



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

---

---

**“Estudio comparativo de seguridad y eficacia entre dos combinaciones de fármacos utilizados para el tratamiento de la dismenorrea primaria: ensayo clínico aleatorizado, triple ciego, controlado fase III”**

Tesis que para obtener el grado de:

**MAESTRA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DE LA SALUD**

Presenta:

**L.F. LAURA CRISTINA VARGAS LÓPEZ**

Director de Tesis

**DR. MARIO ISIDORO ORTIZ RAMÍREZ**

San Agustín Tlaxiaca Hgo. a 19 de enero de 2015.



Durante el desarrollo de estos estudios, se contó con una beca de manutención otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), número de beca 484573.

Durante el periodo abril a mayo de 2014 se realizó una estancia nacional de investigación en el Centro Institucional de Farmacovigilancia (CFAV) del Hospital Médica Sur en México Distrito Federal, apoyada por Beca Mixta del CONACyT.

*A mis amados padres. Por haberme dado la vida, el mejor ejemplo y por el extraordinario amor, apoyo e impulso que día a día incondicionalmente me han otorgado.*

*A mis hermanitos. Por ser mis amigos desde que nacimos y estar siempre presentes para mí.*

*A mi esposo. Porque además de ser el amor de mi vida, eres un excelente compañero y mi mejor amigo.*

*A mi tutor. Por el apoyo enorme brindado para la elaboración de ésta tesis. Por todas las enseñanzas, ayuda, orientación y amistad que me ha brindado. ¡Gracias!*

*A las(os) integrantes de mi comité tutorial. Gracias por las observaciones valiosas que realizaron para la conclusión de éste trabajo. Por toda su paciencia, apoyo y enseñanzas que me brindaron.*

*A mi familia y amigos(as) que han sido verdaderos cómplices en mi vida.*

*Lau.  
Enero 2015.*

## ÍNDICE GENERAL

|                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|
| <b>ÍNDICE GENERAL</b>                                           | i   |
| <b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>                                        | v   |
| <b>ÍNDICE DE TABLAS</b>                                         | vi  |
| <b>ABREVIATURAS</b>                                             | vii |
| <br>                                                            |     |
| <b>RESUMEN</b>                                                  | ix  |
| <b>ABSTRACT</b>                                                 | x   |
| <br>                                                            |     |
| <b>I INTRODUCCIÓN</b>                                           | 1   |
| <b>II ANTECEDENTES</b>                                          | 2   |
| 2.1 <i>Generalidades</i>                                        | 2   |
| 2.2 <i>Antecedentes del problema</i>                            | 3   |
| 2.2.1 <i>Prevalencia de la dismenorrea y factores de riesgo</i> | 4   |
| 2.2.2 <i>Severidad del padecimiento e incapacidad</i>           | 6   |
| 2.3 <i>Marco Teórico</i>                                        | 8   |
| 2.3.1 <i>Tratamiento de la dismenorrea</i>                      | 10  |
| 2.3.2 <i>Eficacia y seguridad de los fármacos en estudio</i>    | 14  |
| 2.3.2.1 <i>Paracetamol</i>                                      | 14  |
| 2.3.2.2 <i>Pirilamina</i>                                       | 16  |
| 2.3.2.3 <i>Naproxeno</i>                                        | 17  |
| 2.3.2.4 <i>Pamabrom</i>                                         | 18  |

|            |                                                       |    |
|------------|-------------------------------------------------------|----|
| 2.4        | <i>Etapas del desarrollo de un fármaco</i>            | 19 |
| 2.5        | <i>Reacciones adversas a medicamentos</i>             | 19 |
| 2.5.1      | <i>Clasificación de las reacciones adversas</i>       | 20 |
| <b>III</b> | <b>JUSTIFICACIÓN</b>                                  | 22 |
| <b>IV</b>  | <b>HIPÓTESIS</b>                                      | 24 |
| <b>V</b>   | <b>OBJETIVOS</b>                                      | 25 |
| 5.1        | <i>Objetivo General</i>                               | 25 |
| 5.2        | <i>Objetivos Específicos</i>                          | 25 |
| <b>VI</b>  | <b>MATERIAL Y MÉTODO</b>                              | 26 |
| 6.1        | <i>Diseño del estudio</i>                             | 26 |
| 6.2        | <i>Tiempo y lugar</i>                                 | 26 |
| 6.3        | <i>Selección de la población del estudio</i>          | 27 |
| 6.4        | <i>Criterios de selección</i>                         | 27 |
| 6.4.1      | <i>Criterios de inclusión</i>                         | 27 |
| 6.4.2      | <i>Criterios de exclusión</i>                         | 27 |
| 6.4.3      | <i>Criterios de eliminación</i>                       | 28 |
| 6.5        | <i>Tamaño de la muestra y técnica de muestro</i>      | 28 |
| 6.6        | <i>Método de aleatorización</i>                       | 29 |
| 6.7        | <i>Descripción de los tratamientos</i>                | 30 |
| 6.8        | <i>Dosis y periodo de administración por paciente</i> | 31 |
| 6.9        | <i>Proceso de cegamiento del estudio</i>              | 31 |
| 6.10       | <i>VARIABLES EN ESTUDIO</i>                           | 32 |
| 6.10.1     | <i>VARIABLES DE EFICACIA Y SEGURIDAD</i>              | 32 |
| 6.10.1.1   | <i>VARIABLE DE EFICACIA PRIMARIA</i>                  | 32 |

|             |                                                                                                                   |    |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 6.10.1.2    | <i>Variable de eficacia secundaria</i>                                                                            | 32 |
| 6.10.2      | <i>Variables relacionadas con los síntomas de dismenorrea</i>                                                     | 32 |
| 6.10.2.1    | <i>Evaluación general final</i>                                                                                   | 33 |
| 6.10.3      | <i>Variables demográficas y basales</i>                                                                           | 33 |
| 6.11        | <i>Número de centros participantes en el estudio</i>                                                              | 34 |
| 6.12        | <i>Análisis estadístico</i>                                                                                       | 34 |
| 6.13        | <i>Registro de datos, aspectos éticos y de bioseguridad</i>                                                       | 35 |
| <b>VII</b>  | <b>RESULTADOS</b>                                                                                                 | 36 |
| 7.1         | <i>Evaluación de la muestra seleccionada</i>                                                                      | 36 |
| 7.2         | <i>Características demográficas y basales de ambos grupos</i>                                                     | 37 |
| 7.3         | <i>Evaluación de dolor basal por dismenorrea</i>                                                                  | 41 |
| 7.4         | <i>Síntomas de dismenorrea postratamiento</i>                                                                     | 44 |
| 7.5         | <i>Proporción de pacientes que logró reducir al menos 50% del dolor basal al final del periodo de tratamiento</i> | 46 |
| 7.6         | <i>Evaluación final clínica</i>                                                                                   | 47 |
| 7.6.1       | <i>Evaluación de la eficacia de ambos tratamientos</i>                                                            | 47 |
| 7.7         | <i>Evaluación de los eventos adversos reportados</i>                                                              | 48 |
| 7.8         | <i>Resumen de los resultado</i>                                                                                   | 49 |
| <b>VIII</b> | <b>DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>                                                                                    | 51 |
| <b>IX</b>   | <b>CONCLUSIONES</b>                                                                                               | 57 |
| <b>X</b>    | <b>RECOMENDACIONES</b>                                                                                            | 58 |
| <b>XI</b>   | <b>BIBLIOGRAFÍA</b>                                                                                               | 60 |
| <b>XII</b>  | <b>ANEXOS</b>                                                                                                     | 66 |
| 12.1        | <i>Monografías de los medicamentos utilizados</i>                                                                 | 66 |

|            |                                    |    |
|------------|------------------------------------|----|
| 12.2       | <i>Instrumentos de recolección</i> | 75 |
| 12.2.1     | <i>Formato de reporte de caso</i>  | 75 |
| 12.2.2     | <i>Diario de la paciente</i>       | 84 |
| 12.3       | <i>Cartel de promoción</i>         | 91 |
| <b>XII</b> | <b>GLOSARIO DE TÉRMINOS</b>        | 92 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Factores que influyen en la aparición de la dismenorrea primaria.    | 5  |
| Figura 2. Estructura tridimensional del paracetamol.                           | 15 |
| Figura 3. Receptor a histamina H1.                                             | 16 |
| Figura 4. Estructura tridimensional del maleato de pirilamina.                 | 17 |
| Figura 5 Estructura tridimensional del naproxeno.                              | 18 |
| Figura 6. Estructura tridimensional del pamabrom.                              | 18 |
| Figura 7. Esquema del diseño del estudio.                                      | 26 |
| Figura 8. Descripción del tratamiento de prueba.                               | 30 |
| Figura 9. Descripción del tratamiento de referencia                            | 31 |
| Figura 10. Disposición final de las pacientes del estudio.                     | 36 |
| Figura 11. Proporción de pacientes con alergias a medicamentos de ambos grupos | 40 |
| Figura 12. Síntomas basales de dismenorrea primaria.                           | 43 |
| Figura 13.Grafica con las medias estimadas de las intensidades del dolor.      | 46 |
| Figura 14.Porcentaje de pacientes con una reducción al 50% del dolor           | 47 |

