Yuan H, Bray RM. Psychosocial and lifestyle correlates of premenstrual symptoms among military women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2004;13(7):812-821.
53. Deuster PA, Adera T, South-Paul J. Biological, social, and behavioral factors associated with premenstrual syndrome. *Arch Fam Med*. 1999;8(2):122-128.
54. Dennerstein L, Lehert P, Backstrom TC, Heinemann K. Premenstrual symptoms -- severity, duration and typology: An international cross-sectional study. *Menopause Int*. 2009;15(3):120-126.
55. Jahanfar S, Lye MS, Krishnarajah IS. The heritability of premenstrual syndrome. *Twin Res Hum Genet*. 2011;14(5):433-436.
56. Condon JT. The premenstrual syndrome: A twin study. *Br J Psychiatry*. 1993;162:481-486.
57. Dhingra V, Magnay JL, O'Brien PM, Chapman G, Fryer AA, Ismail KM. Serotonin receptor 1A C(-1019)G polymorphism associated with premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol*. 2007;110(4):788-792.

58. Damberg M, Westberg L, Berggard C, et al. Investigation of transcription factor AP-2 beta genotype in women with premenstrual dysphoric disorder. *Neurosci Lett*. 2005;377(1):49-52.
59. Eke AC, Akabuikie JC, Maduekwe K. Predictors of premenstrual syndrome among nigerian university students. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;112(1):63-64.
60. Nisar N, Zehra N, Haider G, Munir AA, Sohoo NA. Frequency, intensity and impact of premenstrual syndrome in medical students. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008;18(8):481-484.
61. Drosdzol A, Nowosielski K, Skrzypulec V, Plinta R. Premenstrual disorders in polish adolescent girls: Prevalence and risk factors. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(9):1216-1221.
62. Balaha MH, Amr MA, Saleh Al Moghannum M, Saab Al Muhaidab N. The phenomenology of premenstrual syndrome in female medical students: A cross sectional study. *Pan Afr Med J*. 2010;5:4.
63. Skrzypulec-Plinta V, Drosdzol A, Nowosielski K, Plinta R. The complexity of premenstrual dysphoric disorder--risk factors in the population of polish women. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:141-7827-8-141.
64. Perkonigg A, Yonkers KA, Pfister H, Lieb R, Wittchen HU. Risk factors for premenstrual dysphoric disorder in a community sample of young women: The role of traumatic events and posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(10):1314-1322.
65. Merikangas KR, Foeldenyi M, Angst J. The zurich study. XIX. patterns of menstrual disturbances in the community: Results of the zurich cohort study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1993;243(1):23-32.

66. Hong JP, Park S, Wang HR, et al. Prevalence, correlates, comorbidities, and suicidal tendencies of premenstrual dysphoric disorder in a nationwide sample of Korean women. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2012;47(12):1937-1945.
67. Issa BA, Yussuf AD, Olatinwo AW, Ighodalo M. Premenstrual dysphoric disorder among medical students of a Nigerian university. *Ann Afr Med.* 2010;9(3):118-122.
68. Breaux C, Hartlage S, Gehlert S. Relationships of premenstrual dysphoric disorder to major depression and anxiety disorders: A re-examination. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2000;21(1):17-24.
69. Roca CA, Schmidt PJ, Rubinow DR. A follow-up study of premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(11):763-766.
70. Fontana AM, Palfai TG. Psychosocial factors in premenstrual dysphoria: Stressors, appraisal, and coping processes. *J Psychosom Res.* 1994;38(6):557-567.
71. Fontana AM, Badawy S. Perceptual and coping processes across the menstrual cycle: An investigation in a premenstrual syndrome clinic and a community sample. *Behav Med.* 1997;22(4):152-159.
72. Sadler C, Smith H, Hammond J, et al. Lifestyle factors, hormonal contraception, and premenstrual symptoms: The United Kingdom Southampton Women's Survey. *J Womens Health (Larchmt).* 2010;19(3):391-396.
73. Gingnell M, Comasco E, Orelund L, Fredrikson M, Sundstrom-Poromaa I. Neuroticism-related personality traits are related to symptom severity in patients with premenstrual dysphoric disorder and to the serotonin transporter gene-linked polymorphism 5-HTTLPR. *Arch Womens Ment Health.* 2010;13(5):417-423.

74. Pilver CE, Desai R, Kasl S, Levy BR. Lifetime discrimination associated with greater likelihood of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20(6):923-931.
75. Pinar G, Colak M, Oksuz E. Premenstrual syndrome in turkish college students and its effects on life quality. *Sex Reprod Healthc*. 2011;2(1):21-27.
76. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Forger NG, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of premenstrual syndrome in a prospective cohort study. *BMC Womens Health*. 2014;14:56-6874-14-56.
77. Chocano-Bedoya PO, Manson JE, Hankinson SE, et al. Intake of selected minerals and risk of premenstrual syndrome. *Am J Epidemiol*. 2013;177(10):1118-1127.
78. Behboudi-Gandevani S, Hariri FZ, Moghaddam-Banaem L. The effect of omega 3 fatty acid supplementation on premenstrual syndrome and health-related quality of life: A randomized clinical trial. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2017:1-7.
79. Koleini S, Valiani M. Comparing the effect of auriculotherapy and vitamin B6 on the symptoms of premenstrual syndrome among the students who lived in the dorm of isfahan university of medical sciences. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2017;22(5):354-358.
80. Chocano-Bedoya PO, Manson JE, Hankinson SE, et al. Dietary B vitamin intake and incident premenstrual syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(5):1080-1086.
81. Masho SW, Adera T, South-Paul J. Obesity as a risk factor for premenstrual syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2005;26(1):33-39.

82. Yamamoto K, Okazaki A, Sakamoto Y, Funatsu M. The relationship between premenstrual symptoms, menstrual pain, irregular menstrual cycles, and psychosocial stress among Japanese college students. *J Physiol Anthropol.* 2009;28(3):129-136.
83. Nowosielski K, Drosdzol A, Skrzypulec V, Plinta R. Sexual satisfaction in females with premenstrual symptoms. *J Sex Med.* 2010;7(11):3589-3597.
84. Warner P, Bancroft J. Factors related to self-reporting of the pre-menstrual syndrome. *Br J Psychiatry.* 1990;157:249-260.
85. Sternfeld B, Swindle R, Chawla A, Long S, Kennedy S. Severity of premenstrual symptoms in a health maintenance organization population. *Obstet Gynecol.* 2002;99(6):1014-1024.
86. Borenstein JE, Dean BB, Endicott J, et al. Health and economic impact of the premenstrual syndrome. *J Reprod Med.* 2003;48(7):515-524.
87. Futterman LA, Rapkin AJ. Diagnosis of premenstrual disorders. *J Reprod Med.* 2006;51(4 Suppl):349-358.
88. Bertone-Johnson ER, Whitcomb BW, Rich-Edwards JW, Hankinson SE, Manson JE. Premenstrual syndrome and subsequent risk of hypertension in a prospective study. *Am J Epidemiol.* 2015;182(12):1000-1009.
89. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2014. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf. Accessed December 11, 2017.

90. Strine TW, Chapman DP, Ahluwalia IB. Menstrual-related problems and psychological distress among women in the United States. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005;14(4):316-323.
91. Gold EB, Bair Y, Block G, Greendale GA, Harlow SD, Johnson S et al. Diet and lifestyle factors associated with premenstrual symptoms in a racially diverse community sample: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Womens Health (Larchmt)*. 2007;16(5):641-656.
92. Samet JM, Yoon S. Gender, women, and the tobacco epidemic. Geneva: World Health Organization; 2010: 1-254.
93. US Department of Health and Human Services. Women and smoking: A report of the Surgeon General. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2001.
94. Sakai H, Kawamura C, Cardenas X, Ohashi K. Premenstrual and menstrual symptomatology in young adult Japanese females who smoke tobacco. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(4):325-330.
95. Gannon L, Luchetta T, Pardie L, Rhodes K. Perimenstrual symptoms: Relationships with chronic stress and selected lifestyle variables. *Behav Med*. 1989;15(4):149-159.
96. Ramcharan S, Love EJ, Fick GH, Goldfien A. The epidemiology of premenstrual symptoms in a population-based sample of 2650 urban women: Attributable risk and risk factors. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(4):377-392.
97. Woods NF, Mitchell ES, Lentz MJ. Social pathways to premenstrual symptoms. *Res Nurs Health*. 1995;18(3):225-237.

98. Swartz MN. Stress and the common cold. *N Engl J Med.* 1991;325(9):654-656.
99. Lahey BB. Public health significance of neuroticism. *Am Psychol.* 2009;64(4):241-256.
100. Connor-Smith JK, Flachsbart C. Relations between personality and coping: A meta-analysis. *J Pers Soc Psychol.* 2007;93(6):1080-1107.
101. Wilsnack SC, Klassen AD, Wilsnack RW. Drinking and reproductive dysfunction among women in a 1981 national survey. *Alcohol Clin Exp Res.* 1984;8(5):451-458.
102. Kiesner J. Affective response to the menstrual cycle as a predictor of self-reported affective response to alcohol and alcohol use. *Arch Womens Ment Health.* 2012;15(6):423-432.
103. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M et al. (2012) The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Health Research Institute Web site. Available at: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Accessed December 11, 2017.
104. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Measure of effect and measures of association. In: *Modern Epidemiology* (3rd ed). Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2008. p.61.
105. Griffin ML, Mello NK, Mendelson JH, Lex BW. Alcohol use across the menstrual cycle among marijuana users. *Alcohol.* 1987;4(6):457-462.
106. Nillni YI, Rohan KJ, Bernstein A, Zvolensky MJ. Premenstrual distress predicts panic-relevant responding to a CO₂ challenge among young adult females. *J Anxiety Disord.* 2010;24(4):416-422.

107. Bryant M, Truesdale KP, Dye L. Modest changes in dietary intake across the menstrual cycle: Implications for food intake research. *Br J Nutr.* 2006;96(5):888-894.
108. Reed SC, Levin FR, Evans SM. Changes in mood, cognitive performance and appetite in the late luteal and follicular phases of the menstrual cycle in women with and without PMDD (premenstrual dysphoric disorder). *Horm Behav.* 2008;54(1):185-193.
109. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Converting among effect sizes. In: Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-Analysis.* Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2009. p 45-49
110. Samet JM, Yoon S. Gender, women, and the tobacco epidemic. Geneva: World Health Organization; 2010: 1-254.
111. Takkouche B, Cadarso-Suarez C, Spiegelman D. Evaluation of old and new tests of heterogeneity in epidemiologic meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 1999;150(2):206-215.
112. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315(7109):629-634.
113. Costa-Bouzas J, Takkouche B, Cadarso-Suarez C, Spiegelman D. HEpiMA: Software for the identification of heterogeneity in meta-analysis. *Comput Methods Programs Biomed.* 2001;64(2):101-107.
114. Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol.* 1993;22(3):512-519.
115. Vilain C. The evaluation and monitoring of public action on tobacco. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1987.

116. Pearce N. Analysis of matched case-control studies. *BMJ* 2016, 352: i969.
117. Greenland S. Basic methods for sensitivity analysis of biases. *Int J Epidemiol.* 1996;25(6):1107-1116.
118. Takkouche B, Regueira C, Gestal-Otero JJ. A cohort study of stress and the common cold. *Epidemiology.* 2001;12(3):345-349.
119. Carver CS, Connor-Smith J. Personality and coping. *Annu Rev Psychol.* 2010;61:679-704.
120. Costa Jr PT, McCrae RR. Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI): Professional manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1992.
121. StataCorp. Stata statistical software: Release 12 . College Station, TX: Stata Corp 2011.
122. Stout AL, Steege JF, Blazer DG, George LK. Comparison of lifetime psychiatric diagnoses in premenstrual syndrome clinic and community samples. *J Nerv Ment Dis.* 1986;174(9):517-522.
123. Rossignol AM, Bonnlander H. Prevalence and severity of the premenstrual syndrome. Effects of foods and beverages that are sweet or high in sugar content. *J Reprod Med.* 1991;36(2):131-136.
124. Caan B, Duncan D, Hiatt R, Lewis J, Chapman J, Armstrong MA. Association between alcoholic and caffeinated beverages and premenstrual syndrome. *J Reprod Med.* 1993;38(8):630-636.

125. Forrester-Knauss C, Zemp Stutz E, Weiss C, Tschudin S. The interrelation between premenstrual syndrome and major depression: Results from a population-based sample. *BMC Public Health*. 2011;11:795-2458-11-795.
126. Cheng SH, Shih CC, Yang YK, Chen KT, Chang YH, Yang YC. Factors associated with premenstrual syndrome - a survey of new female university students. *Kaohsiung J Med Sci*. 2013;29(2):100-105.
127. Ju H, Jones M, Mishra GD. Illicit drug use, early age at first use and risk of premenstrual syndrome: a longitudinal study. *Drug Alcohol Depend*. 2015; 152: 209-17
128. Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Garland FC. The association of behavior and lifestyle factors with menstrual symptoms. *J Womens Health Gend Based Med*. 1999;8(9):1185-1193.
129. Harvey SM, Beckman LJ. Cyclic fluctuation in alcohol consumption among female social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*. 1985;9(5):465-467.
130. Schechter D, Bachmann GA, Vaitukaitis J, Phillips D, Saperstein D. Perimenstrual symptoms: Time course of symptom intensity in relation to endocrinologically defined segments of the menstrual cycle. *Psychosom Med*. 1989;51(2):173-194.
131. McLeod DR, Foster GV, Hoehn-Saric R, Svikis DS, Hipsley PA. Family history of alcoholism in women with generalized anxiety disorder who have premenstrual syndrome: Patient reports of premenstrual alcohol consumption and symptoms of anxiety. *Alcohol Clin Exp Res*. 1994;18(3):664-670.
132. Svikis DS, Miles DR, Haug NA, Perry B, Hoehn-Saric R, McLeod D. Premenstrual symptomatology, alcohol consumption, and family history of alcoholism in women with premenstrual syndrome. *J Stud Alcohol*. 2006;67(6):833-836.

133. Wood C, Larsen L, Williams R. Social and psychological factors in relation to premenstrual tension and menstrual pain. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1979;19(2):111-115.
134. Charette L, Tate DL, Wilson A. Alcohol consumption and menstrual distress in women at higher and lower risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res.* 1990;14(2):152-1
135. Marks JL, Hair CS, Klock SC, Ginsburg BE, Pomerleau CS. Effects of menstrual phase on intake of nicotine, caffeine, and alcohol and nonprescribed drugs in women with late luteal phase dysphoric disorder. *J Subst Abuse.* 1994;6(2):235-243.
136. Wittchen H-, Becker E, Lieb R, Krause P. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med.* 2002;32(1):119-132.
137. Kim SH, Lee JH. Study on Relation between Premenstrual Syndrome (PMS) and Nutritional Intake, Blood Composition of Female College Students. *Korean J Community Nutr.* 2005;10(5):603-614.
138. Tobin MB, Schmidt PJ, Rubinow DR. Reported alcohol use in women with premenstrual syndrome. *Am J Psychiatry.* 1994;151(10):1503-1504.
139. Christensen AP, Oei TP, Callan VJ. The relationship between premenstrual dysphoria and daily ratings dimensions. *J Affect Disord.* 1989;16(2-3):127-132.
140. Mello NK, Mendelson JH, Lex BW. Alcohol use and premenstrual symptoms in social drinkers. *Psychopharmacology (Berl).* 1990;101(4):448-455.
141. Song JE. The relationship between life style, menstrual attitude and premenstrual syndrome in nursing students. *Health Nurs.* 2013;19(2):119-128.

142. Perry BL, Miles D, Burruss K, Svikis DS. Premenstrual symptomatology and alcohol consumption in college women. *J Stud Alcohol*. 2004;65(4):464-468.
143. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283(15):2008-2012.
144. Cohen S, Kessler R, Underwood Gordon L. Strategies for measuring stress in studies of psychiatric and physical disorders. New York: Oxford University Press; 1995: 3-25.
145. Rothman KJ. *Modern Epidemiology*. Boston: Little, Brown and Co;1986. p.39.
146. Halbreich U. The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28 Suppl 3:55-99.
147. Rapkin A. A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28 Suppl 3:39-53.
148. Pakhareno L. Effect of estrogen receptor gene ESR1 polymorphism on development of premenstrual syndrome. *Georgian Med News*. 2014; (235):37-41.
149. Yen JY, Tu HP, Chen CS, Yen CF, Long CY, Ko CH. The effect of serotonin 1A receptor polymorphism on the cognitive function of premenstrual dysphoric disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;264(8):729-39.
150. Berlin JA. Invited commentary: Benefits of heterogeneity in meta-analysis of data from epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*. 1995;142(4):383-387.
151. Higgins JP. Commentary: Heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified. *Int J Epidemiol*. 2008;37(5):1158-1160.

152. . Duskova M, Simunkova K, Hill M, et al. Chronic cigarette smoking alters circulating sex hormones and neuroactive steroids in premenopausal women. *Physiol Res*. 2012;61(1):97-111.
153. Rendu F, Peoc'h K, Berlin I, Thomas D, Launay JM. Smoking related diseases: The central role of monoamine oxidase. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(1):136-147.
154. Latthe P, Mignini L, Gray R, Hills R, Khan K. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: Systematic review. *BMJ*. 2006;332(7544):749-755.
155. Ylikorkala O, Puolakka J, Kauppila A. Serum gonadotrophins, prolactin and ovarian steroids in primary dysmenorrhoea. *Br J Obstet Gynaecol*. 1979;86(8):648-653.
156. Schisterman EF, Cole SR, Platt RW. Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies. *Epidemiology*. 2009;20(4):488-495.
157. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: Nicotine addiction: A report of the surgeon general (DHHS publication no. CDC 88-8406). Washington, DC: US Government Printing Office. 1988;14.
158. Patrick DL, Cheadle A, Thompson DC, Diehr P, Koepsell T, Kinne S. The validity of self-reported smoking: A review and meta-analysis. *Am J Public Health*. 1994;84(7):1086-1093.
159. Karaoulanis S SA. The validation of premenstrual symptoms screening tool (PSST) in the Greek population: Preliminary results. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25 (2):S401.
160. Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*. (2nd ed). Philadelphia: Lippincott-Raven;1998:130.

161. Carver CS. You want to measure coping but your protocol's too long: Consider the brief COPE. *Int J Behav Med.* 1997;4(1):92-100.
162. Freeman EW, Rickels K, Schweizer E, Ting T. Relationships between age and symptom severity among women seeking medical treatment for premenstrual symptoms. *Psychol Med.* 1995;25(2):309-315.
163. Craner JR, Sigmon ST, Martinson AA. Self-focused attention in response to laboratory stressors among women with premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health.* 2015;18(4):595-606.
164. Hoga LAK, Vulcano MA, Miranda CM, Manganiello A. Male behavior in front of women with premenstrual syndrome: Narratives of women. *Acta Paul Enferm.* 2010;23(3):372-378.
165. Praschak-Rieder N, Willeit M, Winkler D, et al. Role of family history and 5-HTTLPR polymorphism in female seasonal affective disorder patients with and without premenstrual dysphoric disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2002;12(2):129-134.
166. Gollenberg AL, Hediger ML, Mumford SL, et al. Perceived stress and severity of perimenstrual symptoms: The BioCycle study. *J Womens Health.* 2010;19(5):959-967.