## ÍNDICE DE TABLAS

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1. Severidad reportada por dismenorrea primaria.                                                 | 7  |
| Tabla 2. Asignación aleatoria de las pacientes a los grupos de tratamiento.                            | 29 |
| Tabla 3. Variables: Síntomas establecidos para su evaluación.                                          | 33 |
| Tabla 4. Descripción de las pacientes que se retiraron del estudio.                                    | 37 |
| Tabla 5. Datos sociodemográficos de las pacientes.                                                     | 38 |
| Tabla 6. Registros de la sintomatología y características asociadas a la menstruación en ambos grupos. | 39 |
| Tabla 7. Historia clínica y exploración física de las pacientes.                                       | 40 |
| Tabla 8. Embarazos, partos y cesáreas.                                                                 | 41 |
| Tabla 9. Dolor basal y sintomatología reportados por las pacientes.                                    | 42 |
| Tabla 10. Sintomatología y dolor basal reportado por las pacientes, desglosado en intensidad.          | 42 |
| Tabla 11. Síntomas finales de dismenorrea primaria.                                                    | 44 |
| Tabla 12. Diferencias de medias de cada tratamiento para las intensidades de la EVA.                   | 45 |
| Tabla 13. Porcentajes de respuesta al tratamiento reportados por ambos grupos.                         | 47 |
| Tabla 14. Eventos adversos reportados.                                                                 | 48 |

## ABREVIATURAS

|                                 |                                                               |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>ACTH</b>                     | Hormona adrenocorticotropa                                    |
| <b>AINE</b>                     | Antiinflamatorio no esteroideo                                |
| <b>AINEs</b>                    | Antiinflamatorios no esteroideos                              |
| <b>BPC</b>                      | Buenas Prácticas Clínicas                                     |
| <b>CB1</b>                      | Receptor cannabinoide de tipo 1                               |
| <b>CI<sub>50</sub></b>          | Concentración inhibitoria 50                                  |
| <b>COFEPRIS</b>                 | Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios |
| <b>COX</b>                      | Ciclooxigenasa                                                |
| <b>COX-1</b>                    | Ciclooxigenasa 1                                              |
| <b>COX-2</b>                    | Ciclooxigenasa 2                                              |
| <b>COX-3</b>                    | Ciclooxigenasa 3                                              |
| <b>D.F.</b>                     | Distrito Federal                                              |
| <b>EVA</b>                      | Escala Visual Análoga                                         |
| <b>FDA</b>                      | Food and Drug Administration                                  |
| <b>FRC</b>                      | Formato de Reporte de Casos                                   |
| <b>ICSa</b>                     | Instituto de Ciencias de la Salud                             |
| <b>IV</b>                       | Vía intravenosa                                               |
| <b>NOM</b>                      | Norma Oficial Mexicana                                        |
| <b>OMS</b>                      | Organización Mundial de la Salud                              |
| <b>OTC</b>                      | Over the counter                                              |
| <b>PGF-2<math>\alpha</math></b> | Prostaglandina F 2 alfa                                       |
| <b>RAM</b>                      | Reacción adversa a medicamento                                |

|                               |                                               |
|-------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>SNC</b>                    | Sistema Nervioso Central                      |
| <b>SPM</b>                    | Síndrome premenstrual                         |
| <b>TGF-<math>\beta</math></b> | Factor de crecimiento transformante beta      |
| <b>UAEH</b>                   | Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo    |
| <b>UFD</b>                    | Universidad del Futbol y Ciencias del Deporte |
| <b>USA</b>                    | United States of America                      |
| <b>VO</b>                     | Vía oral                                      |

## RESUMEN

**Introducción:** La dismenorrea es una irregularidad o trastorno de la función menstrual. Este padecimiento se caracteriza por períodos dolorosos tipo cólico asociados a la menstruación con un enorme impacto en la calidad de vida de las mujeres, su productividad laboral y escolar. Estudios diversos han demostrado que la prevalencia de dismenorrea primaria en mujeres de México es variable pero significativa (desde un 28% reportado en Yucatán hasta un 90% reportado en estudiantes de Colima). En el estado de Hidalgo se han reportado prevalencias del 48.4% hasta un 64%. El alivio de la dismenorrea primaria se logra con el administración de analgésicos, ya sea solos o en combinación con otros tratamientos. Los medicamentos mayormente utilizados (prescritos y auto recetados) son combinaciones comerciales, por lo se realizó un ensayo clínico controlado comparando la seguridad y eficacia de dos de estas combinaciones en mujeres hidalguenses con dismenorrea primaria. **Objetivo:** Nuestro objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de un medicamento que contiene paracetamol, pirilamina y pamabrom (medicamento de referencia) versus paracetamol, naproxeno y pamabrom (medicamento de prueba) en pacientes con dismenorrea primaria. **Material y métodos:** Se realizó un estudio clínico controlado, longitudinal, experimental, aleatorizado, triple ciego y prospectivo de fase III, de acuerdo a la Legislación Nacional Mexicana y al artículo 100 fracción IV de la Ley General de Salud en su apartado para la realización de estudios clínicos y en apego a las Buenas Prácticas Clínicas (BPC). **Resultados:** Se incluyeron 200 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron criterios de exclusión. Se eliminaron once pacientes por falta de seguimiento y/o cumplimiento con la terapéutica o las indicaciones de tratamiento. Por este motivo, en el análisis final del estudio se incluyeron 98 pacientes que recibieron el medicamento de prueba, y 91 pacientes que recibieron el medicamento de referencia. Ambos medicamentos presentaron niveles de inhibición del dolor muy similares. Medicamento A (prueba): 60.38% Medicamento B (referencia): 63.6%. Solo se reportó un evento adverso que fue considerado como severo. **Conclusión:** Ambos medicamentos son significativamente similares en la eficacia en el tratamiento de la dismenorrea primaria. El medicamento de referencia presentó una mayor incidencia de eventos adversos que el medicamento de prueba.

## ABSTRACT

**Introduction:** Dysmenorrhea or painful menstruation is a disorder or irregularity of the menstrual function. This condition is characterized by painful periods of cramping associated with menstruation causing a huge impact on the quality of life in women, as well as on their working life and school productivity. In México, several studies have shown that the prevalence of primary dysmenorrhea in women is variable but significant (from 28% reported in Yucatan up to 90% of college students reported in Colima). In Hidalgo's state, it has been reported a prevalence ranging from 48.4% to 64%. The relief of primary dysmenorrhea can be accomplished with the administration of analgesics, either alone or in combination with other drugs. The medications mostly used (prescribed and non-prescribed) are commercial combinations, therefore a controlled clinical trial more compare safety and efficacy of two of these combinations in to women from Hidalgo's state with primary dysmenorrhea **Objective:** To demonstrate and compare the efficacy and safety of a fixed-dose combination medication with acetaminophen, pyrilamine and pamabrom (reference drug product) versus acetaminophen, naproxen and pamabrom (test drug product) in patients with primary dysmenorrhea. **Material and Methods:** A randomized, longitudinal, experimental, triple-blind, prospective, clinical phase III study was conducted, according to the Mexican National Legislation in the current Article 100, Section IV of the "Ley General de Salud" in its section for conducting clinical studies and in compliance with the Good Clinical Practices (GCP). **Results:** 200 Patients were included who met the inclusion criteria and had no exclusion criteria. Eleven patients were removed due to lack of monitoring and / or compliance with therapy or treatment indications. For this reason, in the final analysis 98 patients received the test drug product were included, and 91 patients received the reference drug products. Both drugs showed very similar pain inhibition levels. The test drug product: 60.38% and the reference drug products: 63.6%. Only one adverse event reported was considered to be severe. **Conclusion:** Both drugs were significantly similar in the efficacy for the treatment of primary dysmenorrhea. The reference drugs product had a higher incidence of adverse events than the test drugs product.

## I. INTRODUCCIÓN

La dismenorrea se define como el conjunto de síntomas que aparecen al final del ciclo menstrual y que la persona asocia al comienzo de la menstruación e inclusive durante la misma. La dismenorrea (del griego: *dis-dificultad*, *mes-menó* y *rhein*: fluir) y en lenguaje clínico “menstruación dolorosa”, es uno de los cuadros cíclicos dentro de los procesos dolorosos pélvicos crónicos<sup>1-3</sup>. Aunque etimológicamente el concepto de dismenorrea hace referencia a cualquier alteración que se observe en el ciclo menstrual (amenorrea, menalgia, etc.), en la actualidad el término se usa para referirse a todas aquellas sensaciones de malestar y dolor que se producen durante la menstruación. En la práctica clínica la dismenorrea se clasifica en dismenorrea primaria y dismenorrea secundaria<sup>2,4-6</sup>. La alta prevalencia de la dismenorrea primaria en nuestro país ha sido recopilada por pocos autores, reportándose desde un 28 a un 90%.<sup>7-11</sup>. Un gran número de mujeres sufren todavía en silencio la dismenorrea, la aceptación del cólico y la sintomatología asociada como “parte del ser mujer”. Además se ha documentado una incidencia alta de automedicación en estudiantes universitarias del Estado de Hidalgo equivalente al (61.7%)<sup>10</sup>; así mismo, se ha reportado que la primera elección de tratamiento realizada por la población encuestada fue una combinación de fármacos (paracetamol, pirilamina y pamabrom) denominada Syncol® y como elección segunda encontramos a la Buscapina Compuesta® (butilhioscina más metamizol), donde la butilhioscina es un antiespasmódico que en esta presentación se encuentra combinado con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) llamado naproxeno<sup>8-10</sup>. Una interacción se produce cuando los efectos de uno o más fármacos son modificados por la presencia de otro fármaco, un preparado fitoterapéutico, un alimento o bebida o bien alguna sustancia química ambiental. Estas interacciones pueden ser favorables o no. Actualmente existen muchas formas farmacéuticas en las que se incluye dos o más fármacos con la finalidad de que interactúen y produzcan un mejor efecto terapéutico. Las interacciones pueden ser a nivel farmacodinámico, farmacocinético o producirse en el momento de la preparación/administración del fármaco o en el tubo digestivo, al entrar en contacto las diferentes sustancias<sup>12</sup>. El uso de estas combinaciones se aplica en la terapéutica actualmente, incluyendo el tratamiento de la dismenorrea primaria, es por eso que se propuso realizar un estudio clínico en el que se comparara al medicamento de mayor uso en la población hidalguense contra otro medicamento que también sea el resultado de una combinación de fármacos. Se realizó un ensayo

clínico controlado, aleatorizado, triple ciego, fase III. La población elegida fueron mujeres universitarias diagnosticadas con dismenorrea primaria. El presente estudio se sometió a la aprobación del Comité de Ética en Investigación y la Comisión de Investigación de la Universidad del Fútbol y Ciencias del Deporte (UFD) y de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Se llevó siempre bajo lo estipulado en la última revisión de la Declaración de Helsinki, de acuerdo a la Legislación Nacional vigente y al artículo 100 fracción IV de la Ley General de Salud Mexicana en su apartado para la realización de estudios clínicos y en apego a las Buenas Prácticas Clínicas. De acuerdo al Art 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se clasificó como un ensayo con “Riesgo mayor al mínimo”.

## **II. ANTECEDENTES**

### *2.1 Generalidades*

La dismenorrea (etimológicamente “menstruación dificultosa”) es, uno de los padecimientos ginecológicos más comunes en la población femenina a nivel mundial. La dismenorrea se presenta en las mujeres como un dolor agudo de espasmo intermitente provocado por los espasmos y contracciones de los músculos uterinos; este dolor es usualmente localizado en la zona suprapúbica, no obstante, el dolor puede irradiar a la parte interna o trasera de los muslos o a la zona lumbar de la espalda. El dolor generalmente dura de 48 a 72 horas en la menstruación, además se caracteriza por su desarrollo dentro de las primeras horas del inicio de la menstruación y alcanza su pico más alto de acuerdo a como el fluido menstrual se vuelve más abundante, lo cual ocurre durante el primer o segundo día del ciclo<sup>3,5,13-14</sup>.

Se habla de dismenorrea primaria cuando no existe una patología pélvica que explique el trastorno. La dismenorrea primaria usualmente inicia dentro de los pocos años después de presentarse la menarca<sup>2,3,6</sup> y tiene su más alta incidencia durante la segunda década de la vida<sup>10,15</sup>. Usualmente no se debe hallar dolor cuando se realiza la palpación abdominal en la fase no menstrual en caso de dismenorrea primaria<sup>1,5</sup>. Es posible diferenciar la dismenorrea del síndrome

premenstrual y de la dismenorrea secundaria, basándonos en la historia del paciente. El dolor en el síndrome premenstrual es generalmente relacionado con entumecimiento de mamas e inflamación abdominal, a diferencia de la dismenorrea, en donde se presenta un dolor de tipo espasmódico en la parte baja del abdomen. Además los síntomas en el síndrome premenstrual comienzan antes de la menstruación y se resuelven usualmente al inicio del flujo de la menstruación<sup>5, 16</sup>. Se podrá sospechar un caso de dismenorrea secundaria, cuando los pacientes no responden adecuadamente al tratamiento típico de la dismenorrea primaria, es decir, a la administración de diversos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)<sup>5,17,18</sup>.

## *2.2 Antecedentes del problema*

Las mujeres que presentan dismenorrea primaria refieren que su dolor con una prevalencia de hasta un 50% de siendo presentado en medidas de intensidad que van del moderado a severo. Incluso, en varios estudios se ha demostrado que el dolor y malestar que presentan las pacientes con dismenorrea les puede ocasionar ausentismo laboral y/o escolar. Asimismo, se ha encontrado que el dolor puede causar incapacidad en las pacientes.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó la administración de manera escalonada de combinaciones de analgésicos y AINEs para el alivio del dolor de moderado a severo. Por este motivo, es altamente recomendable y justificable que estas pacientes reciban una combinación de varios fármacos para aliviar su malestar. Sin embargo, es difícil lograr un apego terapéutico de las pacientes cuando se les pide que se administren 2 ó 3 medicamentos de manera individual. En la actualidad existen nuevas tecnologías farmacéuticas, en donde en una sola forma farmacéutica (como puede ser una tableta o gragea) están contenidos 2 ó 3 diferentes fármacos, los cuales en general tienen diferentes mecanismos de acción, pero complementarios. Lo que se espera de este tipo de presentaciones farmacéuticas, es que causen un mejor alivio a dosis menores y con la consecuente disminución de las indeseables reacciones adversas a medicamentos (RAM). Sin embargo, es necesario que estos medicamentos prueben su seguridad y su eficacia. Por tal motivo, se emite la siguiente pregunta de investigación: ¿La combinación de naproxeno más paracetamol más pamabrom será eficaz y segura para el control de los síntomas que cursan las mujeres con dismenorrea primaria?