Anexo I: Cuestionario del estudio de casos y controles



ESTUDIO DE LOS FACTORES DE RIESGO DE LA DISMENORREA

INSTRUCCIONES
 1. En las preguntas abiertas ponga un dígito en cada casilla.
 2. En las preguntas múltiples lea el círculo sin salirse de él.
 Correcto: ● Incorrecto: ✘

PACIENTE				teléfono			
fecha nacimiento	edad menarquia	peso (Kg)	talla (cm)				
no tiene primarios	medica superiores	profesión					
estudios	0 1 2 >2	0 1 2 >2					
embarazos	0 1 2 >2	abortos	0 1 2 >2				
(para las no embarazadas)	afora ante nunca	<3 más	3-12 más	12-2 años	>2 años		
toma anovulatorios	0 1 2 >2	desde	0 1 2 >2				
¿es portadora de DU?	0 1 2 >2	desde	0 1 2 >2				

SÍNTOMAS	mucho				bastante				poca				nada			
¿qué regularidad tienen sus menstruaciones?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
¿tuvo regularmente en sus 3 últimas menstruaciones?	si	no			si	no			si	no			si	no		
¿el dolor de sus menstruaciones varió después de quedar embarazada?	mucho menor	menor	igual	mayor	mucho mayor											
¿...después de tomar anovulatorios?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
¿durante los días previos y durante la regla tiene estos síntomas?																
los 5 días antes de la regla...	en la última regla				habitualmente											
...se siente irritable, enfadada	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...tensa, con ansiedad	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...triste, emotiva	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...deprimida, hundida	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...menos interés en actividades domésticas, laborales o sociales	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...dificultad para concentrarse	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...se siente cansada o apática	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...come más, tiene antojos	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...duerme menos de lo normal	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...suele dormir más de lo normal	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...se siente abrumada, sin control	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
¿tuvo 1 ó más de los siguientes síntomas: pechos sensibles, dolor de cabeza o muscular, vientre hinchado o sintió como si ganara peso?																
0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0
¿algún problema anterior interfirió en su rendimiento laboral?																
0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0
...en su relación con sus compañeros?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...en su relación con sus familiares?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...en su vida social?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...en las tareas de su hogar?	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
desde el 1º día de la regla...	en la última regla				habitualmente											
...tiene rotaciones abdominales	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...tiene dolor intermitente	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...se acumula en cama con algo caliente en el vientre	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...tiene más dolencias las zonas lumbar/abdominal	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...tiene dolor de espalda	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...tiene náuseas	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
durante la regla...	en la última regla				habitualmente											
...tiene dolor sordo, no intenso	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...toma aspirina para el dolor	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...toma otro medicamento	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...se siente débil o mareada	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...tiene diarrea	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
...tiene estreñimiento	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3

COMORBILIDADES	¿ha sido diagnosticada de alguna de las siguientes enfermedades? Si fue así ¿a qué edad comenzó? (puede haber más de una opción)			
ovario poliquístico	si/no	si/no	si/no	si/no
endometriosis	si/no	si/no	si/no	si/no

MEDICAMENTOS	¿durante los últimos 3 meses ha tomado al menos 3 veces por semana algún medicamento? (incluidos complejos vitamínicos)			
	si/no	si/no	si/no	si/no

CONSUMO DE TABACO	¿ha fumado de manera regular (al menos 1 cigarrillo, puro o pipa al día) durante más de 6 meses?				no	si
rubio	con filtro	sin filtro	edad la 1ª vez	edad última vez	nº	al día
negro	0	1	2	3	4	>4
puros/pipas	0	1	2	3	4	>4
nº personas que fuman en casa	0	1	2	3	4	>4
¿cuántas horas pasa a la semana en lugares en los que la gente fuma?	<1	1-2	3-4	5-6	7-8	>8

EJERCICIO FÍSICO	su actividad física comparando con otras personas de su misma edad es...				
¿cuántos minutos dedica al día a caminar o ir en bicicleta al trabajo o de compras?	<5	6-15	16-30	31-45	>45
en su tiempo libre...	si/no	si/no	si/no	si/no	si/no
...pasea en bicicleta	0	1	2	3	4
...practica un deporte	0	1	2	3	4
...ve la televisión	0	1	2	3	4
...pasea caminando	0	1	2	3	4
...suele hacer algo que le haga sudar	0	1	2	3	4
si suele practicar algunos deportes o ir al gimnasio, indique la intensidad que requieren y el tiempo que les dedica:					
intensidad (1º deporte)	pequeña	media	grande		
intensidad (2º deporte)	pequeña	media	grande		
nº horas semanales que dedica a 1º deporte	0	1	2	3	4
nº meses al año que dedica a 2º deporte	0	1	2	3	4

APOYO SOCIAL		n° de personas con las que puede contar										A: muy satisfecho B: bastante satisfecho C: poco satisfecho D: un poco insatisfecho E: bastante insatisfecho F: muy insatisfecho					
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	>8	A	B	C	D	E	F
¿Con cuántas personas puede contar para en ayudarle en las situaciones siguientes? Además, indique el grado de satisfacción del apoyo recibido																	
contar realmente con alguien para distraerse cuando se siente agobiado		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
contar para ayudarse a sentirse más relajado cuando está bajo tensión		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
alguien que le acepte totalmente, con sus mejores y peores cualidades		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
contar con alguien para cuidarle, a pesar de todo lo que le suceda		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
alguien que le ayude a encontrarse mejor cuando se siente realmente deprimido		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
alguien que le consuele cuando está muy disgustado		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SUEÑO	<=5	7	8	9	>9
¿cuántas horas acostumbra a dormir por la noche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿en qué grado está satisfecho con la calidad de su sueño?	nada <input type="checkbox"/>	poco <input type="checkbox"/>	regular <input type="checkbox"/>	bastante <input type="checkbox"/>	mucho <input type="checkbox"/>
¿cuántos minutos suele dormir de siesta?	0 <input type="checkbox"/>	1-15 <input type="checkbox"/>	16-30 <input type="checkbox"/>	31-45 <input type="checkbox"/>	>45 <input type="checkbox"/>

ACTIVIDAD DIARIA	1	2	3	4	5
Instrucciones: 1. Conteste a las siguientes preguntas de acuerdo con sus preferencias y no según las directrices que le pueda imponer su trabajo o su horario escolar. 2. Para cada pregunta piense en lo que hace la mayoría de las personas. 3. Piense en su sueño nocturno y no en sus posibles períodos de sueño durante el día. ¿Suponiendo que fuese totalmente libre para elegir y comparando con la mayoría de la gente, cuándo preferiría hacer las siguientes actividades?					
	1: mucho más temprano que la mayoría de la gente	2: un poco más temprano...	3: igual...	4: un poco más tarde...	5: mucho más tarde que la mayoría de la gente
¿cuándo preferiría...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...levantarse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...acostarse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...hacer un examen importante de 3 horas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...levantarse si tuviera 8 horas de trabajo por hacer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...levantarse si tuviera un día libre y nada que hacer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...hacer un trabajo mental que requiera gran concentración?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...hacer alguna actividad social en un día libre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...desayunar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...comer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...empezar a trabajar cada día?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...hacer ejercicio o deporte fuerte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...hacer una entrevista importante en la que necesitara estar en su mejor momento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CARÁCTER	Grado de acuerdo: A: en desacuerdo total B: bastante en desacuerdo C: neutral D: bastante de acuerdo E: totalmente de acuerdo				
	A	B	C	D	E
¿En qué medida está de acuerdo con las siguientes frases?					
no soy una persona que se preocupe mucho	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
con frecuencia me irrita la forma en que me trata la gente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
rara vez me siento solo o triste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
al tratar con los demás siempre temo hacer una patochada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
rara vez me excedo en algo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
suelo sentirme indefenso y quiero que otro resuelva mis problemas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
me asusto con facilidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
soy una persona apadible	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a veces me parece que no valgo absolutamente para nada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
rara vez me siento cohibido cuando estoy con gente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
me cuesta resistirme a mis deseos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
creo que soy capaz de enfrentarme a mis problemas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SUCESOS ESTRESANTES	nunca	a veces	a menudo	muy a menudo
Indique qué hace y qué siente ante ellos				
me oriento hacia el trabajo o a otras actividades para distraer mi mente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
concentro mis esfuerzos en hacer algo sobre la situación en la que estoy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
me digo a mí mismo lo que "esto no es real"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
utilizo el alcohol u otras drogas para sentirme mejor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
intento obtener el apoyo emocional de los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
me doy por vencido a la hora de lidiar con ello	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
tomo medidas para hacer que la situación sea mejor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
me niego a creer lo que ha sucedido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
medigo un minuto cosas para dejar que los sentimientos desagradables se escapen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
busco ayuda y consejo de los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
consumo alcohol u otras drogas para que me ayuden a ir tirando	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
intento verlo desde otro ángulo para hacer que las cosas parezcan más positivas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
me atico a mí mismo/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
intento elaborar una estrategia sobre qué hacer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
intento conseguir el apoyo y la comprensión de alguien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
renuncio a hacerle frente a la situación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
busco algo bueno en lo que ha sucedido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
hago bromas sobre ello	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
hago algo para pensar menos en eso, como ir al cine, ver la TV, leer, dormir...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
acepto la realidad de que eso haya sucedido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
expreso mis sentimientos negativos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
intento buscar apoyo en la religión o en mis creencias espirituales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
intento que otras personas me ayuden o me aconsejen sobre qué hacer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
aprendo a vivir con ello	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
pienso mucho en cuáles son los pasos a seguir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
me culpo a mí mismo/a por las cosas que suceden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
rezo o medito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
bromeo sobre la situación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ESTRÉS PERCIBIDO	nada	algo	regular	bastante	mucho
durante los últimos 3 meses globalmente Vd. diría que se ha sentido identificado con las frases siguientes:					
incapaz de controlar cosas importantes en su vida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sin confianza para manejar sus problemas personales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
que las cosas no le van bien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
con tantos problemas que se sintió sobrepasado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ESTADO DE ANIMO	nada	algo	bastante	mucho
en el último año...				
...Vd. diría que se sintió triste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... desanimado ante el futuro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... fracasado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... no disfrutó de las cosas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... con baja autoestima	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... con autocrítica negativa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... a menudo pensó en el suicidio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS EN EL ÚLTIMO AÑO

INSTRUCCIONES
 1. Las preguntas se refieren a la media de consumo durante el último año.
 2. En las preguntas de múltiple opción marque el círculo sin salirse de él.
 Correcto: ● Incorrecto: ✘

		nunca o casi nunca	1-3mes	1sem.	2-4sem.	5-6sem.	1da	2-3da	>3da
Bebidas (unidad: vaso o botellín)									
refrescos de cola con cafeína y azúcar (cola-ola, pepsi...)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...idem sin azúcar (cola-ola, ...)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
refrescos sin cafeína con azúcar (cola-ola, las, tónicas...)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
refrescos sin cafeína ni azúcar (pa-ola, fanta, ...)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
refrescos energéticos con cafeína y azúcar (red bull, burn...)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
refrescos energéticos sin cafeína (aquarius, gatorade...)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
zumos de naranja o cítricos exprimidos (naranja o envasados)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
zumos de naranja o cítricos a partir de concentrado (envasados)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
otros zumos recién hechos		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
bebidas de chocolate (cacaolat, cola-oca, nequik...)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
té, bebidas de té (natura, 1pton...)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
café (no descafeinado), soluble o de cafetera (con o sin leche)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
agua <input type="text"/> vasos al día									
cerveza <input type="text"/> botellín <input type="text"/> al día									
vino tinto <input type="text"/> copas o vasos <input type="text"/> al día									
vino blanco <input type="text"/> copas o vasos <input type="text"/>									
licores (solo o incluyendo los combinados con refrescos) <input type="text"/> copas o vasos <input type="text"/>									
Aceites									
veces de uso de aceite de oliva para aliñar		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
veces de uso de otro aceite distinto del de oliva para aliñar		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
raciones de alimentos fritos en aceite de oliva		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
raciones de alimentos fritos en otro aceite distinto del de oliva		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Carnes y Pescados									
carne de cerdo (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
becon/panceta (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
carne de ternera (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
hígado (ternera o cerdo) (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
carne de pollo (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
hamburguesa (unidad)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
jamón/como (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
otros embutidos (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
atún o bonito (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
bacalao (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
salmón (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
sardinas, boquerones (2 ó 3)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
anchovas, arenques (2 ó 3)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
anguilas/anguilas (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
jurel (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
caballa (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
otros pescados (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
mejillones, almejas (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
crustáceos (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
pulpo (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vegetales									
zanahorias (1 unidad)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
remo-lachas (1 unidad)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
cebolla (media)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
berenjena (media)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
calabacín/calabaza (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
espárragos (1 unidad)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
espinacas, acelgas (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
puerros (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
tomate (uno) o salsa idem (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
lechuga, escarola (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
pimientos (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
col, grelos, repollo (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
judías, guisantes (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
patatas (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Frutas (no en zumo)									
aguacate (1 porción)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
naranja o pomelo (1 unidad), mandarina (2 unidades)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
manzana, pera (unidad)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
plátano (unidad)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
melocotón (1 unidad), albaricoque, durazno (2 unidades), cereza (taza)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
fresas (taza)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
kiwi (unidad)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
melón/sandía (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
píafa (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
acelunas verdes (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cereales									
pan blanco (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
pan integral (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
cereales desayuno (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
pastas, arroz (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
lentejas, habas (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
pizzas (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
croissants, donuts (unidad)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
sopa o consomé (plato)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lácteos y Chocolates									
leche (1 vaso) <input type="checkbox"/> entera <input type="checkbox"/> semi <input type="checkbox"/> desnatada		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
leche enriquecida con w3 (vaso)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
yogures sólidos o líquidos (pan o atreza)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
mantequilla, margarina (porción)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
queso azul (porción)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
queso blanco o fresco (porción)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
otros quesos (porción)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
chocolate o bombones (3 ó 4 ó 1 taza)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Otros									
champñones, setas (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
frutos secos (1 bolsa)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
mayonesa industrial (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huevos (2) (no en tortilla de patatas)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
tortilla de patatas (ración)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>





Anexo II: Artículo de la relación entre
consumo de alcohol y síndrome





Open Access

Research

BMJ Open Premenstrual syndrome and alcohol consumption: a systematic review and meta-analysis

María del Mar Fernández,^{1,2} Jurgita Saulyte,^{1,2} Hazel M Inskip,^{3,4} Bahi Takkouche^{1,2}

To cite: Fernández MdM, Saulyte J, Inskip HM, *et al*. Premenstrual syndrome and alcohol consumption: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018;**8**:e019490. doi:10.1136/bmjopen-2017-019490

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019490>).

Received 5 September 2017
Revised 13 December 2017
Accepted 9 February 2018



¹Department of Preventive Medicine, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBER-ESP), Madrid, Spain

³MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton, UK

⁴NIHR Southampton Biomedical Research Centre, University of Southampton and University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, UK

Correspondence to
Dr Bahi Takkouche;
bahi.takkouche@usc.es

ABSTRACT

Objective Premenstrual syndrome (PMS) is a very common disorder worldwide which carries an important economic burden. We conducted a systematic review and a meta-analysis to assess the role of alcohol in the occurrence of PMS.

Methods We searched MEDLINE, EMBASE, the five regional bibliographic databases of the WHO, the Proceedings database and the Open Access Thesis and Dissertations (OATD) from inception to May 2017. We also reviewed the references of every article retrieved and established personal contact with researchers to trace further publications or reports. We did not include any language limitations. Studies were included if: (1) they presented original data from cohort, case-control or cross-sectional studies, (2) PMS was clearly defined as the outcome of interest, (3) one of the exposure factors was alcohol consumption, (4) they provided estimates of odds ratios, relative risks, or any other effect measure and their confidence intervals, or enough data to calculate them.

Results We identified 39 studies of which 19 were eligible. Intake of alcohol was associated with a moderate increase in the risk of PMS (OR=1.45, 95% CI: 1.17 to 1.79). Heavy drinking yielded a larger increase in the risk than any drinking (OR=1.79, 95% CI: 1.39 to 2.32).

Discussion Our results suggest that alcohol intake presents a moderate association with PMS risk. Future studies should avoid cross-sectional designs and focus on determining whether there is a threshold of alcohol intake under which the harmful effect on PMS is non-existent.

INTRODUCTION

Premenstrual syndrome (PMS) consists of a series of recurrent physical and emotional symptoms, including mood swings, tender breasts, food craving, fatigue, irritability and depression, during the luteal phase of the menstrual cycle.^{1,2} The severity of the syndrome varies from woman to woman and is related to the type and intensity of the symptoms.^{1,3} While in the United States, the prevalence of the syndrome varies between 20% and 40% for cases of moderate severity and between 3% and 8% for severe cases,² a recent prevalence meta-analysis shows that the worldwide prevalence sways between 10% and 98%.⁴

Strengths and limitations of this study

- This is the first meta-analysis carried out on the relation between alcohol consumption and risk of premenstrual syndrome (PMS), a highly prevalent condition worldwide.
- Exhaustive search of studies was carried out in several bibliographic databases, and unpublished studies were included.
- Intensive sensitivity analyses were performed to assess potential for publication bias and confounding.
- In our subgroup analyses, we were unable to identify any factors that accounted for study heterogeneity.
- In some studies included in this meta-analysis, the assessment of alcohol intake was probably concomitant to the assessment of PMS. A reverse causation process, in which PMS-affected women use alcohol to mitigate the effect of the syndrome, is then plausible.

The economic burden of the syndrome is far from being negligible. For a week every month women affected by this syndrome suffer distress and impairment in interpersonal or workplace functioning. This can lead to at least 2 days per month of absenteeism at work and an increase in medical appointments.^{2,5} In the US, the cost of the syndrome reaches \$5000 per case per year.² Each affected woman experiences a total of 3000 days with disabling symptoms during her reproductive life.² The large majority of cases are not diagnosed, either because affected women do not seek medical help or because physicians have difficulties in establishing a firm diagnosis.⁶ Furthermore, premenstrual syndrome was recently found to be a risk factor for hypertension increasing its incidence by 40%.⁷

The WHO warned recently against the increasing alcohol consumption among women related to economic development and changing gender roles, and emphasised the fact that women may be more vulnerable to alcohol-related harm than men.⁸ Several studies have identified an increased burden of PMS among women who consume

Open Access



alcohol.⁹⁻¹¹ However, it is not clear whether this increase in the risk of PMS is due to alcohol consumption or whether alcohol is consumed in an attempt to mitigate the symptoms of the syndrome.¹² Other studies found that the relation between alcohol and PMS was weak or even non-existent.¹²⁻¹⁴ Furthermore, assessing the role of alcohol in prospective studies is not straightforward. Indeed, it is not feasible to relate alcohol intake to the first occurrence of PMS in the life of a woman, as the first bout of the disease appears at an early age, probably before any alcohol is consumed. Prospective studies aim at determining the role of regular alcohol intake in the occurrence of the *next* episode of the disease, not the *first* one.

We are not aware of the existence of any meta-analysis on the topic. We therefore conducted a systematic review of the literature and a meta-analysis to assess the role of alcohol in the occurrence of PMS.

Sources

To identify all potentially eligible studies, we searched MEDLINE, EMBASE, the five regional bibliographic databases of the WHO (AIM, LILACS, IMEMR, IMSEAR, WPRIM), the Conference Proceedings Citation Index, the Open Access Thesis and Dissertations (OATD), from inception to May 2017.

For Medline, we used the following algorithm both in Medical Subject Heading and in free text words: ('premenstrual syndrome' (MeSH Terms) OR 'premenstrual syndrome' (All Fields)) AND ('ethanol' (MeSH Terms) OR 'ethanol' (All Fields) OR 'alcohol' (All Fields)). An example of this search is given in (online supplementary 1). Similar strategies were used for the other databases.

We also reviewed the references of every article retrieved. Furthermore, we established personal contact with researchers to trace further publications or reports. We did not include any language limitations. All searches were carried out independently by two researchers and results were merged.

Study selection

Studies were included if: (1) they presented original data from cohort, case-control or cross-sectional studies, (2) PMS or its more severe form, Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD), were clearly defined as the outcome of interest, (3) one of the exposure factors was alcohol consumption, (4) they provided estimates of (OR), rate ratios (RR), or prevalence odds ratios and their confidence intervals, or enough data to calculate them.

If data on the same population were duplicated in more than one publication, the most recent study was included in the analysis.

We developed a standard data-recording form in which we recorded authors, year of publication, study location, study design, sample size, outcome, outcome measurement details, effect estimator (OR, RR, other), effect estimate, 95% CIs, and adjustment, restriction or matching factors used.

When further clarification was necessary, we attempted to contact the authors.¹⁴⁻¹⁶

Quality assessment

Study quality was assessed using a five-point binary scale specifically developed for this study. The scale is based on the Newcastle-Ottawa scale with modifications in view of standard guidelines and our own judgement.¹⁷ The Newcastle-Ottawa scale is a scoring system that assesses every aspect of an observational epidemiologic study from a methodological point of view. For this meta-analysis, we tried to use those elements that were common to all epidemiological designs and thus shortened the scale considerably. We used the following criteria labelled as '1' or '0': (1) Measurement of alcohol intake: through standard or validated questionnaire which includes quantity and/or frequency: 1, else (simple question, no data on frequency or quantity) or not explained: 0; (2) PMS diagnosis: through standard or validated questionnaire: 1, else or not explained: 0; (3) Confounding assessment: results adjusted at least for age and smoking, either in the design phase or in the analysis: 1, else: 0; (4) Participation: participation exceeded 80% of the people initially approached: 1, else or data not provided: 0; (5) Target population: target population clearly defined: 1, based on convenience sampling of subjects such as patients of a single consultation or volunteers or not explained: 0

Throughout this assessment, when the information on a specific item was not provided by the authors, we graded this item as '0'. We carried out a pooled analysis on those studies that fulfilled at least three criteria and compared with those that fulfilled fewer than 3. Furthermore, we did not grade cross-sectional studies differently from the case-controls studies in spite of their evident high potential for bias. Our aim was to evaluate design and analysis features that are common to both types of studies. The influence of the design on the pooled estimate was assessed separately from the quality.

Abstracts' review, data extraction and quality scoring were performed independently by two reviewers (J.S and M.F.) and the results were merged by consensus. The complete results for quality scoring are available in (online supplementary 2).

Data synthesis and analysis

We weighted the study-specific log odds ratios or other ratio measures for case control and cross-sectional studies by the inverse of their variance to compute a pooled estimate. In our search we could not find any cohort studies. For each study, we used the estimate of the effect measure that was adjusted for the largest number of confounders. We present both fixed-effects and random-effects pooled estimates but use the latter when heterogeneity was present. Odds ratios were assumed to be unbiased estimates of the incidence rate ratio.¹⁸

We calculated odds ratios for any intake of alcohol and for high intake, following the classification given by each individual study. The estimates of studies which failed to



provide data for different levels of alcohol intake but, instead, assessed alcohol consumption on a yes/no basis, were included in the 'any intake' group.

As no interpretable OR can be computed from them, we excluded those studies the results of which were presented as correlation coefficients between alcohol intake and PMS score.^{19,20} When results were presented as standardised differences in means of alcohol intake between cases of PMS and controls,^{21,22} they were transformed into odds ratios estimates of exposure on a dichotomous scale (drinkers versus non drinkers).²³ As drinking patterns vary widely between countries, we calculated the content in ethanol of an average drink using data on consumption of beer, wine and spirits, specific to each country and used different sources to define low, moderate and heavy drinking.^{8,12} We considered a consumption of less than 10g/day of ethanol as low intake, a consumption between 10g/day and the content in ethanol of 1 average drink/day as moderate intake, and a consumption equal or higher than the content in ethanol of 1 average drink/day as heavy intake. To compute an estimate for the category 'any drinking', we pooled the odds ratios obtained in the three categories (low, moderate and heavy intake).

We used the DerSimonian and Laird Q test to check for heterogeneity. To quantify this heterogeneity we calculated the proportion of the total variance due to between-study variance (I² statistic).²⁴ Large values (>0.75) indicate large amount of heterogeneity, values between 0.4 and 0.75 suggest a moderate amount while small values (<0.4) indicate low heterogeneity. We later explored the origin of heterogeneity by restricting the analysis to subgroups of studies defined by study characteristics such as study design, adjustment, origin and quality score. All secondary analyses were planned a priori.

We assessed publication bias, first visually, using funnel plots and then, more formally, using the test proposed by Egger *et al.*²⁵ We also used the trim-and-fill method to correct for potential publication bias. All analyses were performed with the software HEPiMA version 2.1.3²⁶ and STATA version 12. The transformation of standardised mean differences into odds ratios was performed with the software Comprehensive Meta-Analysis (Englewood, New Jersey, USA).

RESULTS

We identified 19 studies of 8 different countries that met our inclusion criteria.^{9-15,21,22,27-36}

The large majority of the articles retrieved initially were excluded because they did not provide any effect measure. More specifically, we discarded 20 studies (figure 1) for the following reasons: four did not assess PMS cases,^{16,37-39} two lacked any control group,^{40,41} five did not present data on alcohol consumption,⁴²⁻⁴⁵ and one of them did not present a CI,⁴⁶ the full text of one could not be traced,⁴⁷ one was a duplicate publication,⁴⁸ six presented insufficient data to calculate effect measures

estimates,^{19,20,49-52} and one assessed PMS as a risk factor for alcoholism.⁵³

For further information we contacted the authors of articles for which the details of the data were not sufficient for effect measures to be computed. We obtained collaboration from three authors.¹⁴⁻¹⁶ The study by Kiesner *et al* was finally excluded as its outcome was 'change in PMS score' rather than occurrence of PMS.¹⁶ Table 1 and figures 2 and 3 present the studies that were finally included in our meta-analysis.

Tables 2 and 3 show that, globally, heterogeneity was substantial overall, and similarly high after stratification by design, quality features, including adjustment for confounders. No individual study seemed to represent an influential point that increased heterogeneity dramatically. We focused on the random effects analyses and presented the fixed effects results for comparison purposes only.

Intake of alcohol was associated with a moderate increase of the risk of PMS (OR=1.45, 95% CI: 1.17 to 1.79), while heavy drinking yielded a larger increase in the risk than any drinking (OR=1.79, 95% CI: 1.39 to 2.32). Heavy drinking was associated with a higher risk than any drinking in all subgroup estimates. The pooled estimate of case-control studies was higher than that of cross-sectional studies both for any drinking and heavy drinking. When we restricted our analysis to those studies that presented OR estimates, that is, when we excluded studies that computed standardised mean differences, the pooled estimates were higher: pooled OR=1.51; 95% CI 1.22 to 1.88 for any drinking and 1.90; 95% CI 1.45 to 2.49 for heavy drinking.

The pooled estimate of studies with high quality scores was lower than that from low quality studies.

Except for the criteria 'validated diagnosis' and the criteria 'high response rate' in the any drinking group for which the estimates were similar, when we considered the quality criteria individually instead of just as a global quality score, as recommended by the MOOSE guidelines,⁵⁴ the studies that fulfilled the criteria yielded lower pooled estimates than studies which did not.

About two-thirds of the studies included in this meta-analysis were carried out in US populations. The estimates from American studies were higher than those from other countries, both in the any drinking group and the heavy drinking group.

Publication bias

The funnel plot (figure 4) for the any drinking group did not suggest asymmetry, a result confirmed by a p-value of the Egger's test of 0.85. However, the trim-and-fill procedure indicated two potentially missing studies though the corrected random effects pooled OR, OR=1.31 (95% CI 1.08 to 1.61), was very close to the OR we obtained. Again, the funnel plot for heavy drinking did not suggest any publication bias (p-value Egger's test=0.61) and the trim-and-fill method indicated two potentially missing studies and a corrected pooled estimate that was very similar to

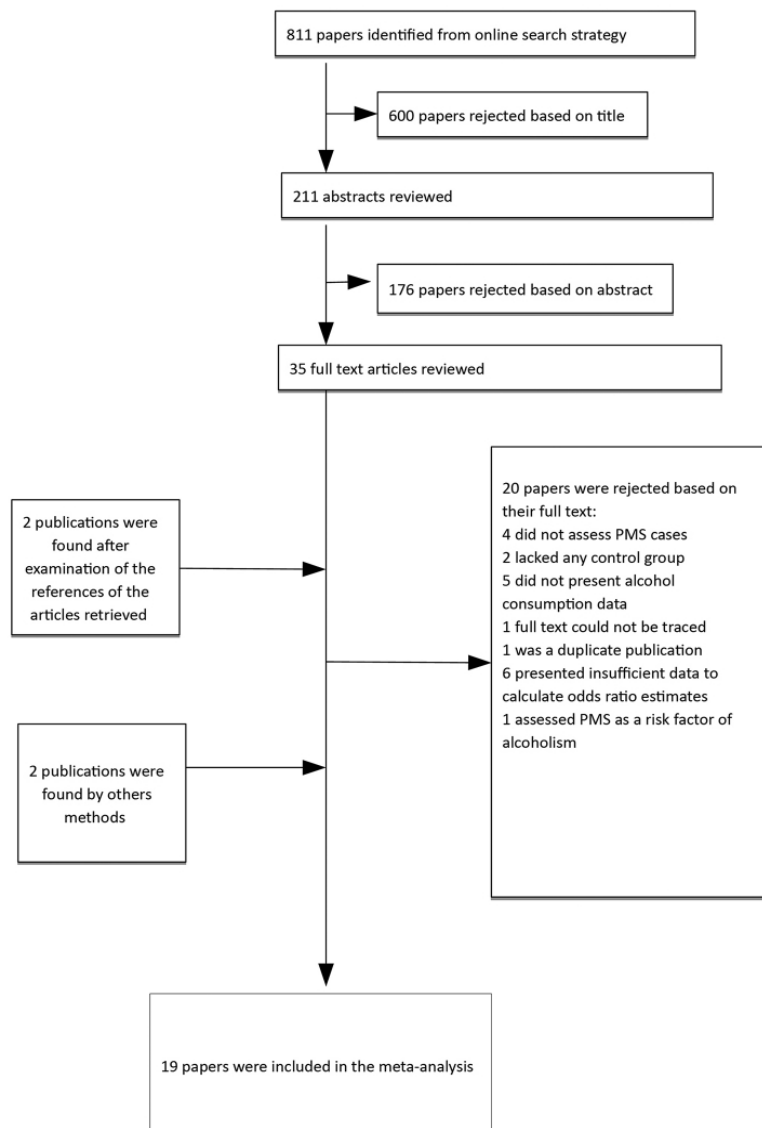


Figure 1 Flow diagram for study selection.

that obtained before correction (random effects pooled OR=1.68; 95% CI: 1.30 to 2.16).

Sensitivity analysis

To further evaluate the possibility that our results could be due to publication bias, we assumed that cross-sectional studies represent the design for which publication is least likely if the results were null. We recalculated our pooled estimates under the following extreme assumptions: (1) published cross-sectional studies are only half of the studies of alcohol drinking and PMS ever conducted, (2) all unpublished studies found an OR of 1, (3) the unpublished studies found the same prevalence of PMS as the

average of the published studies. Under these extreme assumptions, the random effects pooled estimates still showed a significant increase in risk: OR=1.21 (95%CI 1.06 to 1.39) for any alcohol drinking and OR=1.39 (95% CI 1.15 to 1.69) for heavy drinking.

DISCUSSION

The results of our systematic review and meta-analysis suggest that alcohol drinking is associated with a moderate increase in the risk of PMS. This increase is more pronounced for heavy drinking, which favours a



Open Access

Table 1 OR and 95% CIs of premenstrual syndrome and alcohol drinking

Source	Design	Country	Population	Any drinking	Light drinking	Moderate drinking	Heavy drinking	Study size or #cases / #controls	Adjustment variables
Wilsnack 1984 ¹⁵	Cross-Sectional	USA	National sample ≥21 years	1.11 (0.89–1.40)	0.86 (0.59–1.25)	1.15 (0.80–1.65)	1.57 (0.99–2.49)	2552	Not specified
Stout 1986 ²⁷	Case-Control	USA	Patients 20–48 years	3.32 (1.85–5.97)	–	–	3.32 (1.85–5.97)	223/923	Not specified
Rosignol 1991 ²⁸	Cross-Sectional	USA	Students 18–22 years	2.11 (1.99–2.22)	–	2.35 (1.64–3.37)	2.10 (1.99–2.22)	853	Not specified
Caan 1993 ²⁹	Case-Control	USA	Volunteers	2.00 (0.96–4.17)	1.34 (0.82–2.19)	1.40 (0.63–2.13)	9.73 (2.68–35.29)	102/102	Age, ethnicity
Chuong 1993 ³⁰	Case-Control	USA	Patients	3.74 (2.27–6.18)	3.29 (1.95–5.56)	5.39 (1.12–25.87)	9.41 (1.14–77.57)	190/182	Not specified
Deuster 1999 ⁹	Cross-Sectional	USA	General population 18–44 years	2.5 (1.1–5.9)	–	–	2.5 (1.1–5.9)	874	Age, ethnicity, age at menarche, length of menses, body mass index, education, smoking, stress score, diet, physical activity
Hourani 2004 ⁵¹	Case-Control	USA	Navy workers 18–49 years	1.62 (1.08–2.42)	–	–	1.62 (1.08–2.42)	3861/2165	Demographic variables and lifestyle
Strine 2005 ¹⁰	Cross-sectional	USA	National sample 18–55 years	1.4 (1.1–1.7)	–	–	1.4 (1.1–1.7)	11648	Age, ethnicity, education, marital status, employment status
Bryant 2006 ²¹	Case-Control	UK	Volunteers 18–47 years	0.73 (0.28–1.85)	–	–	–	31/27	Age, body mass index
Gold 2007 ¹³	Cross-Sectional	USA	Population from a cohort 42–52 years	0.98 (0.89–1.07)	0.82 (0.66–1.01)	1.02 (0.91–1.13)	–	3012	Not specified
Reed 2008 ²²	Case-Control	USA	Volunteers	0.51 (0.13–1.93)	–	–	–	14/15	Not specified
Bertone-Johnson 2009 ¹²	Case-Control	USA	Population from the Nurses' Health Study	1.13 (1.03–1.27)	1.05 (0.91–1.20)	1.28 (1.10–1.50)	1.09 (0.92–1.28)	1057/1968	Age, diagnosis year, parity, contraception, smoking, pregnancies, body mass index, tubal ligation, antidepressants, childhood trauma, diet
Sadler 2010 ¹⁴	Cross-Sectional	UK	General population 20–34 years	0.83 (0.65–1.08)	0.83 (0.53–1.29)	0.80 (0.51–1.25)	0.87 (0.56–1.35)	974	Age, education, body mass index, smoking, stress, contraception

Continued



Table 1 Continued

Source	Design	Country	Population	Any drinking	Light drinking	Moderate drinking	Heavy drinking	Study size or #cases / #controls	Adjustment variables
Skrzypulec-Plinta 2010 ¹	Cross-Sectional	Poland	General population 18–45 years	2.43 (0.86–6.89)	–	–	–	1540	Not specified
Forrester-Knauss 2011 ³²	Cross-Sectional	Switzerland	National sample >50 years	0.59 (0.27–1.27)	0.78 (0.58–1.04)	0.34 (0.13–0.88)	–	3518	Not specified
Phar 2011 ³³	Cross-Sectional	Turkey	Students 18–28 years	0.80 (0.43–1.48)	–	–	–	316	Not specified
Hong 2012 ³⁴	Cross-Sectional	Korea	Population from a catchment area 18–49 years	3.32 (1.76–6.27)	–	–	3.32 (1.76–6.27)	2499	Age
Cheng 2013 ³⁵	Cross-Sectional	Taiwan	Students	2.85 (1.18–6.84)	–	–	2.85 (1.18–6.84)	1699	Age, education, cycle regularity, smoking, exercise, diet
Ju 2015 ³⁶	Cohort	Australia	General population 18–23 years	1.10 (1.05–1.14)	–	–	1.17 (1.07–1.28)	7102	Age, drug use, education, marital status, income, residence, BMI, smoking, gynecologic variables, depression

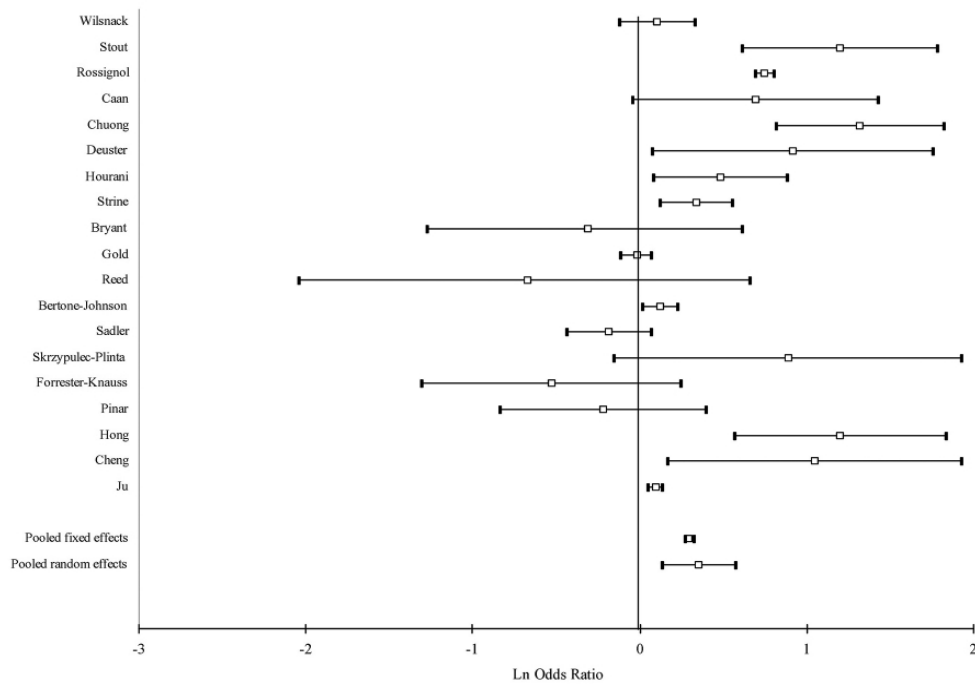


Figure 2 Forest plot of study-specific and pooled OR of alcohol drinking and premenstrual syndrome: any drinking.

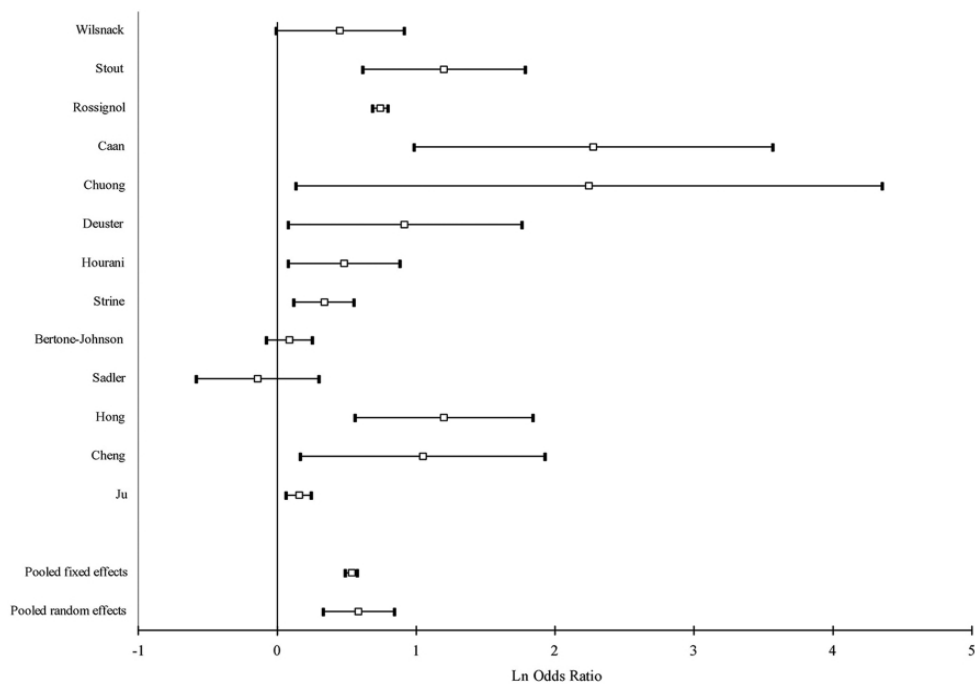


Figure 3 Forest plot of study-specific and pooled OR of alcohol drinking and premenstrual syndrome: heavy drinking.