### *2.2.1 Prevalencia de la dismenorrea y factores de riesgo*

De acuerdo a la literatura mundial, la prevalencia de mujeres menstruantes que presentan dismenorrea primaria es sumamente variable. Así, la prevalencia de la dismenorrea se ha valorado a través de estudios epidemiológicos en varios países de Europa<sup>19-26</sup>. Norteamérica<sup>27-31</sup>, África<sup>32-33</sup>, Australia<sup>34</sup>, Asia<sup>35-36</sup> y más específicamente en México<sup>7,9-11</sup>. La prevalencia más alta reportada de dismenorrea primaria en México es del 90% publicada por Velasco-Rodríguez et al. en 2006 en un grupo de estudiantes de la licenciatura de enfermería de la ciudad de Colima, Colima, México, otras prevalencias significativamente elevados son 71.6% fue reportada por Harlow en Michigan, USA<sup>29</sup> y 50% fue reportada por MY Dawood en 1985<sup>4</sup>.

Las diferencias entre los porcentajes que surgen de distintas estadísticas, podrían obedecer al hecho de que la dismenorrea puede ser influenciada por diversos factores, los cuales pueden ser diferentes entre distintas poblaciones. En estudio realizado en México, se aplicó una encuesta para determinar la frecuencia de dismenorrea a 1066 estudiantes de la ciudad de México, D.F, en este estudio la prevalencia de dismenorrea primaria fue del 52.3% para las mujeres menores de 15 años; 63.8% para las estudiantes de 15 a 19 años; y de 52.3% para las estudiantes de 20 a 24 años<sup>11</sup>. Por otro lado, Pawlowski (2004) realizó un estudio para determinar la prevalencia de dismenorrea en una población Maya (Yaxcaban Yucatán, México)<sup>7</sup>. El estudio demostró una prevalencia general del 28%. Recientemente, se publicaron 2 estudios sobre prevalencia y factores de riesgo de dismenorrea primaria en estudiantes del año final del bachillerato y en estudiantes universitarias del Estado de Hidalgo<sup>9-10</sup>, en ellos se encontró una prevalencia del 48.4% en las estudiantes de bachillerato y de 64% para las universitarias. Entre los factores de riesgo que afectaron a las estudiantes se encuentra la edad temprana de la menarca, la duración y la cantidad de la menstruación, la irregularidad del ciclo menstrual y el tabaquismo. En la figura 1 se encuentran los factores que pueden influenciar a la dismenorrea primaria.

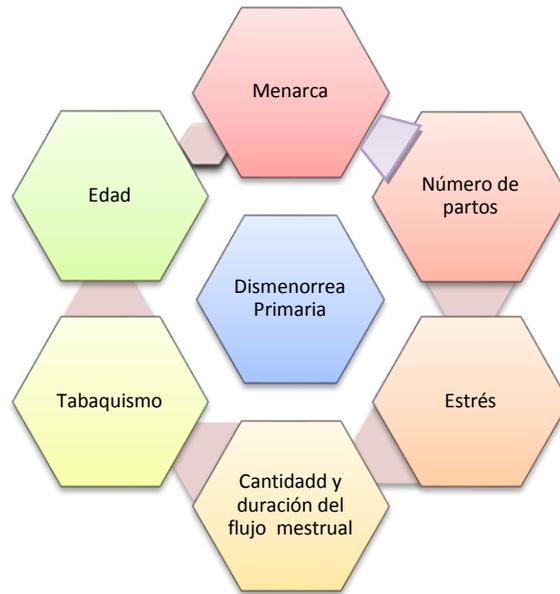


Figura 1. Factores que influyen en la aparición de la dismenorrea primaria.

- a) Menarca: diversos estudios han demostrado que entre más temprana sea la menarca en la mujer, existe un riesgo mayor para presentar el padecimiento y que éste sea de mayor severidad, principalmente cuando la menarca aparece antes de los 12 años<sup>1-3,5,9-10,13-14</sup>.
- b) Número de partos: diversos estudios han confirmado la relación, sosteniendo que entre mayor sea el número de partos, menor la probabilidad de que se presente dismenorrea así como de que se vea disminuida la severidad del cuadro; por lo tanto, mujeres con nuliparidad tienen un mayor riesgo de padecer dismenorrea<sup>1-3,5,9-10,13-14</sup>.
- c) Edad: entre mayor sea la edad de la mujer, menor la severidad de los cuadros de dismenorrea; mujeres menores de 30 años tienen mayor riesgo significativo de padecer dismenorrea<sup>1-3,5,9-10,13-14</sup>.
- d) Cantidad del menstuo y duración de la menstruación: se ha encontrado que cuando ocurren menstruaciones muy abundantes y por muchos días, existe un mayor riesgo de sufrir dismenorrea y además mayor la severidad del dolor<sup>1-3,5,9-10,13-14</sup>.

- e) Tabaquismo: Se encontró recientemente en una revisión sistemática sobre dismenorrea, que las mujeres que fuman tienen un mayor riesgo de padecer dismenorrea<sup>1-3,5,9-10,13-14</sup>.
- f) Estrés: En un estudio en el que se relacionó específicamente al estrés con la dismenorrea primaria se encontró que las mujeres con altos niveles de estrés en un ciclo previo presentaban dos veces más probabilidad de sufrir dismenorrea primaria que las que presentaban bajos niveles de estrés en el ciclo previo. Asimismo, se determinó que el estrés en la fase folicular estaba fuertemente asociado con la presencia de dismenorrea a diferencia del estrés en la fase lútea que no lo estaba<sup>36</sup>.

Asimismo, existen factores que disminuyen la dismenorrea, tales como la edad temprana de primer parto, el realizar ejercicio y anticonceptivos orales<sup>1,37</sup>.

### *2.2.2 Severidad del padecimiento e incapacidad*

Los cuadros de dismenorrea pueden ser leves, moderados y severos. En la tabla 1 encontramos el resumen de algunos estudios realizados en donde se presenta la severidad del padecimiento reportado por ellos. En cuanto a la incapacidad que este padecimiento ocasiona, Dawood informó que de las mujeres que sufren dismenorrea, en 10% de éstas es de intensidad severa e incapacita a la mujer durante uno a tres días de cada mes<sup>38</sup>. Se sugirió que en los Estados Unidos cada año se pierden 600 millones de horas laborales y 2 mil millones de dólares a consecuencia de la dismenorrea primaria. Asimismo, se encontró que aquellas mujeres que insisten en trabajar mientras sufren de dolor menstrual, generan menor productividad; posiblemente tienen incrementado el riesgo de accidentes laborales y la calidad del trabajo es menor<sup>38</sup>. Un estudio realizado en Suiza, demostró que el dolor es severo e incapacitante en hasta un 15% de una prevalencia del 72% de las mujeres<sup>21</sup>. La aplicación por vía telefónica de un cuestionario a 1546 mujeres de Canadá, demostró una prevalencia de dismenorrea de 60%. De esta prevalencia, un 6% sufría de dolor severo, un 51% disminuían sus actividades en los cuadros de dismenorrea y un 17 % tenía ausentismo escolar y/o laboral debido al padecimiento<sup>31</sup>. Otro estudio encontró que de una prevalencia del 71.6% de dismenorrea entre mujeres de 17 a 19 años, hasta en un 60% de estas mujeres presentaron un cuadro de dolor severo<sup>29</sup>. Un estudio realizado en mujeres

adolescentes de Australia, encontró que existe una prevalencia de dismenorrea del 80%, y de éstas hasta un 53% la dismenorrea limita sus actividades y hasta un 37% opinó que la dismenorrea afecta su rendimiento escolar<sup>34</sup>. Otro estudio en donde incluyó 2,699 adolescentes de 12 a 17 años, se encontró una prevalencia de dismenorrea del 59.7% y hasta un 14% de estas adolescentes faltan a sus actividades escolares por causa de la dismenorrea<sup>27</sup>. La aplicación de un cuestionario a 13,665 mujeres de Turquía de entre 13 y 18 años de edad, encontró una prevalencia de dismenorrea de hasta 78.1%, y de éstas, un 25.6 % falta al colegio por causa de la dismenorrea<sup>24</sup>. El estudio de Larroy en 2001 constató que de una prevalencia de dismenorrea de 61.9 %, el 28.2% presentaba una intensidad moderada del dolor, un 32% presenta una intensidad severa y 9.8% presenta dolor incapacitante. Las diferencias entre los porcentajes que surgen de distintas estadísticas, podrían obedecer al hecho de que esas características parecen irse acentuando con el pasaje de los años; así en un estudio mexicano, los porcentajes de ausentismo escolar debido a dismenorrea severa fueron de 4.3% para las menores de 15 años, 9.3% para 15-19 años y 19.8% para 20-24 años<sup>11</sup>.