Open Access 

Table 2 Pooled OR and 95% (CI) of premenstrual syndrome and any intake of alcohol

	Number of studies	OR (95% CI) Fixed effects	OR (95% CI) Random effects	Ri*	Q test P values
All studies	19	1.31 (1.28 to 1.35)	1.45 (1.17 to 1.79)	0.98	0.0001
Case-control studies	7	1.27 (1.14 to 1.41)	1.66 (1.04 to 2.64)	0.93	0.0001
Cross-sectional studies	11	1.67 (1.60 to 1.74)	1.40 (1.00 to 1.94)	0.98	0.0001
Direct calculations	17	1.31 (1.28 to 1.35)	1.51 (1.22 to 1.88)	0.98	0.0001
Quality score ≥ 3	10	1.11 (1.07 to 1.14)	1.22 (1.05 to 1.42)	0.90	0.0003
Quality score < 3	9	1.73 (1.66 to 1.80)	1.50 (1.03 to 2.20)	0.98	0.0001
Full adjustment	7	1.10 (1.07 to 1.14)	1.18 (1.01 to 1.38)	0.90	0.005
Incomplete adjustment	12	1.70 (1.63 to 1.77)	1.47 (1.07 to 2.03)	0.98	0.0001
Validated exposure	11	1.09 (1.05 to 1.12)	1.09 (0.99 to 1.20)	0.77	0.006
Non validated exposure	8	2.06 (1.96 to 2.16)	1.91 (1.40 to 2.62)	0.96	0.0001
Validated diagnosis	12	1.85 (1.77 to 1.94)	1.38 (0.99 to 1.92)	0.97	0.0001
Non validated diagnosis	7	1.10 (1.07 to 1.14)	1.38 (1.16 to 1.65)	0.95	0.0001
High response rate	5	1.16 (1.05 to 1.28)	1.36 (0.99 to 1.88)	0.86	0.003
Low response rate	14	1.32 (1.29 to 1.36)	1.46 (1.13 to 1.89)	0.98	0.0001
Defined target population	12	1.10 (1.07 to 1.13)	1.20 (1.07 to 1.36)	0.86	0.0001
Undefined target population	7	2.05 (1.95 to 2.15)	1.65 (1.02 to 2.67)	0.99	0.0001
US studies	12	1.63 (1.57 to 1.70)	1.56 (1.17 to 2.08)	0.98	0.0001
Rest of the world	7	1.10 (1.06 to 1.14)	1.24 (0.89 to 1.72)	0.98	0.0001

*Proportion of total variance due to between-study variance.

Table 3 Pooled OR (OR) and 95% (CI) of premenstrual syndrome and high intake of alcohol

	Number of studies	OR (95% CI) Fixed effects	OR (95% CI) Random effects	Ri*	Q test P values
All studies	13	1.71 (1.63 to 1.78)	1.79 (1.39 to 2.32)	0.96	0.0001
Case-control studies	5	1.27 (1.10 to 1.47)	2.48 (1.30 to 4.76)	0.93	0.0001
Cross-sectional studies	7	2.02 (1.91 to 2.12)	1.76 (1.32 to 2.36)	0.95	0.0001
Direct calculations	12	1.91 (1.82 to 2.01)	1.90 (1.45 to 2.49)	0.95	0.0001
Quality score ≥ 3	8	1.20 (1.11 to 1.29)	1.41 (1.14 to 1.74)	0.81	0.001
Quality score < 3	5	2.05 (1.95 to 2.16)	2.33 (1.60 to 3.41)	0.96	0.0001
Full adjustment	6	1.17 (1.08 to 1.26)	1.23 (1.03 to 1.48)	0.72	0.03
Incomplete adjustment	7	2.05 (1.95 to 2.16)	2.25 (1.66 to 3.05)	0.95	0.0001
Validated exposure	7	1.18 (1.09 to 1.27)	1.32 (1.06 to 1.64)	0.81	0.003
Non validated exposure	6	2.06 (1.95 to 2.17)	2.25 (1.66 to 3.06)	0.95	0.0004
Validated diagnosis	7	1.95 (1.85 to 2.06)	1.98 (1.31 to 3.00)	0.98	0.0001
Non validated diagnosis	6	1.26 (1.16 to 1.36)	1.58 (1.22 to 2.05)	0.86	0.001
High response rate	4	1.23 (1.06 to 1.42)	1.84 (1.07 to 3.17)	0.91	0.001
Low response rate	9	1.76 (1.68 to 1.84)	1.80 (1.32 to 2.47)	0.97	0.0001
Defined target population	8	1.23 (1.15 to 1.32)	1.45 (1.21 to 1.75)	0.78	0.001
Undefined target population	5	2.09 (1.98 to 2.21)	2.49 (1.36 to 4.58)	0.99	0.0001
US studies	9	1.92 (1.83 to 2.02)	1.91 (1.41 to 2.59)	0.96	0.0001
Rest of the world	4	1.19 (1.09 to 1.30)	1.58 (0.95 to 2.63)	0.96	0.001

*Proportion of total variance due to between-study variance.

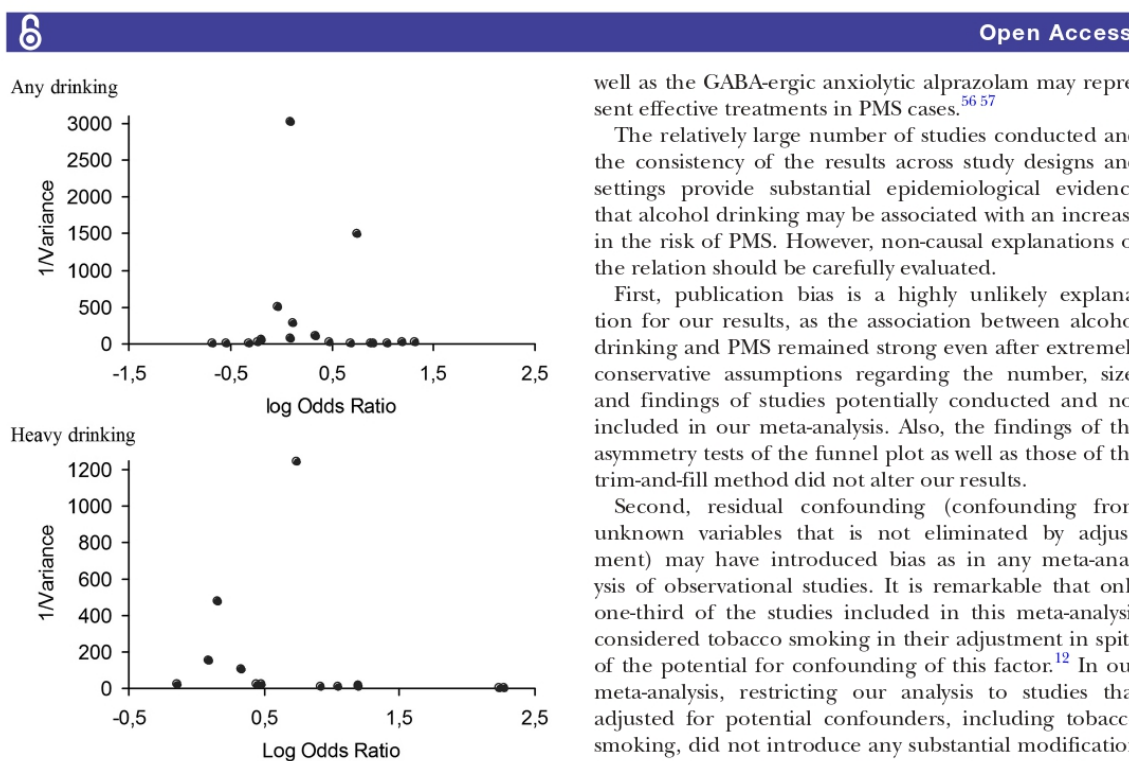


Figure 4 Funnel plot of log OR versus SE of log OR of alcohol drinking and premenstrual syndrome.

causal explanation of the relation between alcohol intake and PMS.

These findings are important given that the worldwide prevalence of alcohol drinking among women is not negligible. Worldwide, the proportion of current female drinkers is 28.9%, while that of heavy female drinkers is 5.7%. In Europe and America these figures are much higher and reach 59.9% for current drinking and 12.6% for heavy drinking in Europe.⁸ Based on the figures above and on our results we estimate that 11% of the PMS cases may be associated to alcohol intake worldwide and 21% in Europe.⁵⁵ Furthermore, heavy drinking may be associated with 4% of the PMS cases in the world and over 9% in Europe. If this association is of causal nature, eliminating heavy drinking in women would then prevent one in every twelve cases of PMS in Europe.

Alcohol use may plausibly increase the risk of PMS by altering levels of sex steroid hormones and gonadotropin during the menstrual cycle. PMS was previously found to be linked to fluctuations of these sex hormones during the cycle.^{12,56} Furthermore, alcohol intake may increase the risk of PMS through its effect on serotonin and gamma-amino butyric acid (GABA) activity. On the one hand, women who present alterations in the serotonin and GABA systems may be more sensitive to alcohol. On the other hand it is known that the activity of both serotonin and GABA is altered among subjects with PMS.¹² In fact, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) as

well as the GABA-ergic anxiolytic alprazolam may represent effective treatments in PMS cases.^{56,57}

The relatively large number of studies conducted and the consistency of the results across study designs and settings provide substantial epidemiological evidence that alcohol drinking may be associated with an increase in the risk of PMS. However, non-causal explanations of the relation should be carefully evaluated.

First, publication bias is a highly unlikely explanation for our results, as the association between alcohol drinking and PMS remained strong even after extremely conservative assumptions regarding the number, size, and findings of studies potentially conducted and not included in our meta-analysis. Also, the findings of the asymmetry tests of the funnel plot as well as those of the trim-and-fill method did not alter our results.

Second, residual confounding (confounding from unknown variables that is not eliminated by adjustment) may have introduced bias as in any meta-analysis of observational studies. It is remarkable that only one-third of the studies included in this meta-analysis considered tobacco smoking in their adjustment in spite of the potential for confounding of this factor.¹² In our meta-analysis, restricting our analysis to studies that adjusted for potential confounders, including tobacco smoking, did not introduce any substantial modification in the estimate corresponding to any intake of alcohol. The estimate corresponding to heavy intake decreased substantially after restriction to studies with complete adjustment but still shows a 38% increase in the risk. Furthermore, other confounders that were not measured in the studies of this meta-analysis could explain our results. Recently, some genetic polymorphisms, such as those of the ESRI gene and those associated to the serotonin 1A receptor have been implicated in the occurrence of PMS.^{58,59} Such genetic factors could theoretically play a role of confounders and explain the results of this meta-analysis concerning alcohol drinking. However, this hypothesis is highly unlikely to be true. First, to act as a confounder, a genetic factor must be related to PMS on the one hand and to alcohol drinking on the other hand. No such factor has been described so far. Second, even if this hypothetical factor could double the risk of PMS among subjects exposed to it (OR confounder-disease=2) and, simultaneously, this factor happened to be twice as prevalent among alcohol drinkers than among non-drinkers (OR confounder-exposure=2), the adjusted OR of the relation between any alcohol drinking and PMS would still be 1.21 and that of the relation between heavy drinking and PMS would still be 1.51 (assuming one-third of people are exposed to this unknown factor).⁶⁰ The existence of an unknown factor so strongly related to alcohol intake and to PMS is highly improbable.

Third, measurement error and misclassification of alcohol intake is likely to occur since women may understate their intake of alcohol as many societies hold more negative attitudes towards women's alcohol drinking than men's drinking.⁸ However, this misclassification is

Open Access



probably non differential regarding PMS, that is, women with PMS do not underestimate their drinking habits in a different fashion from women who do not suffer PMS. In this case, the bias introduced is then towards the null value. The true OR is then even higher than the one we report in our meta-analysis. Similarly, misclassification of the outcome is also possible (ie, women with PMS who are diagnosed as non-cases, and conversely non-diseased women who are erroneously diagnosed as PMS cases). As previously, this possible misclassification is unlikely to occur differently in women who consume alcohol and in those women who do not. The bias introduced, if any, is towards the null value.

Fourth, given that a substantial proportion of the studies included in this meta-analysis used a cross-sectional design, a reverse causation process, in which PMS-affected women use alcohol to mitigate the effect of this syndrome, could introduce what is known as protopathic bias and thus, explain the results observed. Although in theory this hypothesis should be rejected due to the fact that the pooled estimates for both categories of drinking are higher for case-control studies than for cross-sectional studies, it should be noted that, in several case-control studies included in this meta-analysis, the assessment of alcohol intake was probably concomitant to the assessment of PMS. This hypothesis remains then plausible.

Furthermore, in our subgroup analyses, we were unable to identify any factors that accounted for study heterogeneity. This situation is extremely frequent and for meta-analysis experts, heterogeneity should be viewed more as the rule rather than the exception.⁶¹ As recommended by experts when heterogeneity is present, in order to deal with this issue, we focused our interpretation on the random effects estimates that are, in general, more conservative.⁶²

Our meta-analysis shows that alcohol intake is moderately associated with PMS risk. The consistency of the results and the existence of a plausible biologic mechanism strengthen our conclusions. Future studies should minimise measurement error in the exposure by using validated questionnaires. These studies should avoid cross-sectional designs and focus on determining whether there is a threshold of alcohol intake under which the harmful effect on PMS is non-existent.

Acknowledgements The authors would like to thank Sharon Willsnack and Jeff Kiesner for providing unpublished specific data. All authors approved the final version of the article. All authors agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. All authors have completed the Unified Competing Interest form (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organisation for the submitted work; no financial relationships with any organisations that might have an interest in the submitted work in the previous three years, no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work. The corresponding author affirms that this manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned have been explained.

Contributors MdM performed the computerized systematic search, literature revision, risk of bias assessment, meta-analysis and redaction of the manuscript,

figures and tables. JS assessed the risk of bias and revised the manuscript. HI provided unpublished data and participated in the redaction of the manuscript. BT did the complementary searches, assessment of the publication bias and revision of the final manuscript, figures and tables. He acts as a guarantor of the study.

Funding This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient consent Not required.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement No additional data available besides those available in the tables and supplementary files of this manuscript. The database ready to be analyzed can be obtained from the corresponding author upon request.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2018. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

REFERENCES

- O'Brien PM, Bäckström T, Brown C, *et al.* Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMO Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health* 2011;14:13–21.
- Rapkin AJ, Winer SA. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: quality of life and burden of illness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009;9:157–70.
- Sternfeld B, Swindle R, Chawla A, *et al.* Severity of premenstrual symptoms in a health maintenance organization population. *Obstet Gynecol* 2002;99:1014–24.
- Direkvand-Moghadam A, Sayehmiri K, Delpisheh A, *et al.* Epidemiology of premenstrual syndrome (PMS)-a systematic review and meta-analysis study. *J Clin Diagn Res* 2014;8:106–9.
- Borenstein JE, Dean BB, Endicott J, *et al.* Health and economic impact of the premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 2003;48:515–24.
- Futterman LA, Rapkin AJ. Diagnosis of premenstrual disorders. *J Reprod Med* 2006;51:349–58.
- Bertone-Johnson ER, Whitcomb BW, Rich-Edwards JW, *et al.* Premenstrual syndrome and subsequent risk of hypertension in a prospective study. *Am J Epidemiol* 2015;182:1000–9.
- World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2014. 2014 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf (accessed 11 Dec 2017).
- Deuster PA, Adera T, South-Paul J. Biological, social, and behavioral factors associated with premenstrual syndrome. *Arch Fam Med* 1999;8:122–8.
- Strine TW, Chapman DP, Ahluwalia IB. Menstrual-related problems and psychological distress among women in the United States. *J Womens Health* 2005;14:316–23.
- Skrzypulec-Plinta V, Drosdzol A, Nowosielski K, *et al.* The complexity of premenstrual dysphoric disorder--risk factors in the population of Polish women. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:141.
- Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Johnson SR, *et al.* Timing of alcohol use and the incidence of premenstrual syndrome and probable premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health* 2009;18:1945–53.
- Gold EB, Bair Y, Block G, *et al.* Diet and lifestyle factors associated with premenstrual symptoms in a racially diverse community sample: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Womens Health* 2007;16:641–56.
- Sadler C, Smith H, Hammond J, *et al.* Lifestyle factors, hormonal contraception, and premenstrual symptoms: the United Kingdom Southampton Women's Survey. *J Womens Health* 2010;19:391–6.
- Wilsnack SC, Klassen AD, Wilsnack RW. Drinking and reproductive dysfunction among women in a 1981 national survey. *Alcohol Clin Exp Res* 1984;8:451–8.
- Kiesner J. Affective response to the menstrual cycle as a predictor of self-reported affective response to alcohol and alcohol use. *Arch Womens Ment Health* 2012;15:423–32.



17. Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. *Ottawa Health Research Institute* 2012 (accessed 11 Dec 2017).
18. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Measure of effect and measures of association. In: *Modern Epidemiology*. 3rd Edn. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2008.
19. Griffin ML, Mello NK, Mendelson JH, et al. Alcohol use across the menstrual cycle among marijuana users. *Alcohol* 1987;4:457-62.
20. Nilini YI, Rohan KJ, Bernstein A, et al. Premenstrual distress predicts panic-relevant responding to a CO2 challenge among young adult females. *J Anxiety Disord* 2010;24:416-22.
21. Bryant M, Truesdale KP, Dye L. Modest changes in dietary intake across the menstrual cycle: implications for food intake research. *Br J Nutr* 2006;96:888-94.
22. Reed SC, Levin FR, Evans SM. Changes in mood, cognitive performance and appetite in the late luteal and follicular phases of the menstrual cycle in women with and without PMDD (premenstrual dysphoric disorder). *Horm Behav* 2008;54:185-93.
23. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT. Converting among effect sizes. In: Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR, et al. *Introduction to Meta-Analysis*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2009:45-9.
24. Takkouche B, Cadarso-Suárez C, Spiegelman D. Evaluation of old and new tests of heterogeneity in epidemiologic meta-analysis. *Am J Epidemiol* 1999;150:206-15.
25. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
26. Costa-Bouzas J, Takkouche B, Cadarso-Suárez C, et al. HEPIMA: software for the identification of heterogeneity in meta-analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2001;64:101-7.
27. Stout AL, Steege JF, Blazer DG, et al. Comparison of lifetime psychiatric diagnoses in premenstrual syndrome clinic and community samples. *J Nerv Ment Dis* 1986;174:517-22.
28. Rossignol AM, Bonnlander H. Prevalence and severity of the premenstrual syndrome. Effects of foods and beverages that are sweet or high in sugar content. *J Reprod Med* 1991;36:131-6.
29. Caan B, Duncan D, Hlatt R, et al. Association between alcoholic and caffeinated beverages and premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 1993;38:630-6.
30. Chuong CJ, Burgos DM. Medical history in women with premenstrual syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1995;16:21-7.
31. Hourani LL, Yuan H, Bray RM. Psychosocial and lifestyle correlates of premenstrual symptoms among military women. *J Womens Health* 2004;13:812-21.
32. Forrester-Knauss C, Zemp Stutz E, Weiss C, et al. The interrelation between premenstrual syndrome and major depression: results from a population-based sample. *BMC Public Health* 2011;11:795.
33. Pinar G, Colak M, Oksuz E. Premenstrual syndrome in Turkish college students and its effects on life quality. *Sex Reprod Healthc* 2011;2:21-7.
34. Hong JP, Park S, Wang HR, et al. Prevalence, correlates, comorbidities, and suicidal tendencies of premenstrual dysphoric disorder in a nationwide sample of Korean women. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012;47:1937-45.
35. Cheng SH, Shih CC, Yang YK, et al. Factors associated with premenstrual syndrome - a survey of new female university students. *Kaohsiung J Med Sci* 2013;29:100-5.
36. Ju H, Jones M, Mishra GD. Illicit drug use, early age at first use and risk of premenstrual syndrome: A longitudinal study. *Drug Alcohol Depend* 2015;152:209-17.
37. Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Garland FC. The association of behavior and lifestyle factors with menstrual symptoms. *J Womens Health Gend Based Med* 1999;8:1185-93.
38. Harvey SM, Beckman LJ. Cyclic fluctuation in alcohol consumption among female social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 1985;9:465-71.
39. Schechter D, Bachmann GA, Vaitukaitis J, et al. Perimenstrual symptoms: time course of symptom intensity in relation to endocrinologically defined segments of the menstrual cycle. *Psychosom Med* 1989;51:173-94.
40. McLeod DR, Foster GV, Hoehn-Saric R, et al. Family history of alcoholism in women with generalized anxiety disorder who have premenstrual syndrome: patient reports of premenstrual alcohol consumption and symptoms of anxiety. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:664-70.
41. Svikis DS, Miles DR, Haug NA, et al. Premenstrual symptomatology, alcohol consumption, and family history of alcoholism in women with premenstrual syndrome. *J Stud Alcohol* 2006;67:833-6.
42. Wood C, Larsen L, Williams R. Social and psychological factors in relation to premenstrual tension and menstrual pain. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1979;19:111-5.
43. Charette L, Tate DL, Wilson A. Alcohol consumption and menstrual distress in women at higher and lower risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1990;14:152-7.
44. Gannon L, Luchetta T, Pardi L, et al. Perimenstrual symptoms: relationships with chronic stress and selected lifestyle variables. *Behav Med* 1989;15:149-59.
45. Marks JL, Hair CS, Klock SC, et al. Effects of menstrual phase on intake of nicotine, caffeine, and alcohol and nonprescribed drugs in women with late luteal phase dysphoric disorder. *J Subst Abuse* 1994;6:235-43.
46. Wittchen H-U, Becker E, Lieb R, et al. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med* 2002;32:119-32.
47. Kim SH, Lee JH. Study on Relation between Premenstrual Syndrome (PMS) and nutritional intake, blood composition of female college students. *Korean J Community Nutr* 2005;10:603-14.
48. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Willett WC, et al. Adiposity and the development of premenstrual syndrome. *J Womens Health* 2010;19:1955-62.
49. Tobin MB, Schmidt PJ, Rubiniow DR. Reported alcohol use in women with premenstrual syndrome. *Am J Psychiatry* 1994;151:1503-4.
50. Christensen AP, Oei TP, Callan VJ. The relationship between premenstrual dysphoria and daily ratings dimensions. *J Affect Disord* 1989;16:127-32.
51. Mello NK, Mendelson JH, Lex BW. Alcohol use and premenstrual symptoms in social drinkers. *Psychopharmacology* 1990;101:448-55.
52. Song JE, Chae HJ, Jang WH, et al. The relationship between life style, menstrual attitude and premenstrual syndrome in nursing students. *Korean J Women Health Nursing* 2013;19:119-28.
53. Perry BL, Miles D, Burruss K, et al. Premenstrual symptomatology and alcohol consumption in college women. *J Stud Alcohol* 2004;65:464-8.
54. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-12.
55. Rothman KJ. *Modern epidemiology*. Boston: Little, Brown and Co, 1986:39.
56. Halbreich U. The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(Suppl 3):55-99.
57. Rapkin A. A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(Suppl 3):39-53.
58. Pakhareno L. Effect of estrogen receptor gene ESR1 polymorphism on development of premenstrual syndrome. *Georgian Med News* 2014;235:37-41.
59. Yen JY, Tu HP, Chen CS, et al. The effect of serotonin 1A receptor polymorphism on the cognitive function of premenstrual dysphoric disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014;264:729-39.
60. Greenland S. Basic methods for sensitivity analysis of biases. *Int J Epidemiol* 1996;25:1107-16.
61. Berlin JA. Invited commentary: benefits of heterogeneity in meta-analysis of data from epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1995;142:383-7.
62. Higgins JP. Commentary: Heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified. *Int J Epidemiol* 2008;37:1158-60.