Tabla 1. Severidad reportada por dismenorrea primaria.

| Investigadores           | País en que se realizó | Población total con dismenorrea primaria | Población con dismenorrea primaria severa reportada                                                           | Observaciones                                              |
|--------------------------|------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Dawood, 1983             | Estados Unidos         |                                          | 10%                                                                                                           |                                                            |
| Andersch y Milsom, 1982. | Suiza                  | 72%                                      | 15%                                                                                                           |                                                            |
| Burnett et al. 2005.     | Canadá                 | 60%                                      | 6% sufría de dolor severo.<br>51% disminuían sus actividades.<br>17% presentó ausentismo escolar y/o laboral. | Aplicación por vía telefónica de un cuestionario.          |
| Harlow y Park, 1996      | Estados Unidos         | 71.6%                                    | 60%                                                                                                           | Población de 17 a 19 años.                                 |
| Hillen et al. 1999.      | Australia              | 80%                                      | 53% Limita sus actividades<br>37% Afecta su rendimiento escolar                                               |                                                            |
| Klein y Litt, 1981       | Estados Unidos         | 59.7%                                    | 14% Falta a sus actividades escolares                                                                         | Adolescentes de 12 a 17 años.                              |
| Vicdan et al. 1996       | Turquía                | 78.1%,                                   | 25.6 % falta al colegio por causa de la dismenorrea                                                           | Muestra de 13,665 mujeres de entre 13 y 18 años de edad.   |
| Larroy 2001.             | España                 | de 61.9 %,                               | 28.2% presentaba una intensidad moderada del dolor<br>32.1% presenta una intensidad                           | Muestra de 1387 mujeres con edades entre los 13 y 52 años. |

|                          |        |                                                                                                                       |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                               |
|--------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          |        |                                                                                                                       | severa y 9.8% presenta dolor incapacitante.                                                                                                                   |                                                                                                                                               |
| Anil K Agarwal 2010      | India  | 79.67%.                                                                                                               | 37.96% reportó su dolor como severo.                                                                                                                          | Uno de los síntomas más comúnmente reportado fue la incapacidad para concentrarse en el trabajo.                                              |
| Pedron et al. 1998       | México | 52.1% para el grupo <15 años de edad<br>63.8% para las mujeres entre 15-19 años<br>52.3% para el grupo de 20-24 años. | El ausentismo como consecuencia de la dismenorrea en el grupo <15 años fue del 4.3%, 9.3% para el grupo de 15-19 años y el 19.8% para el grupo de 20-24 años. | Muestra de 1066 mujeres con edades entre los 14 y 24 años de edad.                                                                            |
| Velasco – Rodríguez 2006 | México | 90%                                                                                                                   | 48.3% Reportó su dolor como moderadamente intenso<br>20.8 % Reportó su dolor como grave                                                                       | Muestra de 133 estudiantes de enfermería con edades entre los 18 y 24 años.                                                                   |
| Ortiz et al. 2009        | México | 48.4%                                                                                                                 | 49.7 Reportó dolor moderado<br>17.9% Reportó dolor severo                                                                                                     | Muestra de 1152 mujeres con edades entre los 17-26 años. Se reportó una abstinencia escolar del 24%                                           |
| Ortiz et al. 2010        | México | 64%                                                                                                                   | El dolor reportado fue moderado en 43.8% y grave en el 20.1%.                                                                                                 | El 75% de las mujeres con dismenorrea informó de que limitan sus actividades diarias y el 42.1% informó el absentismo escolar como resultado. |

En los estudios con dismenorrea primaria en estudiantes del Estado de Hidalgo se encontró que 24% de las estudiantes de bachillerato tuvieron ausentismo escolar y la sintomatología fue leve en 32.9%, moderada en 49.7% y severa en 17.4%. Por otro lado, se encontró que un 42.1% de las estudiantes universitarias tuvo ausentismo escolar y los porcentajes en relación a su sintomatología fue: leve en un 36.1%, moderada en un 43.8% y severa en 20.1% de las participantes<sup>9,10</sup>.

### 2.3 Marco teórico

La dismenorrea primaria es debida a contracciones del miometrio inducido por prostaglandinas, principalmente la prostaglandina f 2 alfa (PGF-2 $\alpha$ ), producidas y liberadas por el endometrio secretor, las cuales producen contracción miometrial importante, vasoconstricción de vasos endometriales y miometriales, isquemia del útero y sensibilización de las terminales nerviosas,

que en conjunto se va a traducir en dolor<sup>2,39-41</sup>. La PGF-2 $\alpha$  va aumentando progresivamente desde la fase folicular, alcanzando su mayor producción en las primeras 48 horas de la menstruación, coincidiendo con la máxima intensidad de los síntomas. Esta producción está asociada a los ciclos ovulatorios<sup>3,4,36,39,40</sup>.

El papel de la respuesta inflamatoria difiere durante los cambios cíclicos del endometrio y es regulado hormonalmente, al comparar la expresión de citoquinas proinflamatorias en células mononucleares de la sangre periférica de mujeres sanas versus mujeres diagnosticadas con dismenorrea primaria, se observa que la expresión diferencial se produce no sólo en la fase de la menstruación sino también a través de todo el ciclo menstrual y pueden estar involucrados en la regulación de los eventos menstruales y actúan indirectamente al exacerbar la dismenorrea primaria. En 2013 H Ma., encontró que la producción de leucotrienos está aumentada en los tejidos endometrial y uterino en casos de dismenorrea primaria, sugiriendo un posible papel de éstos en su etiología<sup>42</sup>. Asimismo, los resultados indicaron que los principales cambios en la expresión génica de las células mononucleares de sangre periférica presentes en la dismenorrea primaria eran sobre la regulación de los genes que codifican las citoquinas proinflamatorias y una disminución de la regulación de la transcripción de la super familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), esta alteración en la expresión de los genes provoca una respuesta inflamatoria exagerada, además este estudio reveló en los miembros de la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) presentan una respuesta insuficiente con consecuencias antiinflamatorias, situación que puede contribuir directamente al dolor menstrual<sup>43</sup>. Además en un estudio reciente en el que se compararon los niveles séricos de algunas de las hormonas femeninas se determinó que en las mujeres con diagnóstico de dismenorrea, la concentración plasmática de oxitocina fue significativamente mayor en la menstruación y el de la vasopresina significativamente menor en la ovulación en comparación con mujeres sanas. También tenían niveles más altos de la hormona folículo estimulante en la fase folicular temprana y en la menstruación. Las diferencias de las concentraciones sugieren una implicación de estas hormonas en los mecanismos de la dismenorrea primaria. Estos mecanismos parecen estar regulados principalmente a través del hipotálamo y la hipófisis. La influencia de la oxitocina en el útero no embarazado parece ser más importante de lo que se creía anteriormente<sup>44</sup>.

Los síntomas de la dismenorrea primaria generalmente comienzan durante el primer día de la menstruación, aunque pueden comenzar unas horas antes y persistir durante algunas horas o días después. La dismenorrea primaria usualmente se presenta durante la adolescencia, dentro de los 3 años después de la menarca<sup>2,14</sup>. Muy raramente iniciará la dismenorrea en los primeros 6 meses después de la menarca. La dismenorrea secundaria es el dolor coincidente con la menstruación pero asociado a procesos patológicos como endometriosis, adenomiosis, enfermedad pélvica inflamatoria, tumoraciones, estenosis cervical, malformaciones uterinas, congestión pélvica y uso de dispositivo intrauterino<sup>4,5,18</sup>. La dismenorrea secundaria puede ser diferenciada de la primaria al investigar la edad de la menarca, longitud del ciclo y la regularidad y tiempo del dolor. La endometriosis puede presentarse como una dismenorrea progresiva, pero ésta es frecuentemente acompañada por dolor entre cada menstruación, puede además presentar esterilidad, hemorragia uterina disfuncional, dispareunia, disuria, etc.<sup>1,4,5,18</sup>.