Anexo III: Artículo de la relación
entre consumo de tabaco y
síndrome premenstrual



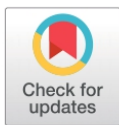
RESEARCH ARTICLE

Tobacco consumption and premenstrual syndrome: A case-control study

María del Mar Fernández¹, Agustín Montes-Martínez^{1,2}, María Piñeiro-Lamas^{1,2}, Carlos Regueira-Méndez^{1,2}, Bahi Takkouche^{1,2*}

1 Department of Preventive Medicine, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain, **2** Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBER-ESP), Madrid, Spain

* bahi.takkouche@usc.es



Abstract

Objective

To assess whether tobacco smoking is associated with Premenstrual Syndrome (PMS) and its most severe form, Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD).

Design

Case-control study with incident cases using the Spanish public healthcare system.

Setting

3 major public hospitals and one family counseling and planning center.

Population

Women consulting for troubles related to menstruation and for other motives such as screening for uterine cancer, contraception counseling or desire for pregnancy.

Methods

Logistic regression.

Main outcome measures

Odds Ratios of PMS and PMDD.

Results

285 incident PMS cases and 285 age-matched controls on the one hand, and 88 incident PMDD cases and 176 controls on the other hand participated in the study. The odds of premenstrual disorders was higher in current smokers compared with never smokers: Odds Ratio (OR) = 1.78, 95% Confidence Interval (CI): 1.20–2.63 for PMS and OR = 2.92, 95%CI: 1.55–5.50 for PMDD. For PMS, women who smoke 1 to 5 cigarettes/day presented an OR = 2.82, 95%CI: 1.57–5.06 and those who smoke more than 15 cigarettes/day an OR = 2.52, 95%CI: 0.99–6.40.

OPEN ACCESS

Citation: Fernández MdM, Montes-Martínez A, Piñeiro-Lamas M, Regueira-Méndez C, Takkouche B (2019) Tobacco consumption and premenstrual syndrome: A case-control study. PLoS ONE 14(6): e0218794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218794>

Editor: Nülüfer Erbil, Ordu University, TURKEY

Received: December 27, 2018

Accepted: June 9, 2019

Published: June 21, 2019

Copyright: © 2019 Fernández et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.

Funding: The authors received no specific funding for this work. The Department of Preventive Medicine of the University of Santiago de Compostela receives funding from the Regional Ministry of Education, Universities and Vocational Training (Consellería de Educación, Universidades y Formación Profesional), Santiago de Compostela, Spain. (Grant ED431C 2018/20).

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Compared to non-smokers, current and ex-smokers who smoked < 3 pack-years presented an OR = 1.79, 95%CI: 1.04–3.08 for PMS, and an OR = 3.06, 95%CI: 1.27–7.35 for PMDD. Smokers of 3 to 8 pack-years presented an OR = 2.34, 95%CI: 1.33–4.13 for PMS and OR = 3.56, 95%CI: 1.55–8.17 for PMDD.

These results were confirmed by the exposure-effect curve obtained from a cubic spline model.

Conclusions

This study shows that smokers are more likely to develop PMS and PMDD.

Introduction

Premenstrual disorders are defined as the set of recurrent physical and psychic symptoms in the luteal phase of the menstrual cycle. Within these disorders, two main categories are to be highlighted: premenstrual syndrome (PMS) and premenstrual dysphoric disorder (PMDD), a more severe form [1]. Both clinical presentations have a common pathophysiological basis, although they are classified separately [2].

The prevalence sways between 20 and 40% for PMS and between 3 and 8% for PMDD in women of childbearing age in the United States [3], while a meta-analysis found that PMS affects about half of the female population worldwide, with the lowest prevalence in Switzerland (10%) and the highest in Iran (98%) [4].

The PMS symptoms affect normal daily activities, and interfere with work, studies, and interpersonal relationships [3,5]. Women who suffer from these symptoms have a 9-fold increased risk of reporting one week a month of malaise, with most of the consequences described above [3].

An American study estimated the annual costs of PMS at \$ 5000 per woman per year [3]. It is remarkable that a large proportion of the cases is not diagnosed, as women do not consult a physician for the symptoms and sometimes because physicians have difficulties in establishing a diagnosis of PMS [6], or because they consider it a mere cultural and social construct and not a real disease [7]. As a consequence, the burden of women seeking medical help and receiving a diagnosis is small and is probably declining [8].

Tobacco affects the regulation of sex hormones such as estrogens, progesterone and androgens as well as the regulation of gonadotropic hormones and previous studies have linked sex hormones to the pathophysiology of PMS [9]. In particular, it was observed that the intensity of premenstrual symptoms augments proportionally to the increase in the concentrations of estrogen and progesterone in the luteal phase [10].

The World Health Organization considers tobacco consumption among women as an epidemic. Tobacco smoking has very serious consequences for the health of the woman, the fetus and the neonate as a passive smoker [11]. A report of the Surgeon General suggests that smoking can alter the menstrual function by increasing the risk of dysmenorrhea, amenorrhea and irregular menstruation [12]. All these problems cause a dramatic increase in the costs for health systems, and lead to a worse health for women and their families [11]. Furthermore, the World Health Organization calls for further studies on tobacco smoking in relation to aspects of menstruation [11]. Except for African countries in which female smoking prevalence is low, about one-fifth of women in Europe and America are current smokers. About 17% of women are smokers in the US, 24% in Spain and 20% in the UK [11].

The scarce studies that are available on the topic suggest that tobacco consumption is more common in women with PMS or PMDD [13–16]. However, it is not clear whether tobacco is a cause or a consequence of these syndromes as, with the exception of a prospective study [17], the studies are of cross-sectional nature.

The objective of our study is, therefore, to investigate to what extent tobacco smoking is related to the occurrence of premenstrual syndrome.

Methods

Study population

We set up a case-control study with newly diagnosed cases of PMS and PMDD. We selected 285 cases of PMS among women consulting for troubles related to menstruation and 285 controls. We also selected 88 cases of PMDD and 176 individually controls. Cases and controls were selected from 3 major public hospitals and one family counseling and planning center in the city of Santiago de Compostela, which attend a population of 400,000 users. Controls were individually age-matched to cases in each center.

The study was authorized by the regional Ethics Committee. All participants signed a consent form.

Data collection

Data were collected through a voluntary, anonymous and self-completed questionnaire. Potential cases and controls were selected by the health personnel (gynecologist, midwife) in charge of the consultation.

To determine cases, we used the Premenstrual Syndrome Screening Tool (PSST) [18]. This questionnaire consists of 19 questions about physical, behavioral and psychological symptoms in the 5 days before the menstruation of the last three months. The severity of each symptom is graded from 1 to 4 (1: none, 4: very intense). Symptoms such as irritability and nervousness have a higher weight than physical symptoms. This, together with the higher or lower score obtained, allows to differentiate between PMS and PMDD.

To define a PMS or PMDD case, the following algorithm was used. First, for PMS, a score ≥ 3 was needed in one of the 4 questions about whether the woman felt "irritable," "tense," "tearful," or "depressed". A score of 4 in one of these questions was necessary to define a case of PMDD. In addition, to define a case of PMS, a score ≥ 3 was required in one of the 5 variables of interference with "work performance, relationship with colleagues, family members, in social life or in household tasks". A score of 4 was necessary to define a case of PMDD. The last condition was to present a score ≥ 3 in at least 4 of the first 14 questions (that is, all questions except the 5 questions related to interference) for both PMS and PMDD. Both case definitions follow the guidelines proposed in the PSST. When a patient fulfilled the case definition, we proceeded to assess exposure as explained below. Patients that did not meet the requirements were excluded from the study.

Controls were selected from women who attended the same consultation for motives other than PMS such as screening for uterine cancer, contraception counselling or desire for pregnancy. Absence of PMS was confirmed using the same questionnaire as above. In order to be included as controls, women had to present a score ≤ 2 on each of the 4 variables that describe whether they felt "irritable", "tense", "tearful" or "depressed" and also a score ≤ 2 on all variables of interference which were described earlier. After being included as a control, tobacco exposure was assessed as we did for the cases. Women who did not meet case or control definitions were excluded from the study.

The exposure questionnaire consisted of a series of items about tobacco smoking habits as well as symptoms related to menstruation, socio-demographic factors, constitutional factors, and other lifestyle factors that could possibly be confounders of the relationship between PMS and tobacco. A food frequency questionnaire was also used to determine usual intake of macro and micronutrients [19]. To assess tobacco consumption, we used the questionnaire of the World Health Organization [20]. For this purpose, we created 4 variables: 1) smoking status, with the categories "never smoker", "current smoker" and "ex-smoker", 2) quantity of pack-years of tobacco smoked by smokers and ex-smokers, 3) time since quitting for ex-smokers, and 4) number of units consumed per day in current smokers.

Statistical analysis

We used unconditional logistic regression to obtain crude and adjusted odds ratios along with their 95% confidence intervals. This method was preferred to the conditional logistic regression to increase precision in the estimates without any loss of validity [21]. We conducted independent analyses for PMS and PMDD.

Those covariates that changed the estimate of the OR of tobacco consumption by more than 10% were introduced in the final model [22]. This model included the following variables: age, previous pregnancies, age of menarche, Body Mass Index (BMI) and educational level. The following covariates were considered for their possible inclusion in the model as confounders, but were eventually ruled out due to their lack of effect: health center, menstrual regularity, history of abortions, use of oral contraception, use of intrauterine device and antidepressant treatment. The following candidate variables were also discarded from the final model for the same reason: alcohol consumption, physical activity, intake of various nutrients (calcium, caffeine, histamine, tyramine, omega 3 and 6 fatty acids, beta-carotene, lutein, protein, total fat, saturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, cholesterol, carbohydrates, fiber, sodium, potassium, magnesium, manganese, phosphorus, iron, copper, zinc, chlorine, selenium, iodine, vitamins, nitrates, nitrites, amino acids and total consumption of kilocalories). The analyses were performed with STATA, version 12.

To explore the shape of the curve that relates tobacco consumption to the occurrence of episodes of PMS and PMDD, we fitted a model with cubic splines adjusted for potential factors of confounding. We set 3 knots in the limits of exposure categories (0, 0.1–2.9, 3–7.9 and ≥ 8 pack-years). The number of knots as well as the type of cubic spline regression were determined using the Bayesian Information Criterion (BIC).

Results

285 cases with PMS and 285 controls (case-control ratio 1:1), as well as 88 cases with PMDD and their corresponding 176 controls (case-control ratio 1:2) participated in this study. The response rate was 80% in cases and 80% in controls. The average age was 32 years for cases and controls, both for PMS and PMDD. Due to the low number of partial missing data, and thus, the fact that these missing data could not sensibly modify the results, we did not perform any imputation procedure. Subjects with partial missing data were not included in the analysis.

In [Table 1](#) we observe that PMS cases had an earlier menarche and a lower body mass index than controls, as well as a higher proportion of nulliparous women. Likewise, we observe that a high proportion of the sample has a university level of education, due to the fact that the city in which this study was carried out is a university city. This proportion is higher in cases of PMS than in controls. In [Table 2](#), we observe that the distribution of the variables among PMDD cases and their controls is very similar to that observed for PMS cases and their controls.

Table 1. Distribution of 285 premenstrual syndrome cases and 285 age-matched controls according to social, anthropometric and gynecological variables.

Characteristics	Category	N° cases	%	N° controls	%
Body mass index (Kg/m2)*	<19	22	8.1	14	5.2
	19–24.9	182	67.4	160	59.9
	25–30	41	15.2	62	23.2
	>30	25	9.3	31	11.6
Educational level*	Primary	46	16.3	46	16.1
	Secondary	80	28.4	111	38.9
	University	156	55.3	128	44.9
Menarche age*	< = 11	74	26.1	48	16.8
	12 y 13	153	54.1	162	56.8
	> = 14	56	19.8	75	26.3
Number of pregnancies	0	147	51.6	131	46.0
	1	66	23.2	70	24.6
	> 1	72	25.3	84	29.5
Number of abortions	0	233	81.8	229	80.4
	1	43	15.1	49	17.2
	> 1	9	3.2	7	2.5
Oral contraception*	No	181	80.8	187	81.0
	Yes	43	19.2	44	19.0
Intrauterine device*	No	235	92.9	240	91.3
	Yes	18	7.1	23	8.7

*The sum of different categories is < total number of cases or controls due to partial missing data

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218794.t001>

Table 2. Distribution of 88 premenstrual dysphoric disorder cases and 176 age-matched controls according to social, anthropometric and gynecological variables.

Characteristics	Category	N° cases	%	N° controls	%
Body mass index (Kg/m2)*	<19	8	9.6	9	5.4
	19–24.9	56	67.5	108	65.1
	25–30	14	16.9	35	21.1
	>30	5	6.0	14	8.4
Educational level*	Primary	18	20.9	31	17.6
	Secondary	23	26.7	72	40.9
	University	45	52.3	73	41.5
Menarche age	< = 11	21	23.9	27	15.3
	12 y 13	50	56.8	98	55.7
	> = 14	17	19.3	51	29.0
Number of pregnancies	0	47	53.4	74	42.0
	1	18	20.5	48	27.3
	> 1	23	26.1	54	30.7
Number of abortions	0	69	78.4	147	83.5
	1	13	14.8	24	13.6
	> 1	6	6.8	5	2.8
Oral contraception*	no	57	80.3	112	80.0
	yes	14	19.7	28	20.0
Intrauterine device*	no	72	93.5	147	93.0
	yes	5	6.5	11	7.0

*The sum of different categories is < total number of cases or controls due to partial missing data

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218794.t002>

Table 3. Crude and adjusted odds ratios (OR) of tobacco consumption and premenstrual syndrome.

Characteristics	Category	N° cases	%	N° controls	%	Crude OR	95% CI	Adjusted OR*	95% CI
Smoking status	never	138	51.3	171	62.2	1.00		1.00	
	current	111	41.3	88	32.0	1.56	1.09–2.24	1.78	1.20–2.63
	ex-smoker	20	7.4	16	5.8	1.66	0.82–3.40	1.98	0.92–4.23
Cigarettes / day	0	138	56.6	171	67.1	1.00		1.00	
	1–5	51	20.9	22	8.6	2.87	1.66–4.97	2.82	1.57–5.06
	6–15	41	16.8	53	20.8	0.96	0.60–1.52	1.12	0.68–1.85
	> 15	14	5.7	9	3.5	1.93	0.81–4.59	2.52	0.99–6.40
Pack-years	Never smoker	138	52.7	171	63.6	1.00		1.00	
	0.1–2.9	43	16.4	35	13.0	1.54	0.93–2.55	1.79	1.04–3.08
	3.0–7.9	48	18.3	27	10.0	2.21	1.31–3.72	2.34	1.33–4.13
	≥ 8.0	33	12.6	36	13.4	1.11	0.65–1.03	1.29	0.73–2.30
Time without smoking (years)	Never smoker	138	87.3	171	91.9	1.00		1.00	
	1–3	5	3.2	6	3.2	1.02	0.31–3.43	1.14	0.33–3.96
	3.1–8	7	4.4	4	2.2	2.12	0.60–7.43	2.35	0.56–9.92
	> 8	8	5.1	5	2.7	1.90	0.60–6.07	2.24	0.69–7.33

* Adjusted for age, previous pregnancies, menarche age, Body Mass Index and educational level.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218794.t003>

Effect of tobacco consumption on PMS

The association of PMDD with tobacco is shown in Table 3. Current tobacco consumption was associated with increased occurrence of PMS (OR = 1.78, 95% CI: 1.20–2.63). Ex-smokers are also twice more likely than non-smokers to present PMS, although the confidence interval of the association is wider than for current smoking due to the small sample size of this exposure group (OR = 1.98, 95% CI: 0.92–4.23).

Compared to non-smokers, current and ex-smokers whose total quantity of pack-years consumed was less than 3 pack-years were more likely to develop PMS (OR = 1.79, 95% CI: 1.04–3.08). For those who smoked 3 to 8 pack-years the OR was 2.34 (95%CI: 1.33–4.13). The spline curve (Fig 1) shows an increase in the odds of PMS for a tobacco consumption of less than 10 pack-years. The odds decreases for a consumption of 10 to 25 pack-years but shows an exponential increase for higher consumptions, albeit with imprecise estimates due to the small sample size, as shown by the amplitude of the confidence interval.

As for daily consumption, women who smoke between 1 and 5 cigarettes/day and those who smoke more than 15 cigarettes/day are more likely to suffer from PMS than non-smokers (OR = 2.82, 95%CI: 1.57–5.06 and OR = 2.52, 95% CI: 0.99–6.40, respectively).

Due to the low number of ex-smokers in our sample, the analysis of the time elapsed since quitting their addiction in relation to PMS yielded results with confidence intervals that were too wide to draw reliable conclusions.

Effect of tobacco consumption on PMDD

The association of PMDD with tobacco is shown in Table 4. As in PMS, current smoking is related to PMDD (OR = 2.92, 95% CI: 1.55–5.50). Furthermore, women who had smoked less than 3 pack-years (OR = 3.06, 95%CI: 1.27–7.35) and those who had smoked between 3 and 8 pack-years (OR = 3.56, 95%CI: 1.55–8.17) were also more likely to develop PMDD than non-smokers. As in the analysis of PMS, the effect observed in smokers of 8 and more pack-years is lower and its confidence interval is imprecise.

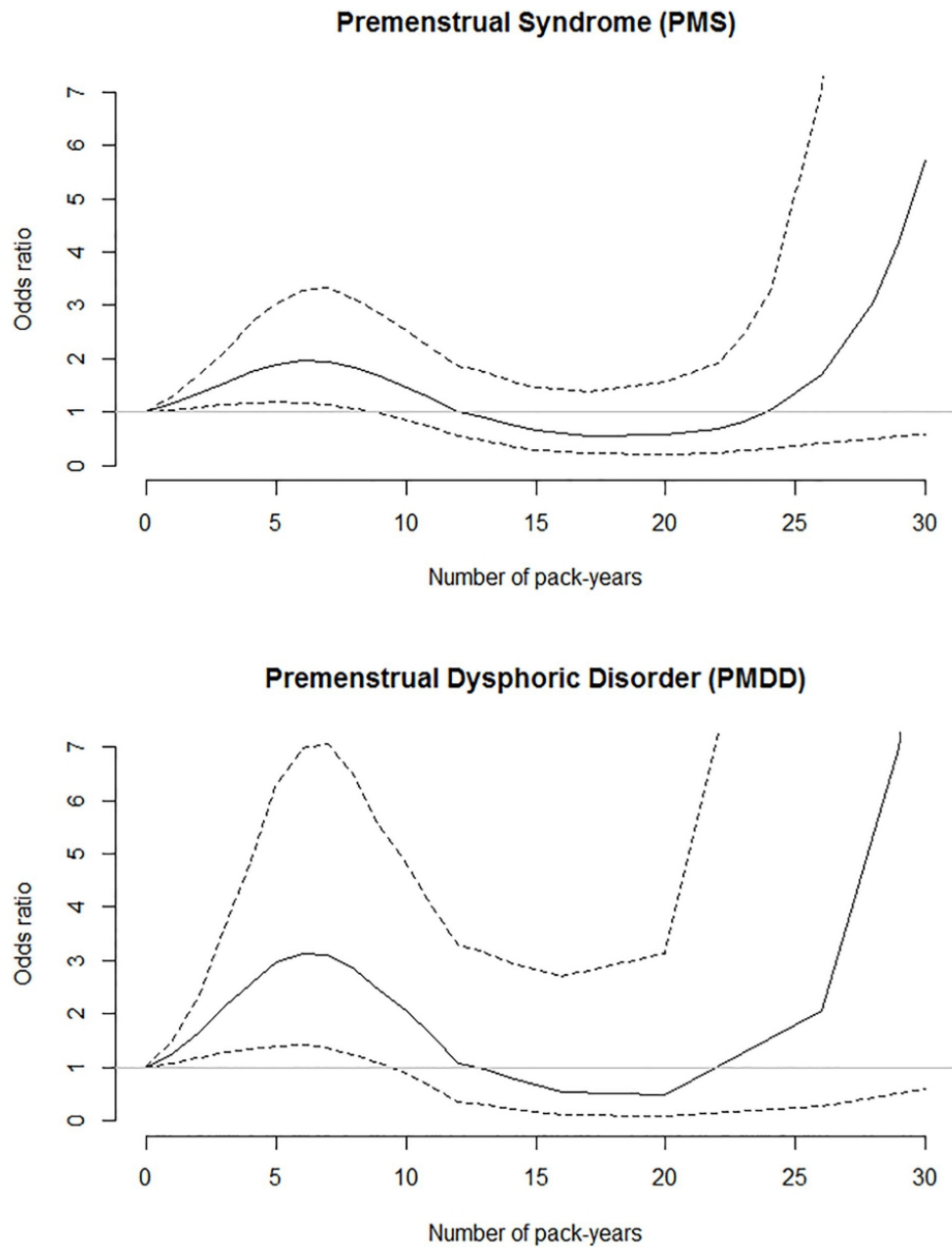


Fig 1. Adjusted odds ratios of PMS and PMDD, calculated by cubic spline regression according to pack-years of tobacco from a case-control study. Continuous line: point estimates; dotted lines: 95% confidence intervals.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218794.g001>

Table 4. Crude and adjusted odds ratios (OR) of tobacco consumption and premenstrual dysphoric disorder.

Characteristics	Category	N [*] cases	%	N [*] controls	%	Crude OR	95% CI	Adjusted OR [*]	95% CI
Smoking status	never	37	43	106	62.4	1.00		1.00	
	current	43	50.0	54	31.8	2.28	1.31–3.98	2.92	1.55–5.50
	ex-smoker	6	7.0	10	5.9	1.73	0.58–5.20	1.70	0.52–5.57
Cigarettes / day	0	37	16.8	106	67.5	1.00		1.00	
	1–5	19	24.1	12	7.6	4.56	2.02–10.31	4.53	1.82–11.24
	6–15	20	25.3	35	22.3	1.63	0.84–3.17	2.19	1.03–4.65
	> 15	3	3.8	4	2.5	2.18	0.46–10.21	3.87	0.70–21.34
Pack-years	Never smoker	37	44.1	106	63.9	1.00		1.00	
	0.1–2.9	17	20.2	18	10.8	2.78	1.28–6.05	3.06	1.27–7.35
	3.0–7.9	20	23.8	20	12.1	2.86	1.39–5.90	3.56	1.55–8.17
	≥ 8.0	10	11.9	22	13.3	1.25	0.52–2.97	1.62	0.64–4.12
Time without smoking (years)	Never smoker	37	86.0	106	91.4	1.00		1.00	
	1–3	1	2.3	4	3.4	0.72	0.78–6.71	0.67	0.57–7.87
	3.1–8	3	7.0	3	2.6	2.60	0.49–13.76	1.59	0.26–9.79
	>8	2	4.7	3	2.6	1.58	2.35–10.58	2.11	0.29–15.39

* Adjusted for age, previous pregnancies, menarche age, Body Mass Index and educational level.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218794.t004>

The spline curve that relates exposure to tobacco to occurrence of PMDD (Fig 1) presents a very similar form to that relating tobacco and PMS, with a significant increase in the odds for low consumption and imprecise estimates for higher consumptions.

As for the number of cigarettes consumed per day, we observed that light and moderate smokers are related to the occurrence of PMDD. Heavy smokers present a relation of similar magnitude, albeit with a wider confidence interval.

The diagnosis of PMS and PMDD is based essentially on the evaluation of variables related to mood. These variables could overlap with factors that are related to psychological stress. In order to rule out any effect due to stress, we carried out a second analysis restricted to those participants who presented a low level of perceived stress (156 subjects for PMS analysis and 81 subjects for PMDD analysis), measured by the scale proposed by Cohen et al. [23]. After restriction, the results still showed a strong relation of tobacco smoking with PMS and PMDD: OR for current smokers 3.21 (95% CI: 1.28–8.03) for PMS and 8.55 (95% CI: 1.55–47.03) for PMDD.

Discussion

Our results suggest that women who smoke are more likely to suffer from both PMS and PMDD. The fact that they have ever smoked increases the odds of suffering both forms of the syndrome. Current smoking is clearly associated with increased PMS/PMDD. However, although the effect persists in women who quit smoking, the association observed is imprecise due to the reduced number of ex-smokers in our study.

Our results are in accordance with the only prospective study carried out so far on the relation between smoking and the development of PMS [17]. The magnitude of the effect is similar in both studies. However, that study showed a dose-response effect of tobacco and PMS, something our study did not reveal, possibly due to differences in consumption categories between the two studies. Furthermore, our results are also consistent with results of other cross-sectional studies, although it should be highlighted that these are more prone to reverse causality bias that might explain their findings [13–15, 24, 25].

It has been shown that tobacco decreases the activity of monoamine oxidase (MAO), an enzyme that degrades serotonin, a neurotransmitter involved in the pathophysiology of PMS [26]. This inhibition seems to be related to the amount of tobacco and the time of consumption [26]. During smoking, MAO is strongly inhibited, but its synthesis is increased considerably in order to compensate for this inhibition [26]. It is then plausible that quitting from smoking may increase serotonin degradation. This could then explain the increasing probability of developing PMS and PMDD as abstinence time augments.

Previous reports favor the hypothesis of a relationship between dysmenorrhea and PMS [27]. It is likely that estrogens exert an effect on both PMS and dysmenorrhea [10, 28]. In our study, additional adjustment for the presence of dysmenorrhea decreased the magnitude of the relation between tobacco and PMS (data not shown). In view of the association of PMS and dysmenorrhea, it is probable that dysmenorrhea could play the role of an intermediate variable in the causal path between tobacco and PMS. Adjusting for the variable “dysmenorrhea” would then cause an overadjustment and, therefore, would introduce additional bias in the assessment of the relation between tobacco and PMS [29].

As in any case-control study, our study may be subject to recall bias. In theory, PMS cases may better remember their tobacco intake than controls. However, this is unlikely to occur, as, in general, smoking is a stable habit throughout life [30]. Also, different studies have manifested that self-reporting of tobacco consumption is a valid method for measuring tobacco exposure when compared to biological measures such as measurement of cotinine or carbon monoxide [31]. In addition, our diagnosis of PMS was not openly revealed to the participants, since it consisted of a score that originated from several independent questions. The hypothesis of the study, i.e. the relation between tobacco intake and premenstrual syndrome, was not disclosed to the participants, since tobacco smoking was only one among several exposure factors that have been assessed in the exposure questionnaire.

We cannot rule out a certain amount of misclassification in the PMS/PMDD assessment since the diagnosis is based on a subjective symptom score. However, this misclassification bias, if any, is unlikely to modify the conclusion of this study, first because the screening tool used to diagnose PMS was previously validated; although not in our population but in a similar one [32]. Second, because if there is any erroneous classification, it is likely that this error occurs regardless of the exposure status, since the subjects were not aware of the hypothesis of the study that related smoking and PMS.

To explore the direction and magnitude of the potential bias due to misclassification of outcome, we reanalyzed the data by introducing the variable “smoking” as dichotomous, first as ever smoker/never smoker and then as current smoker/current non-smoker. The resulting odds ratios were for PMS 1.56, 95% CI: 1.11–2.20) and 1.49, 95% CI: 1.05–2.12) respectively, and for PMDD 2.19, 95% CI: 1.29–3.72) and 2.15, 95% CI: 1.26–3.66). These results, suggest that the true association between smoking and PMS may even be stronger than the one we have observed, as non-differential misclassification of a dichotomous variable yield bias towards the null value, that is, decreases the effect [33].

Some of our findings are limited by the small sample size in some categories of exposure. This had led to estimates with wide confidence intervals. Also, generalizability of the findings may be a concern due to the fact that the study was carried out among women with high education level.

Conclusion

In this study we observed that smoking is related to both PMS and PMDD. Future research should determine how long it takes to eliminate the effect of tobacco on PMS and PMDD after

quitting. Also, it would be of interest to determine whether smoking may have an *in utero* effect, increasing the risk of PMS in women whose mothers smoked during pregnancy. As for any etiologic research, cross-sectional designs are best avoided.

The World Health Organization expects an increase in tobacco consumption among women in emerging countries, which are the most densely populated and those which harbor the highest birth rates [11]. Tobacco harm is personal, environmental and transgenerational. Given the very large number of women currently concerned by the syndrome and in anticipation of future affectation, it is important to decide whether health authorities should warn against the risk that tobacco consumption induces in the development of PMS / PMDD.

Supporting information

S1 File. Questionnaire Original Spanish version.

(PDF)

S2 File. Questionnaire English translation.

(DOCX)

S3 File. Database PMS.

(DTA)

S4 File. Database PMDD.

(DTA)

S5 File. Variables definition.

(ODT)

Author Contributions

Conceptualization: María del Mar Fernández, Agustín Montes-Martínez, Carlos Regueira-Méndez, Bahi Takkouche.

Formal analysis: María del Mar Fernández, Agustín Montes-Martínez, María Piñeiro-Lamas, Carlos Regueira-Méndez, Bahi Takkouche.

Methodology: Agustín Montes-Martínez, Carlos Regueira-Méndez.

Software: María Piñeiro-Lamas.

Writing – original draft: María del Mar Fernández, Agustín Montes-Martínez, Carlos Regueira-Méndez, Bahi Takkouche.

References

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington DC: American Psychiatric Association; 2014.
2. O'Brien PM, Backstrom T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, Epperson CN et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: The ISPMDD montreal consensus. *Arch Womens Mental Health* 2011; 14(1), 13–21.
3. Rapkin AJ, Winer SA. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: Quality of life and burden of illness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2009; 9(2):157–170. <https://doi.org/10.1586/erp.09.14> PMID: 19402804
4. Direkvand-Moghadam A, Sayehmiri K, Delpisheh A, Kaikhavandi S. Epidemiology of premenstrual syndrome (PMS)-A systematic review and meta-analysis study. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(2):106–109. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8024.4021> PMID: 24701496
5. Borenstein JE, Dean BB, Endicott J, Wong J, Brown C, Dickerson V, et al. Health and economic impact of the premenstrual syndrome. *J Reprod Med.* 2003; 48(7):515–524. PMID: 12953326

6. Futterman LA, Rapkin AJ. Diagnosis of premenstrual disorders. *J Reprod Med*. 2006; 51(4 Suppl):349–358. PMID: [16734318](#)
7. Browne TK. Is premenstrual dysphoric disorder really a disorder? *J Bioeth Inq*. 2015; 12(2):313–330. <https://doi.org/10.1007/s11673-014-9567-7> PMID: [25164305](#)
8. Knaapen L, Weisz G. The biomedical standardization of premenstrual syndrome. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci*. 2008; 39(1):120–134. <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2007.12.009> PMID: [18331959](#)
9. Dušková M, Simůnková K, Hill M, Velíková M, Kubátová J, Kancheva L et al. Chronic cigarette smoking alters circulating sex hormones and neuroactive steroids in premenopausal women. *Physiol Res*. 2012; 61(1):97–111. PMID: [22188108](#)
10. Rapkin AJ, Akopians AL. Pathophysiology of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Menopause Int*. 2012; 18(2):52–59. <https://doi.org/10.1258/mi.2012.012014> PMID: [22611222](#)
11. Samet JM, Yoon S. Gender, women, and the tobacco epidemic. Geneva: World Health Organization; 2010: 1–254.
12. US Department of Health and Human Services. Women and smoking: A report of the Surgeon General. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2001.
13. Masho SW, Adera T, South-Paul J. Obesity as a risk factor for premenstrual syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2005; 26(1):33–39. PMID: [15962720](#)
14. Strine TW, Chapman DP, Ahluwalia IB. Menstrual-related problems and psychological distress among women in the united states. *J Womens Health*. 2005; 14(4):316–323.
15. Deuster PA, Adera T, South-Paul J. Biological, social, and behavioral factors associated with premenstrual syndrome. *Arch Fam Med*. 1999; 8(2):122–128. PMID: [10101982](#)
16. Sakai H, Kawamura C, Cardenas X, Ohashi K. Premenstrual and menstrual symptomatology in young adult Japanese females who smoke tobacco. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011; 37(4):325–330. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01353.x> PMID: [21114576](#)
17. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Johnson SR, Manson JE. Cigarette smoking and the development of premenstrual syndrome. *Am J Epidemiol*. 2008; 168(8):938–945. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn194> PMID: [18701443](#)
18. Steiner M, Macdougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. *Arch Womens Ment Health*. 2003; 6(3):203–209. <https://doi.org/10.1007/s00737-003-0018-4> PMID: [12920618](#)
19. Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-Rodriguez JC, Salvini S et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol*. 1993; 22(3):512–519. <https://doi.org/10.1093/ije/22.3.512> PMID: [8359969](#)
20. Vilain C. The evaluation and monitoring of public action on tobacco. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1987.
21. Pearce N. Analysis of matched case-control studies. *BMJ* 2016, 352: i969. <https://doi.org/10.1136/bmj.i969> PMID: [26916049](#)
22. Greenland S. Basic methods for sensitivity analysis of biases. *Int J Epidemiol*. 1996; 25(6):1107–1116. PMID: [9027513](#)
23. Cohen S, Kessler R, Gordon L. Strategies for measuring stress in studies of psychiatric and physical disorders. New York: Oxford University Press; 1995: 3–25.
24. Sternfeld B, Swindle R, Chawla A, Long S, Kennedy S et al. Severity of premenstrual symptoms in a health maintenance organization population. *Obstet Gynecol*. 2002; 99(6):1014–1024. PMID: [12052592](#)
25. Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Garland FC. The association of behavior and lifestyle factors with menstrual symptoms. *J Womens Health Gend Based Med*. 1999; 8(9):1185–1193. <https://doi.org/10.1089/jwh.1.1999.8.1185> PMID: [10595332](#)
26. Rendu F, Peoc'h K, Berlin I, Thomas D, Launay JM. Smoking related diseases: The central role of monoamine oxidase. *Int J Environ Res Public Health*. 2011; 8(1):136–147. <https://doi.org/10.3390/ijerph8010136> PMID: [21318020](#)
27. Latthe P, Mignini L, Gray R, Hills R, Khan K. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: Systematic review. *BMJ*. 2006; 332(7544):749–755. <https://doi.org/10.1136/bmj.38748.697465.55> PMID: [16484239](#)
28. Ylikorkala O, Puolakka J, Kauppila A. Serum gonadotrophins, prolactin and ovarian steroids in primary dysmenorrhoea. *Br J Obstet Gynaecol*. 1979; 86(8):648–653. PMID: [497135](#)
29. Schisterman EF, Cole SR, Platt RW. Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies. *Epidemiology*. 2009; 20(4):488–495. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181a819a1> PMID: [19525685](#)

30. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: Nicotine addiction: A report of the surgeon general (DHHS publication no. CDC 88–8406). Washington, DC: US Government Printing Office. 1988;14.
31. Patrick DL, Cheadle A, Thompson DC, Diehr P, Koepsell T, Kinne S. The validity of self-reported smoking: A review and meta-analysis. *Am J Public Health*. 1994; 84(7):1086–1093. <https://doi.org/10.2105/ajph.84.7.1086> PMID: 8017530
32. Karaoulanis S, Sevlianou A. The validation of premenstrual symptoms screening tool (PSST) in the Greek population: Preliminary results. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; 25 (2):S401.
33. Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*. (2nd ed). Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998: 130.



Anexo IV: Artículo de la relación entre
factores psicológicos y síndrome
premenstrual



RESEARCH ARTICLE

Psychological factors and premenstrual syndrome: A Spanish case-control study

María del Mar Fernández^{1,2}, Carlos Regueira-Méndez^{1,2}, Bahi Takkouche^{1,2*}

1 Department of Preventive Medicine, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain, **2** Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBER-ESP), Madrid, Spain

* bahi.takkouche@usc.es

Abstract

Objective

To assess whether the psychological variables perceived stress, neuroticism and coping strategies, are associated with Premenstrual Syndrome (PMS) and Premenstrual Dysphoric Syndrome (PMDD).

Design

Case-control study with incident cases using the Spanish public healthcare system.

Setting

3 major public hospitals and one family counseling and planning center.

Population

Women consulting for troubles related to menstruation and for other motives such as screening for uterine cancer, contraception counselling or desire for pregnancy.

Methods

Logistic regression.

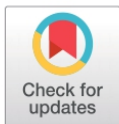
Main outcome measures

Odds of PMS and PMDD.

Results

285 PMS and 285 age-matched controls, as well as 88 PMDD cases and 176 controls participated in the study. Medium and high levels of perceived stress were associated with an increase in the odds of PMS (Odds Ratio (OR) = 2.49; 95%CI: 1.41–4.39 and OR = 4.90; 95%CI: 2.70–8.89, respectively). For PMDD the results were: OR = 2.61; 95%CI: 1.35–5.05 and OR = 5.79; 95%CI: 2.63–12.76, respectively.