### *2.3.1 Tratamiento de la dismenorrea*

En la actualidad los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son los fármacos de primera elección en el tratamiento de la dismenorrea primaria. Esto es apoyado principalmente por los hallazgos que han demostrado que las prostaglandinas son las principales sustancias que participan en la etiopatogenia de la dismenorrea primaria<sup>4,39,41,45</sup>. Varios estudios clínicos han demostrado la eficacia de los AINEs en el tratamiento de la dismenorrea primaria; desde los inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa (COX), hasta los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)<sup>13,41,45,46</sup>. En general se comienza el tratamiento con AINEs no selectivos como naproxeno, ibuprofeno, ácido mefenámico y ácido flumenámico. En personas con riesgo de daño gastrointestinal, se puede sugerir la utilización de celecoxib, lumiracoxib, etoricoxib, meloxicam, nimesulide o acetaminofén<sup>13,46</sup>. Los AINEs pueden ser el tratamiento más eficaz de la dismenorrea primaria, pero éstos deben administrarse antes de iniciar el dolor y el fluido menstrual.

En segunda línea de eficacia para el tratamiento de la dismenorrea primaria se encuentran los métodos hormonales, los cuales incluyen la administración de estrógenos y/o progestágenos, así como de los anticonceptivos orales<sup>13</sup>. El mecanismo de acción propuesto es la reducción de la

liberación de prostaglandinas durante la menstruación, al inhibir la ovulación<sup>13,45</sup>. Existen interesantes estudios que han vinculado a la acupuntura con el alivio (mayormente parcial) del dolor por dismenorrea<sup>47</sup>. Entre otros tratamientos, de los cuales no hay los datos suficientes de eficacia, se encuentran la administración de nitroglicerina, suplementos de aceite de pescado, suplementos de vitaminas, nifedipino, terbutalina, antiespasmódicos, sección quirúrgica de nervios pélvicos, termoterapia, dieta vegetariana, ejercicio, herbolaria, etc.<sup>2,13</sup>.

Se ha visto que las pacientes que sufren de dismenorrea primaria, en general no acuden al médico para recibir atención. Se ha encontrado que únicamente de un 0.4 a 15.5 % de las pacientes con dismenorrea acude con el personal de salud<sup>9,10,24,28,35</sup>. Dado que en general los pacientes con dismenorrea no acuden con el médico, estas pacientes hacen uso de la automedicación. Así la automedicación es la principal forma de tratamiento en algunas poblaciones, llegando a 61.2% en una población de Hungría y hasta un 70% en Canadá<sup>26,48</sup>. Recientemente, Velasco-Rodríguez et al. encontraron en un estudio con mujeres universitarias de Colima que el medicamento más utilizado para el tratamiento de la dismenorrea fue un medicamento de venta libre, registrado como Syncol®; seguido por la utilización de otros AINEs. El Syncol® es un medicamento que está constituido por 3 diferentes fármacos: el analgésico paracetamol, el antihistamínico pirilamina y el diurético pamabrom.

En las investigaciones con estudiantes de bachillerato del Estado de Hidalgo, se encontró que únicamente un 28% de las estudiantes de bachillerato consultó un médico y un 60.9% se automedicó. Por otro lado, se halló que un 25.9% de las estudiantes universitarias consultó a un médico por su padecimiento y hasta un 61.7% de las estudiantes se automedicó<sup>9,10</sup>. En estos 2 estudios los medicamentos más recetados y auto medicados fueron, por un lado el Syncol® y por el otro lado la Buscapina Compuesta (un medicamento con metamizol + butilhioscina); y por último fue el naproxeno (AINE)<sup>9,10</sup>. En cuanto a los tratamientos más eficaces que se observan en esta área, la mayoría son con medicación alópata. Muchos de los tratamientos para la dismenorrea con medicamentos no han sido bien estudiados. En la elección del tratamiento medicamentoso siempre se deben tomar la eficacia y la seguridad como los factores principales. Actualmente con el creciente desarrollo de la industria farmacéutica y la aparición en México de

los medicamentos genéricos intercambiables se le da una cada vez mayor importancia a los costos de los tratamientos.

Las prostaglandinas son productos derivados del ácido araquidónico que funcionan como mediadores autócrinos /paracrinos de la inflamación, modulación de la respuesta inmune, función renal, tono vasomotor, gastroprotección, agregación plaquetaria, coagulación sanguínea, diferenciación de células inmunes, crecimiento nervioso, metabolismo óseo, ovulación e iniciación del trabajo de parto<sup>46</sup>. El daño a un tejido activa a la fosfolipasa A2, lo que causa liberación de ácido araquidónico. Este ácido después puede ser convertido a leucotrienos o lipoxinas por la enzima lipooxigenasa, o por otro lado, la COX puede producir prostaglandinas y tromboxanos.

Se han identificado en forma general dos ciclooxigenasas, llamadas COX-1 y COX-2. COX-1 está presente de manera basal (constitutiva) en la mayoría de los tejidos y mantiene el funcionamiento normal de la mucosa gástrica, riñones y las plaquetas. COX-2 no está presente de manera basal en la mayoría de los tejidos. Los lugares en donde se encuentra de manera basal la COX-2 son en el sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal, riñones, huesos, ovarios y útero. COX-2 es principalmente una enzima que es inducible por citocinas pro-inflamatorias y produce prostaglandinas que van a modular la respuesta inflamatoria y el dolor. Por lo tanto, la inhibición de la producción de prostaglandinas es la meta terapéutica<sup>46,49,50</sup>.

Los AINEs son un grupo de sustancias químicamente diferentes que tienen como efecto común la inhibición de la síntesis de prostaglandinas<sup>49,50</sup>. Los AINEs tienen un efecto analgésico, anti-inflamatorio y antipirético directo a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas<sup>49,50</sup>. La potencia de inhibición de la enzima COX por los AINEs varía entre diferentes agentes. Los resultados iniciales con los inhibidores de COX *in vitro* son reportados como la concentración que causa una reducción del 50% en la actividad de la enzima (CI<sub>50</sub>). La proporción de la CI<sub>50</sub> para COX-1 vs. COX-2 (COX-2/COX-1) es utilizado para determinar la potencia de un compuesto para inhibir a la enzima COX-2. En base a los diferentes grados de potencia encontrados con los diferentes AINEs, se ha propuesto una clasificación con 4 diferentes categorías<sup>51,52</sup>:

- a) Inhibidor selectivo COX-1, el cual no tiene un efecto detectable sobre la actividad de COX-2. Ejemplo: ácido acetilsalicílico.
- b) Inhibidor no selectivo de COX, el cual no muestra una diferencia clínica o biológica en la inhibición de las enzimas COX-1 y COX-2. Ejemplo: diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno.
- c) Inhibidor preferencial COX-2, el cual tiene actividad anti-inflamatoria en un rango de dosis y en determinados pacientes; mientras que a dosis más altas ocurre una inhibición de la enzima COX-1. Ejemplo: Nimesulida, meloxicam.
- d) Inhibidor selectivo COX-2, el cual no causa un bloqueo significativo de COX-1 en los rangos de dosis utilizados y en las concentraciones alcanzadas durante su uso clínico. Ejemplo: Celecoxib, valdecoxib, etoricoxib.

Algunos AINEs como son el ibuprofeno, diclofenaco, piroxicam, tolmetín, indometacina y naproxeno inhiben de manera no selectiva las 2 isoformas de la enzima COX (COX-1 y COX-2). Por otro lado, el ácido acetilsalicílico (inhibidor no selectivo) tiene la particularidad de realizar la acetilación irreversible de la enzima COX, con lo que la enzima pierde su capacidad metabólica por el tiempo de vida media restante<sup>49,50</sup>.