Subjects with medium and high levels of neuroticism were also at higher odds of suffering from PMS (OR = 2.53; 95%CI: 1.06–6.06 and OR = 8.05; 95%CI: 3.07–2.12, respectively).



OPEN ACCESS

Citation: del Mar Fernández M, Regueira-Méndez C, Takkouche B (2019) Psychological factors and premenstrual syndrome: A Spanish case-control study. PLoS ONE 14(3): e0212557. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212557>

Editor: Nülüfer Erbil, Ordu University, TURKEY

Received: July 16, 2018

Accepted: February 5, 2019

Published: March 6, 2019

Copyright: © 2019 del Mar Fernández et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and Supporting Information files.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

For PMDD, the results were OR = 3.70; 95%CI: 1.27–10.77 and 5.73; 95%CI: 1.96–16.77, respectively.

High levels in the large majority of coping strategies were also associated with increased odds of PMS and PMDD.

Conclusions

Psychological factors including perceived stress, neuroticism and coping strategies are strongly related to PMS/PMDD. This association is unlikely to be due to confounding or misclassification bias. A reverse causation process cannot be ruled out although its likelihood is remote.

Introduction

Premenstrual syndrome (PMS) and its most severe form, Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD), are defined as the set of recurrent physical and psychic symptoms in the luteal phase of the menstrual cycle[1]. Although classified separately, both clinical groups have a common pathophysiological basis[2].

While the prevalence of PMS varies between 20% and 40%, that of PMDD sways between 3 and 8% in women of childbearing age in the United States.[3] Worldwide, according to a recent meta-analysis, about half of women suffer from this syndrome.[4]

PMS affects the daily life of women as it interferes with work, study, and interpersonal relationships[3,5]. The annual total costs per woman in the US were estimated at \$ 5,000[5]. A large proportion of cases is not diagnosed due to the difficulties encountered by the physicians in establishing a diagnosis and to the fact that women do not usually consult a doctor when they present symptoms of PMS[6]. These difficulties often relate to gender bias. Indeed, part of the community of health professionals is reluctant to diagnose a syndrome that they consider a mere cultural and social construct and not a real disease[7].

As a result, despite the high frequency of the syndrome, the burden of women seeking medical help and receiving a diagnosis is small and is probably declining[8]. It is remarkable that, before receiving a diagnosis, these women, on average, had sought medical help for 5.33 years from 3.75 physicians[9].

Previous studies have related PMS/PMDD and psychological and personality factors, such as psychological stress, coping styles and neuroticism[10–16]. However, these studies often use a cross-sectional design which hinders any causal inference.

Although disagreement exists about the meaning of the term “stress”, a common core concept refers to a process in which external demands (also called stressors) exceed the adaptation capacity of the organism and cause undesirable psychological and biological changes[17]. To cope with stress, several styles are used, including positive reframing, religious behavior or even substance use. These coping strategies are linked to personality types such as neuroticism. Neuroticism is a stable personality trait that can be defined as the individual’s inadequate response to stress and is characterized by instability and emotional insecurity, high levels of anxiety, along with psychosomatic symptoms[18]. It has been shown that subjects with a high degree of neuroticism tend to use avoidance or support coping strategies[19].

The objective of this study is, therefore, to investigate whether perceived stress, coping styles and neurotic personality are associated with premenstrual syndrome.

Methods

Study population

We set up a case-control study with newly diagnosed cases of PMS and PMDD. We selected 285 consecutive cases of PMS among women consulting for troubles related to menstruation and 285 controls. Motives of consultation included: heavy menstrual bleeding, hypomenorrhea, irregular menstruation cycles, amenorrhea and dysmenorrhea. We also selected 88 cases of PMDD and 176 controls. Participants were selected from three major public hospitals and one family counseling and planning center in the city of Santiago de Compostela and surroundings (Northwest Spain), which attend a population of approximately 400,000 users. Controls were individually age-matched to cases in each center.

All participants signed a consent form. The study was approved by Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia n°2011/117, PI: Carlos Regueira-Méndez.

Data collection

We collected the data through an anonymous, voluntary and self-completed questionnaire. Participants were selected by gynecologists and midwives of each center.

The questionnaire included a series of items about potential confounders of the relationship between psychological and personality variables and PMS, such as symptoms related to menstruation, socio-demographic factors, constitutional factors and other lifestyle factors.

To determine cases, we used the PSST (Premenstrual Syndrome Screening Tool) questionnaire[20], which consists of 19 questions about physical, behavioral and psychological symptoms in the five days before menstruation of the previous three months. The severity of each symptom was graded from 1 to 4 (1: none, 4: severe). The score obtained from this questionnaire, together with the presence of specific symptoms such as irritability and nervousness were used to differentiate between PMS and PMDD.

To define a PMS or PMDD case, the following algorithm was used. First, to label a case as PMS, we required a score ≥ 3 in one of the four questions about whether the women felt "irritable", "tense", "tearful" or "depressed". To define a PMDD case, we required a score of 4 in one of these same four questions. Furthermore, to define a case of PMS, a score ≥ 3 in one of the five variables of interference with "work performance, relationship with colleagues, family members, in social life or in household tasks" was required. Again, this score had to be 4 to define a case of PMDD. The last condition to be met to define PMS and PMDD cases is a score ≥ 3 in at least four of the first 14 questions (i.e. all questions except the five questions related to interference). Patients that did not meet the requirements were excluded from the study.

Controls were selected from women who attended the same health facility as cases but for motives different from PMS such as screening for uterine cancer, contraception counselling or desire for pregnancy. We confirmed the absence of PMS using the same questionnaire as above. The controls were required to have a score ≤ 2 in each item that described whether they felt "irritable", "tense", "tearful" or "depressed" and also a score ≤ 2 on all the interference variables described above.

We measured psychologic stress during the last three months by means of the scale of perceived stress proposed by Cohen et al. and validated in a Spanish population [21].

To assess coping styles, we used the scale proposed by Carver et al.[22] which differentiates 14 types of coping, each of them evaluated by two items graded from 0 to 3. Additionally, we computed an average coping score by adding the scores of the 28 items divided by 28.

The degree of neuroticism was measured using 12 items of the scale proposed by Costa and McCrae (60 items)[23].

Statistical analysis

We used conditional logistic regression to obtain crude and adjusted Odds Ratios and their corresponding 95% confidence intervals. We conducted separate analyses for PMS and PMDD. Continuous variables that did not follow a normal distribution were log-transformed and those variables the distribution of which still showed important asymmetry after logarithmic transformation were divided into quartiles or terciles, according to the range of their distribution.

In the final model, those variables that modified the estimate of the OR of psychological variables by more than 10% were introduced[24]. These variables had shown previously some association with the risk of PMS in the univariate analysis. The final model included the following variables: number of hours of sleep, satisfaction with the quality of sleep and age of menarche.

The following candidate variables were analyzed for potential inclusion in the model but were finally discarded: menstrual irregularity, dysmenorrhea, number of pregnancies, antecedents of abortions, use of anovulants and intrauterine device, treatment with antidepressants, caffeine intake, alcohol intake, intake of various nutrients, and total energy expenditure.

The analyses were performed with STATA version 12[25].

Results

We included 285 cases with PMS and 285 age-matched controls (case-control ratio 1:1), as well as 88 cases with PMDD and their 176 corresponding age-matched controls (case-control ratio 1:2). The response rate was 80% among initially approached cases and 80% in controls. The average age was 32 years for cases and controls, both for PMS and PMDD. Due to the low number of partial missing data, and thus, the fact that these missing data could not sensibly modify the results, we did not perform any imputation procedure.

In [Table 1](#) we observe that PMS cases had an earlier menarche and a lower body mass index than the control group, as well as a higher proportion of nulliparous women. Due to the fact that the city in which this case-control study was carried out is a university city, a large proportion of the sample had high educational level. PMS cases had higher education than controls. In [Table 2](#), this imbalance is also observed between PMDD cases and their controls.

Effect of psychosocial and personality variables on PMS

The data of the relation between PMS and psychosocial and personality variables are shown in [Table 3](#).

Medium and high levels (3rd and 4th quartiles of the distribution) of perceived stress are strongly associated with PMS: OR = 2.49, 95% CI: 1.41–4.39 and OR = 4.90, 95% CI: 2.70–8.89, respectively. Furthermore, medium and high levels of neuroticism exert a similar effect on PMS (OR = 2.61, 95% CI: 1.35–5.05 and OR = 5.79; 95% CI: 2.63–12.76 respectively).

[Table 4](#) shows that high levels of total coping score (4th quartile) are also related to PMS (OR = 3.26; 95% CI: 1.70–6.24). Furthermore, high levels of the following coping strategies were associated with a considerable increase in the odds of PMS: “planning” (OR = 2.17; 95% CI: 1.19–3.96), “use of emotional support” (OR = 2.06; 95% CI: 1.16–3.66), “use of instrumental support” (OR = 2.14; 95% CI: 1.24–3.70), “self-distraction” (OR = 2.39; 95% CI: 1.35–4.23), “venting” (OR = 2.56; 95% CI: 1.37–4.79), behavioural disengagement (OR = 2.58; 95% CI:

Table 1. Distribution of 285 PMS cases and 285 age-matched controls according to social, anthropometric and gynecological variables.

Characteristics	Category	N° cases	%	N° controls	%
Body mass index (Kg/m ²)*	<19	22	8.1	14	5.2
	19–24.9	182	67.4	160	59.9
	25–30	41	15.2	62	23.2
	>30	25	9.3	31	11.6
Educational level [†]	primary	46	16.3	46	16.1
	secondary	80	28.4	111	38.9
	university	156	55.3	128	44.9
Menarche age [†]	<= 11	74	26.1	48	16.8
	12 y 13	153	54.1	162	56.8
	>= 14	56	19.8	75	26.3
Number of pregnancies	0	147	51.6	131	46.0
	1	66	23.2	70	24.6
	> 1	72	25.3	84	29.5
Number of abortions	0	233	81.8	229	80.4
	1	43	15.1	49	17.2
	> 1	9	3.2	7	2.5
Oral contraception [†]	no	181	80.8	187	81.0
	yes	43	19.2	44	19.0
Intrauterine device [†]	no	235	92.9	240	91.3
	yes	18	7.1	23	8.7

*The sum of different categories is < 285 due to partial missing data

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212557.t001>

Table 2. Distribution of 88 PMDD cases and 176 age-matched controls according to social, anthropometric and gynecological variables.

Characteristics	Category	N° cases	%	N° controls	%
Body mass index (Kg/m ²)*	<19	8	9.6	9	5.4
	19–24.9	56	67.5	108	65.1
	25–30	14	16.9	35	21.1
	>30	5	6.0	14	8.4
Educational level [†]	primary	18	20.9	31	17.6
	secondary	23	26.7	72	40.9
	university	45	52.3	73	41.5
Menarche age	<= 11	21	23.9	27	15.3
	12 y 13	50	56.8	98	55.7
	>= 14	17	19.3	51	29.0
Number of pregnancies	0	47	53.4	74	42.0
	1	18	20.5	48	27.3
	> 1	23	26.1	54	30.7
Number of abortions	0	69	78.4	147	83.5
	1	13	14.8	24	13.6
	> 1	6	6.8	5	2.8
Oral contraception [†]	no	57	80.3	112	80.0
	yes	14	19.7	28	20.0
Intrauterine device [†]	no	72	93.5	147	93.0
	yes	5	6.5	11	7.0

*The sum of different categories is < the total number of cases or controls due to partial missing data

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212557.t002>

Table 3. Crude and adjusted Odds Ratios of perceived stress and neuroticism.

Variable	Category	N* cases	%	N* controls	%	Crude OR	Adjusted OR*
PMS							
Perceived stress	1st quartile	53	19.1	103	37.6	1	1
	2nd quartile	73	26.4	84	30.7	1.58 (0.98–2.56)	1.62 (0.91–2.69)
	3rd quartile	55	19.9	48	17.5	2.25 (1.32–3.84)	2.49 (1.41–4.39)
	4th quartile	96	34.7	39	14.5	4.69 (2.71–8.11)	4.90 (2.70–8.89)
Neuroticism	1st quartile	43	17.3	75	31.9	1	1
	2nd quartile	57	22.9	85	36.2	1.06 (0.59–1.90)	0.97 (0.53–1.80)
	3rd quartile	82	32.9	52	22.1	2.83 (1.52–5.26)	2.61 (1.35–5.05)
	4th quartile	67	26.9	23	9.8	4.74 (2.34–9.60)	5.79 (2.63–12.76)
PMDD							
Perceived stress	1st quartile	16	18.8	65	38.2	1	1
	2nd quartile	8	9.4	40	23.5	0.78 (0.29–2.12)	0.83 (0.29–2.32)
	3rd quartile	23	27.1	42	24.7	2.59 (1.12–6.00)	2.53 (1.06–6.06)
	4th quartile	38	44.7	23	13.5	8.93 (6.63–21.98)	8.05 (3.07–21.12)
Neuroticism	1st quartile	10	12.7	42	27.6	1	1
	2nd quartile	18	22.8	56	36.8	1.46 (0.54–3.97)	1.80 (0.64–5.06)
	3rd quartile	21	26.6	24	15.8	3.58 (1.29–9.98)	3.70 (1.27–10.77)
	4th quartile	30	38.0	30	19.7	5.75 (2.08–15.84)	5.73 (1.96–16.77)

* Adjusted for sleep hours, sleep satisfaction and age at menarche

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212557.t003>

1.16–5.75), and self-blame (OR = 4.57; 95% CI: 2.40–8.73). Substance use was also strongly associated with PMS (OR = 2.50; 95% CI: 1.46–4.28).

Effect of psychosocial and personality variables in PMDD

Globally, the results for PMDD resemble those obtained for PMS (Table 3). Medium and high levels (3rd and 4th quartiles of the distribution) of perceived stress are associated with PMDD: OR = 2.53, 95% CI: 1.06–6.06 and OR = 8.05, 95% CI: 3.07–21.12, respectively. Furthermore, medium and high levels of neuroticism exert a similar effect on PMDD (OR = 3.70, 95% CI: 1.27–10.77 and OR = 5.73; 95% CI: 1.96–16.77 respectively).

High levels of total coping score (4th quartile) are related to the odds of PMDD (OR = 3.94; 95% CI: 1.58–9.79) (Table 5). Among the coping styles that showed an effect, medium levels of “active coping”, but not high levels, are associated with PMS (OR = 3.18; 95% CI: 1.23–8.20). Other coping strategies the high levels of which were strongly associated with PMDD were as follows: “planning” (OR = 3.98; 95% CI: 1.53–10.35), “use of instrumental support” (OR = 2.61; 95% CI: 1.11–6.15), “self-distraction” (OR = 4.58; 95% CI: 1.80–11.64), “venting” (OR = 3.17; 95% CI: 1.34–7.46), behavioural disengagement (OR = 5.06; 95% CI: 1.46–17.53), and self-blame (OR = 5.88; 95% CI: 2.43–14.20). As observed for PMS, substance use was also strongly associated with PMDD (OR = 5.95; 95% CI: 2.39–14.83).

Discussion

Our findings indicate that high levels of psychological stress and neuroticism are strongly associated with PMS and PMDD. While the effect of high levels of neuroticism is similar in PMS and PMDD, that of perceived stress is considerably stronger in PMDD.

High levels of coping styles are also related to PMS and PMDD. Except for 4 out of 14 styles (positive reframing, acceptance, humor and turning to religion), PMS and PMDD cases were

Table 4. Crude and adjusted Odds Ratios of coping styles and PMS.

Variable	Category	N° cases	%	N° controls	%	Crude OR	Adjusted OR*
Total coping	1st quartile	58	21.7	79	30.2	1	1
	2nd quartile	72	27.0	83	31.7	1.20 (0.72–2.02)	1.06 (0.61–1.86)
	3rd quartile	57	21.3	62	23.7	1.25 (0.73–2.13)	1.26 (0.71–2.22)
	4th quartile	80	30.0	38	14.5	2.92 (1.61–5.29)	3.26 (1.70–6.24)
Active coping	1st quartile	57	20.7	51	26.7	1	1
	2nd quartile	71	25.8	78	21.8	1.56 (0.94–2.59)	1.63 (0.95–2.81)
	3rd quartile	84	30.5	56	28.6	1.47 (0.89–2.43)	1.70 (0.99–2.91)
	4th quartile	63	22.9	61	22.9	1.18 (0.69–2.01)	1.37 (0.77–2.42)
Planning	1st quartile	80	29.0	101	37.8	1	1
	2nd quartile	59	21.4	59	22.1	1.32 (0.81–2.13)	1.32 (0.80–2.20)
	3rd quartile	76	27.5	68	25.5	1.50 (0.92–2.44)	1.52 (0.90–2.57)
	4th quartile	61	22.1	39	14.6	2.11 (1.21–3.68)	2.17 (1.19–3.96)
Positive reframing	1st quartile	21	7.6	17	6.4	1	1
	2nd quartile	87	31.4	91	34.1	0.81 (0.40–1.63)	0.88 (0.42–1.85)
	3rd quartile	58	20.9	56	21.0	0.83 (0.40–1.73)	0.99 (0.45–2.18)
	4th quartile	111	40.1	103	38.6	0.89 (0.44–1.81)	1.00 (0.48–2.12)
Acceptance	1st quartile	82	29.9	73	27.3	1	1
	2nd quartile	66	24.1	59	22.1	1.00 (0.61–1.63)	0.95 (0.56–1.60)
	3rd quartile	70	25.5	71	26.6	0.86 (0.54–1.40)	0.82 (0.49–1.38)
	4th quartile	56	20.4	64	24.0	0.74 (0.44–1.22)	0.82 (0.48–1.42)
Humor	1st quartile	74	26.8	66	24.7	1	1
	2nd quartile	101	36.6	107	40.1	0.85 (0.54–1.33)	0.90 (0.55–1.45)
	3rd quartile	23	8.3	31	11.6	0.60 (0.31–1.14)	0.60 (0.30–1.20)
	4th quartile	78	28.3	63	23.6	1.05 (0.66–1.67)	1.20 (0.73–1.97)
Religion	1st quartile	134	48.6	139	51.9	1	1
	2nd quartile	47	47.0	35	13.1	1.56 (0.93–2.63)	1.66 (0.95–2.89)
	3rd quartile	58	58.0	66	24.6	0.90 (0.59–1.37)	1.00 (0.63–1.57)
	4th quartile	37	37.0	28	10.4	1.47 (0.83–2.59)	1.37 (0.74–2.55)
Using emotional support	1st quartile	115	41.7	129	48.3	1	1
	2nd quartile	55	19.9	56	21.0	1.11 (0.70–1.75)	1.11 (0.68–1.81)
	3rd quartile	54	19.6	54	20.2	1.05 (0.66–1.66)	1.25 (0.73–2.04)
	4th quartile	52	18.8	28	10.5	2.07 (1.19–3.59)	2.06 (1.16–3.66)
Using instrumental support	1st quartile	114	41.2	131	49.2	1	1
	2nd quartile	44	15.9	50	18.8	1.03 (0.63–1.69)	1.09 (0.64–1.84)
	3rd quartile	59	21.3	50	18.8	1.42 (0.89–2.28)	1.53 (0.93–2.53)
	4th quartile	60	21.7	35	13.2	1.99 (1.18–3.57)	2.14 (1.24–3.70)
Self-distraction	1st quartile	102	37.0	127	47.6	1	1
	2nd quartile	67	24.3	77	28.8	1.08 (0.69–1.69)	1.17 (0.72–1.89)
	3rd quartile	56	20.3	38	14.2	1.61 (0.97–2.68)	1.69 (0.99–2.91)
	4th quartile	51	18.5	25	9.4	2.27 (1.32–3.91)	2.39 (1.35–4.23)
Denial	1st quartile	102	36.8	124	46.4	1	1
	2nd quartile	70	25.3	63	23.6	1.37 (0.89–2.10)	1.44 (0.91–2.27)
	3rd quartile	73	26.4	58	21.7	1.61 (1.02–2.54)	1.67 (1.02–2.72)
	4th quartile	32	11.6	22	8.2	2.02 (1.06–3.88)	1.7 (0.85–3.39)

(Continued)

Table 4. (Continued)

Variable	Category	N ^o cases	%	N ^o controls	%	Crude OR	Adjusted OR [*]
Venting	1st quartile	46	16.7	57	21.5	1	1
	2nd quartile	85	30.8	100	37.7	0.97 (0.60–1.57)	1.14 (0.68–1.91)
	3rd quartile	75	27.2	65	24.5	1.42 (0.83–2.41)	1.38 (0.79–2.42)
	4th quartile	70	25.4	43	16.2	2.19 (1.23–3.92)	2.56 (1.37–4.79)
Substance use	no	219	79.1	241	90.3	1	1
	yes	58	20.9	26	9.7	2.43 (1.46–4.04)	2.50 (1.46–4.28)
Behavioral disengagement	1st quartile	112	40.6	137	51.7	1	1
	2nd quartile	75	27.2	67	25.3	1.42 (0.89–2.55)	1.47 (0.91–2.40)
	3rd quartile	56	20.3	46	17.4	1.47 (0.91–2.38)	1.52 (0.90–2.56)
	4th quartile	33	12.0	15	5.7	3.1 (1.47–6.56)	2.58 (1.16–5.75)
Self-Blame	1st quartile	58	21	91	34.1	1	1
	2nd quartile	83	30.1	92	34.5	1.42 (0.88–2.30)	1.61 (0.96–2.71)
	3rd quartile	47	17	47	17.6	1.55 (0.89–2.72)	1.63 (0.96–2.94)
	4th quartile	88	31.9	37	13.9	4.11 (2.29–7.38)	4.57 (2.40–8.73)

* Adjusted for sleep hours, sleep satisfaction and age at menarche

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212557.t004>

more susceptible to present high coping scores than controls. Carver et al. classify coping strategies in two broad patterns: “adaptive coping” which includes active coping, planning, positive reframing, acceptance, emotional and instrumental support; and “dysfunctional coping” which includes denial, behavioral disengagement, venting, substance use and self-distraction [22]. The rest of coping styles was not explicitly assigned to one or another group. Our analysis did not find evidence of differences in the effect between the two coping patterns in PMS or PMDD.