Debido a la alta incidencia de eventos adversos producidos por los AINEs no selectivos, en los inicios de los 90's del siglo pasado se inició una búsqueda de nuevos fármacos con una mayor selectividad por la COX-2 que por la COX-1, basados en la hipótesis de que el efecto analgésico y anti-inflamatorio se deben principalmente a la inhibición de la enzima COX-2; y que la inhibición de la enzima COX-1 es la causa responsable de producir los eventos adversos de los AINEs. Los primeros dos fármacos nombrados como inhibidores selectivos de COX-2 que entraron al mercado a finales de los años 90's del siglo pasado fueron rofecoxib y celecoxib<sup>52,53</sup>. Estos fármacos se unieron a etodolac, meloxicam y nimesulida, los cuales son AINEs que ya se encontraban en el mercado y que además presentan una mayor selectividad por COX-2 comparado con los AINEs convencionales. De la nueva generación de inhibidores selectivos de COX-2 tenemos al valdecoxib, etoricoxib y lumiracoxib<sup>53</sup>. Actualmente, el rofecoxib y el valdecoxib están fuera del mercado por los hallazgos en algunos estudios de un incremento en el riesgo de sufrir un infarto al miocardio y otros trastornos tromboembólicos<sup>52,54</sup>.

### *2.3.2. Eficacia y seguridad de los fármacos en estudio*

#### *2.3.2.1 Paracetamol*

El paracetamol fue desarrollado como un fármaco por Von Meiring en 1892, pero su uso no fue importante hasta 1949, cuando se descubrió que el paracetamol era un metabolito de la fenacetina<sup>55</sup>. También conocido como acetaminofeno, N-acetil-p-aminofenol y APAP, es un popular antipirético y analgésico encontrado en muchos medicamentos de venta libre y productos de prescripción, incluyendo remedios para la tos y el resfriado y para la analgesia<sup>56</sup>. En la figura 2 se puede observar la estructura tridimensional de la molécula de paracetamol. A diferencia de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos se considera casi por unanimidad un fármaco que no posee actividad antiinflamatoria y no produce daños gastrointestinales o efectos cardiorrenales adversos<sup>56</sup>. A diferencia de los opiáceos es casi ineficaz en dolor intenso y no tiene efecto depresor sobre la respiración y el daño hepático generalmente se produce únicamente con dosis mayores de 10 g<sup>55</sup>. El paracetamol es un fármaco de venta libre que tiene la particularidad de poseer efectos antipiréticos y analgésicos; pero carece de efectos anti-inflamatorios significativos. El paracetamol es recomendado como el fármaco de primera elección para el tratamiento de la fiebre en niños. Asimismo, el paracetamol es ampliamente recomendado por su seguridad y eficacia para el tratamiento del dolor de leve a moderado asociado a cirugía oral, episiotomía, dolor posparto, osteoartritis, dismenorrea y cefalea. Es importante remarcar, que debido a que el paracetamol carece de efectos gastrotóxicos y anti-trombóticos; es el fármaco de elección para aquellos pacientes con riesgo y/o antecedentes de daño gastrointestinal<sup>55</sup>.

Aunque el paracetamol se ha utilizado clínicamente durante más de un siglo, su mecanismo de acción había sido completamente un misterio. Recientemente se encontraron datos experimentales que sugieren que el efecto analgésico del paracetamol se debe a la activación indirecta del receptor cannabinoide de tipo 1 (CB1). En el cerebro y la médula espinal, el paracetamol, después de pasar por una desacetilación a su amina primaria (p-aminofenol), se conjuga con ácido araquidónico para formar N-araquidonoilfenilamina, un compuesto con actividad conocida como un cannabinoide endógeno. Por otra parte, inhibe las ciclooxigenasas en el cerebro, aunque a concentraciones que probablemente no son alcanzables con dosis analgésicas

de paracetamol. Asimismo se demostró que otra sustancia que actúa como un antagonista del receptor CB1, en un nivel de dosis que impide completamente la actividad analgésica de un agonista selectivo del receptor CB1, impidió también completamente la actividad analgésica del paracetamol. Por lo tanto, el paracetamol actúa como un profármaco, el activo es un cannabinoide. Estos hallazgos que nos sugieren el mecanismo de acción del paracetamol y la peculiaridad de sus efectos, incluidos los de comportamiento<sup>56</sup>. Como ya se mencionó existen estudios *in vitro* han demostrado que el paracetamol es un inhibidor débil de la síntesis de prostaglandinas. Sin embargo, se ha descubierto un nuevo gen que codifica una nueva isoenzima de COX, la cual ha sido nombrada por algunos autores como COX-3, la cual es inhibida en el sistema nervioso central principalmente por paracetamol y otros fármacos analgésicos/antipiréticos<sup>55</sup>.

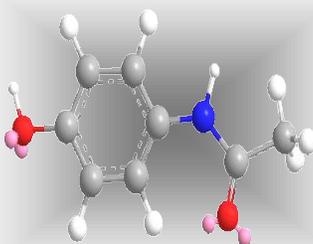


Figura 2. Estructura tridimensional del paracetamol.

A pesar de los avances considerados en el entendimiento de la patogénesis de la dismenorrea primaria, aún existe controversia de la habilidad de paracetamol para inhibir la producción de prostaglandinas endometriales, así como su eficacia en aliviar la sintomatología de la dismenorrea primaria<sup>57</sup>. Recientemente, se realizó un estudio clínico para evaluar la capacidad de ibuprofeno y paracetamol para disminuir la producción de prostaglandinas F2 $\alpha$  en el fluido menstrual y la sintomatología en mujeres con dismenorrea primaria; en este estudio se encontró que paracetamol e ibuprofeno fueron capaces de disminuir ambos, sin embargo, el ibuprofeno fue más eficaz que paracetamol<sup>58</sup>. Ali en el 2007 demostró que la administración de 1g de paracetamol fue capaz de producir un efecto analgésico en mujeres con dolor dismenorreico de moderado a severo; asimismo, encontraron que fue un tratamiento muy seguro<sup>59</sup>.

Recientemente, nuestro grupo evaluó el tipo de interacción farmacológica del efecto relajante uterino de la combinación de paracetamol y pirilamina *in vitro* (tejido uterino humano asilado). Para esto se utilizó el análisis isoblográfico. Los datos encontrados demostraron que la combinación antes mencionada, produjo un efecto relajante sinérgico, lo que sugiere que dosis bajas de la combinación puede interactuar de forma sinérgica y por lo tanto, esta asociación puede representar una ventaja terapéutica para el tratamiento clínico de dolor causado por dismenorrea<sup>60</sup>.

### 2.3.2.2 Pirilamina

La histamina tiene una gran gama de acciones en la que participan muchos órganos y sistemas del ser humano. Se ha demostrado que la histamina produce prurito, vasodilatación, hipotensión, rubor, dolor de cabeza, taquicardia, bronco constricción, aumento de la permeabilidad vascular, potenciación del dolor entre otros. Para el presente estudio fue interesante enfatizar en que dentro de estos efectos está incluido su efecto sobre las terminaciones nerviosas sensitivas periféricas. La histamina actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso central. La histamina ejerce su acción al interactuar con receptores específicos localizados en las células. Hay cuatro tipos: H1, H2, H3, y H4. Los receptores histamínicos son receptores acoplados a la proteína G y tienen antagonistas específicos. Los receptores H1 y H2 están ampliamente distribuidos en la periferia y en el sistema nervioso central, los H3 se encuentran en gran medida en el sistema nervioso central, por último los receptores de H4 se han clonado en células de origen hematopoyético. La estimulación de los receptores H1 (Figura 3) causa la dilatación de los vasos sanguíneos y el aumento de la permeabilidad vascular, dando lugar a edema. Los receptores H<sub>1</sub> se expresan principalmente en las células endoteliales vasculares y en las células del músculo liso<sup>63</sup>. Se ha demostrado que los receptores a histamina H1 y H2 se encuentran en músculo liso uterino<sup>64</sup>. En el útero humano, la histamina causa una contracción por la estimulación de los receptores a histamina H1.

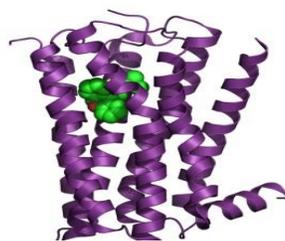


Figura 3. Receptor a histamina H1<sup>65</sup>

La Pirilamina es un fármaco antagonista H1 (Figura 3). La administración de antihistamínicos antagonistas de receptores a histamina H1 como son: orfenadina, difenhidramina, pirilamina y tonzilamina inhiben las contracciones uterinas en diversas especies animales<sup>64</sup>. Asimismo, Cruz et al. encontraron que el antihistamínico pirilamina fue capaz de revertir la contracción de músculo uterino humano producida por histamina. Sin embargo, en la actualidad no existe algún estudio clínico que haya demostrado la eficacia de la administración sola de pirilamina o algún otro antihistamínico en aliviar la sintomatología de la dismenorrea primaria<sup>66</sup>.