Our results are in accordance with the several studies carried out on psychological factors and the development of PMS[10–16]. The large majority of these studies used a cross-sectional design and thus, are not optimal for causal inference purposes.

The effect observed in our study is not easily ascribed to confounding as a large set of potential confounders were considered in the analysis and estimates were not significantly modified when these potential confounders were introduced in the model.

The general view that is generally accepted is that psychological factors interact with physiological menstrual cycle changes and symptoms to produce distress. Some women respond to these cycle changes using dysfunctional coping. This maladaptation increases the premenstrual symptoms that are eventually labeled as PMS[26]. Indeed, coping with PMS may be rendered extremely difficult due to male-centered values, behaviors and attitudes toward women suffering from this syndrome[27].

PMS is due to a hypersensitivity of the woman to changes in the activity of gonadal hormones and its development possibly involves complex interactions of hormonal, neural, and behavioral factors[28,29]. It has been suggested that the main etiological factor of this hypersensitivity is a genetically-determined predisposition. More specifically, holders of a polymorphism in the serotonin transporter promoter gene (5-HTTLPR) have been associated with a higher risk of PMS[16,30]. This genetic factor, not assessed in our study, could possibly play the role of effect modifier in the relation between psychological factors and PMS/PMDD. The effect of stress and neuroticism could then be different depending on whether women harbor this polymorphism or do not.

Table 5. Crude and adjusted Odds Ratios of coping styles and PMDD.

Variable	Category	N° cases	%	N° controls	%	Crude OR	Adjusted OR*
Total coping	1st quartile	18	22.0	56	34.8	1	1
	2nd quartile	13	15.9	39	24.2	1.06 (0.46–2.41)	1.26 (0.51–3.13)
	3rd quartile	21	25.6	42	26.1	1.45 (0.66–3.16)	1.52 (0.61–3.75)
	4th quartile	30	36.6	24	14.9	4.03 (1.76–9.23)	3.94 (1.58–9.79)
Active coping	1st quartile	57	20.7	71	26.7	1	1
	2nd quartile	71	25.8	58	21.8	2.92 (1.21–7.07)	4.33 (1.56–12.00)
	3rd quartile	84	30.5	76	28.6	2.12 (0.93–4.81)	3.18 (1.23–8.20)
	4th quartile	63	22.9	61	22.9	1.51 (0.64–3.56)	1.83 (0.72–4.70)
Planning	1st quartile	18	22.0	68	41.2	1	1
	2nd quartile	23	28.0	32	19.4	2.62 (1.20–5.72)	2.65 (1.13–6.20)
	3rd quartile	22	26.8	45	27.3	2.04 (0.95–4.41)	2.14 (0.90–5.09)
	4th quartile	19	23.2	20	12.1	3.46 (1.45–8.26)	3.98 (1.53–10.35)
Positive reframing	1st quartile	21	7.6	17	6.4	1	1
	2nd quartile	87	31.4	91	34.1	1.04 (0.34–3.19)	1.27 (0.37–4.31)
	3rd quartile	58	20.9	56	21.0	0.84 (0.27–2.62)	0.85 (0.25–2.89)
	4th quartile	111	40.1	103	38.6	1.12 (0.38–3.34)	1.39 (0.42–4.60)
Acceptance	1st quartile	82	29.9	73	27.3	1	1
	2nd quartile	66	24.1	59	22.1	1.44 (0.68–3.07)	1.55 (0.67–3.58)
	3rd quartile	70	25.5	71	26.6	1.51 (0.71–3.22)	2.12 (0.91–4.94)
	4th quartile	56	20.4	64	24.0	0.87 (0.39–1.91)	0.98 (0.40–2.39)
Humor	1st quartile	74	26.8	66	24.7	1	1
	2nd quartile	101	36.6	107	40.1	0.87 (0.43–1.76)	0.98 (0.46–2.10)
	3rd quartile	23	8.3	31	11.6	1.29 (0.49–3.36)	1.37 (0.49–3.85)
	4th quartile	78	28.3	63	23.6	1.27 (0.61–2.64)	1.34 (0.59–3.00)
Religion	1st quartile	134	48.6	139	51.9	1	1
	2nd quartile	47	17.0	35	13.1	1.89 (0.87–4.01)	1.75 (0.77–3.98)
	3rd quartile	58	21.0	66	24.6	0.78 (0.39–1.57)	0.83 (0.39–1.76)
	4th quartile	37	13.4	28	10.4	1.42 (0.60–3.36)	1.05 (0.40–2.77)
Using emotional support	1st quartile	115	41.7	129	48.3	1	1
	2nd quartile	55	19.9	56	21.0	1.23 (0.60–2.50)	1.25 (0.57–2.72)
	3rd quartile	54	19.6	54	20.2	1.11 (0.55–2.27)	1.63 (0.72–3.67)
	4th quartile	52	18.8	28	10.5	2.10 (0.89–4.95)	2.04 (0.81–5.11)
Using instrumental support	1st quartile	35	42.2	85	51.8	1	1
	2nd quartile	11	13.3	32	19.5	0.81 (0.37–1.80)	0.75 (0.30–1.85)
	3rd quartile	19	22.9	29	17.7	1.64 (0.80–3.34)	2.33 (1.03–5.26)
	4th quartile	18	21.7	18	11.0	2.42 (1.09–5.37)	2.61 (1.11–6.15)
Self-distraction	1st quartile	23	27.7	71	43.0	1	1
	2nd quartile	18	21.7	50	30.3	1.22 (0.58–2.57)	1.11 (0.49–2.48)
	3rd quartile	18	21.7	24	14.5	1.98 (0.90–4.39)	2.18 (0.91–5.18)
	4th quartile	24	28.9	20	12.1	4.73 (2.00–11.15)	4.58 (1.80–11.64)
Denial	1st quartile	102	36.8	124	46.4	1	1
	2nd quartile	70	25.3	63	23.6	1 (0.49–2.07)	0.88 (0.41–1.91)
	3rd quartile	73	26.4	58	21.7	1.35 (0.70–2.63)	1.52 (0.72–3.19)
	4th quartile	32	11.6	22	8.2	2.64 (0.97–7.18)	1.60 (0.52–4.96)

(Continued)

Table 5. (Continued)

Variable	Category	N* cases	%	N* controls	%	Crude OR	Adjusted OR*
Venting	1st quartile	18	21.7	48	29.3	1	1
	2nd quartile	19	22.9	56	34.1	0.66 (0.29–1.49)	0.65 (0.27–1.61)
	3rd quartile	18	21.7	38	23.2	0.97 (0.43–2.22)	0.79 (0.31–2.01)
	4th quartile	28	33.7	22	13.4	2.73 (1.31–5.69)	3.17 (1.34–7.46)
Substance use	no	59	71.1	153	92.7	1	1
	yes	24	28.9	12	7.3	5.94 (2.54–13.92)	5.95 (2.39–14.83)
Behavioral disengagement	1st quartile	27	32.9	88	53.7	1	1
	2nd quartile	23	28.0	41	25.0	1.74 (0.86–3.52)	1.51 (0.72–3.16)
	3rd quartile	19	23.2	26	15.9	2.61 (1.15–5.96)	2.28 (0.95–5.46)
	4th quartile	13	15.9	9	5.5	6.58 (2.14–20.26)	5.06 (1.46–17.53)
Self-Blame	1st quartile	20	24.1	61	37.0	1	1
	2nd quartile	18	21.7	56	33.9	1.03 (0.49–2.14)	1.11 (0.50–2.94)
	3rd quartile	14	16.9	30	18.2	1.47 (0.63–3.44)	1.54 (0.61–3.86)
	4th quartile	31	37.3	18	10.9	5.02 (2.29–11.04)	5.88 (2.43–14.2)

* Adjusted for sleep hours, sleep satisfaction and age at menarche

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212557.t005>

In our study, we cannot rule out some amount of misclassification in the PMS/PMDD assessment since the diagnosis is based on a subjective symptom score. Furthermore, this assessment, as in any case-control study, was carried out retrospectively. Some authors have suggested that retrospective assessment of PMS could potentially cause overreport of symptom severity, which could lead to the inclusion of subjects without true PMS in the case group [8]. However, this misclassification bias, if any, is unlikely to modify the conclusion of this study because if there is any erroneous classification, it is likely that this error occurs regardless of the exposure status, since the subjects were not aware of the hypothesis of the study that related psychological factors and PMS. To explore the direction and magnitude of the potential bias due to misclassification of outcome, we reanalyzed the data by introducing the stress and neuroticism exposure variables as dichotomous (exposed/non-exposed). The resulting Odds Ratios were for PMS/perceived stress: 2.68 (95% CI: 1.78–4.06), PMS/neuroticism 3.61 (95% CI: 2.19–5.94), PMDD/perceived stress 4.34 (95% CI: 2.12–8.88), and PMDD/neuroticism 3.14 (95% CI: 1.62–6.08). These results suggest that the true association between these psychological factor and PMS may even be stronger than the one we have observed, as non-differential misclassification of a dichotomous variable always yield bias towards the null value, i.e decreases the effect.

Our study was a case-control study in which cases of PMS/PMDD were incident. Theoretically, the levels of perceived stress, neuroticism and coping refer to a time window that precedes the onset of the syndrome. However, it is not unlikely that the premenstrual symptoms, albeit in a less intense form, were concomitant to the assessment of psychological factors. A reverse causation process, in which the presence of premenstrual symptoms produces stress and inadequate coping strategies, cannot be ruled out. This could explain the fact that high levels of certain adaptive coping strategies, expected to reduce the odds of PMS/PMDD, were eventually associated with a large increase in the odds risk.

Furthermore, as in any case-control study, our study may be subject to recall bias. PMS/PMDD cases may better assess their psychological factors than controls. However, this is unlikely to occur as the participants were not aware of the hypothesis of the study. Indeed, the hypothesis of a relation between psychological factors and premenstrual syndrome was not

disclosed to the participants, as these factors were only part of a long list of exposure factors that have been assessed in the questionnaire.

Conclusion

This case-control study found a strong association between psychological factors including perceived stress, neuroticism and coping strategies and the occurrence of PMS/PMDD. The association persisted after control for several risk factors and is unlikely to be due to misclassification bias. Although from a strict point of view a reverse causation process cannot be ruled out, due to the nature of the exposure factors explored, our findings are strengthened by the fact that they are in general agreement with previous work and by the biological plausibility of the relation between psychological stress and PMS/PMDD.

Future research on the etiology of PMS should abandon cross-sectional designs as suggested by PMS experts a decade ago[31]. Indeed, this type of design does not allow for adequate causal inference, a fact that may render any finding deceptive. Stress reduction programs may be an effective prevention tool as recommended by experts[32]. It has been shown that, in the long run, non-avoidant coping, also called attention coping, was associated with more positive outcomes. However, avoidant tactics may be more effective in the short run[33]. Last, serious efforts should be made by the community of health professionals to modify prevailing cultural attitudes and overcome gender-biased detrimental decisions in the diagnosis and control of premenstrual syndrome.

Supporting information

S1 File. Questionnaire: Original Spanish Version.

(PDF)

S2 File. Questionnaire: English translation.

(DOCX)

S3 File. Database PMS.

(DTA)

S4 File. Database PMDD.

(DTA)

S5 File. Variables definition.

(ODT)

Author Contributions

Conceptualization: María del Mar Fernández, Bahi Takkouche.

Data curation: María del Mar Fernández, Carlos Regueira-Méndez, Bahi Takkouche.

Formal analysis: María del Mar Fernández.

Methodology: Carlos Regueira-Méndez, Bahi Takkouche.

Supervision: Bahi Takkouche.

Writing – original draft: María del Mar Fernández.

Writing – review & editing: Carlos Regueira-Méndez, Bahi Takkouche.

References

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2014.
2. O'Brien PM, Backstrom T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, Epperson CN et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: The ISPMO Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health*. 2011; 14(1):13–21.
3. Rapkin AJ, Winer SA. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: Quality of life and burden of illness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2009; 9(2):157–170. <https://doi.org/10.1586/erp.09.14> PMID: 19402804
4. Direkvand-Moghadam A, Sayehmiri K, Delpisheh A, Kaikhavandi S. Epidemiology of premenstrual syndrome (PMS)-A systematic review and meta-analysis study. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(2):106–109. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8024.4021> PMID: 24701496
5. Borenstein JE, Dean BB, Endicott J, Wong J, Brown C, Dickerson V, et al. Health and economic impact of the premenstrual syndrome. *J Reprod Med*. 2003; 48(7):515–524. PMID: 12953326
6. Futterman LA, Rapkin AJ. Diagnosis of premenstrual disorders. *J Reprod Med*. 2006; 51(4 Suppl):349–358. PMID: 16734318
7. Browne TK. Is premenstrual dysphoric disorder really a disorder? *J Bioeth Inq*. 2015; 12(2):313–330. <https://doi.org/10.1007/s11673-014-9567-7> PMID: 25164305
8. Knaapen L, Weisz G. The biomedical standardization of premenstrual syndrome. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci*. 2008; 39(1):120–134. <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2007.12.009> PMID: 18331959
9. Kraemer GR, Kraemer RR. Premenstrual syndrome: Diagnosis and treatment experiences. *J Womens Health*. 1998; 7(7):893–907. PMID: 9785316
10. Friedman D, Jaffe A. Influence of life-style on the premenstrual syndrome. analysis of a questionnaire survey. *J Reprod Med*. 1985; 30(10):715–719. PMID: 4067940
11. Gannon L, Luchetta T, Pardi L, Rhodes K. Perimenstrual symptoms: Relationships with chronic stress and selected lifestyle variables. *Behav Med*. 1989; 15(4):149–159. <https://doi.org/10.1080/08964289.1989.9934578> PMID: 2597778
12. Ramcharan S, Love EJ, Fick GH, Goldfien A. The epidemiology of premenstrual symptoms in a population-based sample of 2650 urban women: Attributable risk and risk factors. *J Clin Epidemiol*. 1992; 45(4):377–392. PMID: 1569434
13. Freeman EW, Rickels K, Schweizer E, Ting T. Relationships between age and symptom severity among women seeking medical treatment for premenstrual symptoms. *Psychol Med*. 1995; 25(2):309–315. PMID: 7675918
14. Woods NF, Mitchell ES, Lentz MJ. Social pathways to premenstrual symptoms. *Res Nurs Health*. 1995; 18(3):225–237. PMID: 7754093
15. Yamamoto K, Okazaki A, Sakamoto Y, Funatsu M. The relationship between premenstrual symptoms, menstrual pain, irregular menstrual cycles, and psychosocial stress among Japanese college students. *J Physiol Anthropol*. 2009; 28(3):129–136. PMID: 19483374
16. Gingnell M, Comasco E, Orelund L, Fredrikson M, Sundstrom-Poromaa I. Neuroticism-related personality traits are related to symptom severity in patients with premenstrual dysphoric disorder and to the serotonin transporter gene-linked polymorphism 5-HTTLPR. *Arch Womens Ment Health*. 2010; 13(5):417–423. <https://doi.org/10.1007/s00737-010-0164-4> PMID: 20440524
17. Swartz MN. Stress and the common cold. *N Engl J Med*. 1991; 325(9):654–656. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108293250910> PMID: 1861700
18. Lahey BB. Public health significance of neuroticism. *Am Psychol*. 2009; 64(4):241–256. <https://doi.org/10.1037/a0015309> PMID: 19449983
19. Connor-Smith JK, Flachsbart C. Relations between personality and coping: A meta-analysis. *J Pers Soc Psychol*. 2007; 93(6):1080–1107. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.93.6.1080> PMID: 18072856
20. Steiner M, Macdougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSS) for clinicians. *Arch Womens Ment Health*. 2003; 6(3):203–209. <https://doi.org/10.1007/s00737-003-0018-4> PMID: 12920618
21. Takkouche B, Regueira C, Gestal-Otero JJ. A cohort study of stress and the common cold. *Epidemiology*. 2001; 12(3):345–349. PMID: 11338315
22. Carver CS. You want to measure coping but your protocol's too long: Consider the brief COPE. *Int J Behav Med*. 1997; 4(1):92–100. https://doi.org/10.1207/s15327558ijbm0401_6 PMID: 16250744
23. Costa PT, McCrae RR. Inventario de Personalidad NEO Revisado (NEO PI-r) e Inventario NEO Reducido de Cinco Factores (NEO FFI). Madrid: TEA Ediciones; 1999

24. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health* 1989; 79(3):340–349. PMID: [2916724](#)
25. StataCorp. Stata statistical software: Release 12. College Station, TX: Stata Corp 2011.
26. Craner JR, Sigmon ST, Martinson AA. Self-focused attention in response to laboratory stressors among women with premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health*. 2015; 18(4):595–606. <https://doi.org/10.1007/s00737-015-0505-4> PMID: [25647070](#)
27. Hoga LAK, Vulcano MA, Miranda CM, Manganiello A. Male behavior in front of women with premenstrual syndrome: Narratives of women. *Acta Paul Enferm*. 2010; 23(3):372–378.
28. Bertone-Johnson ER, Whitcomb BW, Missmer SA, Manson JE, Hankinson SE, Rich-Edwards JW. Early life emotional, physical, and sexual abuse and the development of premenstrual syndrome: A longitudinal study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014; 23(9):729–739.
29. Halbreich U. The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28 Suppl 3:55–99.
30. Praschak-Rieder N, Willeit M, Winkler D, Neumeister A, Hilger E, Zill P et al. Role of family history and 5-HTTLPR polymorphism in female seasonal affective disorder patients with and without premenstrual dysphoric disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002; 12(2):129–134. PMID: [11872329](#)
31. Carver CS, Connor-Smith J. Personality and coping. *Annu Rev Psychol*. 2010; 61:679–704. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.093008.100352> PMID: [19572784](#)
32. Gollenberg AL, Hediger ML, Mumford SL, Whitcomb BW, Hovey KM, Wactawski-Wende J et al. Perceived stress and severity of perimenstrual symptoms: The BioCycle study. *J Womens Health*. 2010; 19(5):959–967.
33. Suls J, Fletcher B. The relative efficacy of avoidant and nonavoidant coping strategies: a meta-analysis. *Health Psychol*. 1985; 4(3):249–88. PMID: [4029107](#)