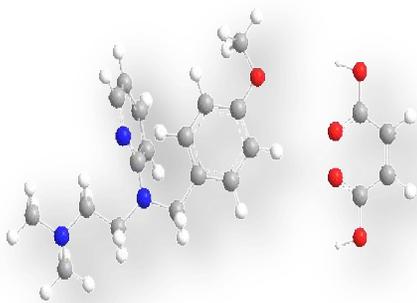


Figura 4. Estructura tridimensional del maleato de pirilamina.

### 2.3.2.3 Naproxeno.

Es un antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido propiónico que inhibe la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos formados a partir del ácido araquidónico, al bloquear de manera no selectiva la acción de la COX, disminuyendo de esta manera los mediadores químicos de la inflamación<sup>61</sup>. El naproxeno se usa por ejemplo, para tratar el dolor o la inflamación causados por condiciones tales como la artritis, la espondilitis anquilosante, tendinitis o bursitis<sup>62</sup>.

Diversos estudios han evaluado la eficacia y seguridad de naproxeno en dismenorrea primaria. En este sentido, en un reciente metaanálisis, en donde se incluyeron 16 estudios de la evaluación de naproxeno *versus* placebo, se encontró que el fármaco fue significativamente más eficaz que el placebo para producir un alivio moderado o excelente del dolor por dismenorrea<sup>41</sup>. En el mismo análisis se encontró que el naproxeno fue mejor en aliviar el dolor dismenorreico que ibuprofeno, ketoprofeno y paracetamol. En lo que respecta a las reacciones adversas, se encontró que naproxeno presentó más probabilidad de producir náuseas e indigestión leves, así como cefalea,

mareo y boca seca en comparación con placebo<sup>41</sup>. En la figura 5 se observa la estructura tridimensional del naproxeno.

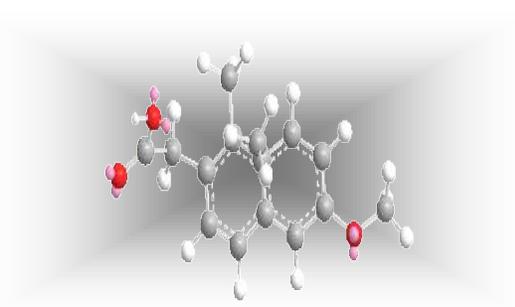


Figura 5 Estructura tridimensional del naproxeno.

#### 2.3.2.4 Pamabrom

El 2-amino-2-metil-1-propanol también conocido como 8-bromoteofilinato cuya estructura tridimensional se observa en la figura 6, es un diurético de acción intermedia, que es usado para el alivio de la tensión premenstrual. Es un derivado de la teofilina y pertenece al grupo de las xantinas, siendo su acción mayor cuando existe retención hidrosalina, aunque su efecto es claramente inferior al de los fármacos diuréticos de uso más común. Su acción diurética es la resultante de un aumento de la filtración glomerular y disminución de la reabsorción tubular de sodio y por ende de agua<sup>67</sup>.

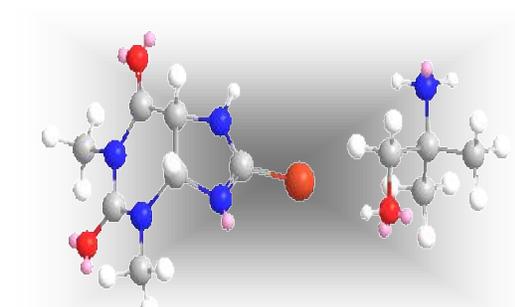


Figura 6. Estructura tridimensional del pamabrom

## *2.4 Etapas del desarrollo de un fármaco*

El desarrollo de un fármaco incluye su seguridad, eficacia, formulación y fabricación. Los estudios de seguridad empiezan con los llamados estudios preclínicos. Cuando se determina que el fármaco es seguro se inicia con su evaluación en seres humanos en los estudios conocidos como ensayos clínicos. Los ensayos clínicos se realizan en tres fases sucesivas I, II y III. Cada fase se lleva progresivamente y tiene un fin diferente. Los ensayos de fase III se realizan para confirmar la eficacia del fármaco y compararla con placebo o con tratamientos ya comercializados para la misma patología. Esta fase se realiza en pacientes voluntarios.

Los ensayos fase IV se realizan cuando ya es comercializado el medicamento, se realizan con la finalidad de vigilar la seguridad y eficacia de éste, en esta fase al igual que en la fase III se descubren varias de las reacciones adversas (es importante aclarar que algunos autores toman a la fase IV como parte de la fase III). Hasta la fecha los conocimientos sobre reacciones adversas a medicamentos se han basado en gran parte en descripciones de experiencias prácticas publicadas en revistas<sup>68</sup>.

## *2.5 Reacciones adversas a medicamentos*

Una reacción adversa a un medicamento (RAM) es cualquier efecto perjudicial, indeseable, nocivo y no intencionado que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica<sup>69</sup>.

Un evento adverso se diferencia de una reacción o efecto adverso en que no se presupone que haya sucedido por causalidad. Aplicando diversos criterios de imputabilidad es como se transforma un evento adverso en una reacción adversa a medicamentos<sup>68</sup>. De acuerdo con el Programa Internacional de Vigilancia de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) iniciado en 1960 se ha estimado una prevalencia de RAM en la población que varía de 0.7% a 35%.<sup>70</sup>

### 2.5.1 Clasificación de las reacciones adversas

Existen diferentes formas de clasificar a las reacciones adversas a medicamentos. Se han clasificado de acuerdo a sus características químicas, farmacológicas, clínicas.<sup>69,70</sup> Otra forma de clasificar a las RAM es hacerlo en base a su severidad de la manifestación clínica en:

- Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requiere de la suspensión del medicamento.

-Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción adversa.

-Severas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción.

Con base en el desenlace, los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la gravedad de la manifestación clínica en:

- Graves (serias). Cualquier manifestación clínicamente importante que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:

- ✓ Causan la muerte de paciente.
- ✓ Ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan.
- ✓ Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
- ✓ Son causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
- ✓ Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

-No Graves. A los eventos, sospechas y reacciones adversas que no cumplan los criterios de gravedad especificado en las graves.

En México existe un programa permanente de farmacovigilancia y los médicos de instituciones públicas o privadas deben notificar en formatos específicos las RAM que ocurren<sup>70</sup>. Así mismo de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su título segundo “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humano”, capítulo I, artículo 17, este estudio fue clasificado por la COFEPRIS como Investigación con riesgo mayor que el mínimo, y se le describen como aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, ensayos con nuevos dispositivos, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

### III. JUSTIFICACIÓN

La dismenorrea es uno de los trastornos ginecológicos más frecuentes, que se presenta principalmente en las mujeres jóvenes y que debido a su alta tasa de prevalencia puede ser considerado como un problema de salud pública. A pesar de ello, aún no se ha planteado la solución eficaz y las mujeres suelen recurrir sólo a la automedicación para tratar esta dolencia.

Las mujeres que lo padecen no suelen asistir con regularidad a la consulta médica para tratar los dolores en la menstruación, ya que es común que los profesionales de la salud y aquellos que no lo son vivan en el “tabú” y consideren tales molestias como una condición normal y propia de la mujer, y que por lo tanto no quede más que se acostumbre a ellos. Esto se ha puesto en consideración debido a la existencia en la actualidad de nuevos hallazgos que postulan la etiología de estos dolores y sobre todo su tratamiento. Hoy en día se cuenta en evidencia contundente que señala que la dismenorrea no es un evento para tolerar sin alternativas, que existen ya tratamientos desde el punto de vista físico y también psicológico, dependiendo del tipo de dismenorrea del que se trate, de ahí surge la necesidad de erradicar los mitos presentes en la comunidad y en los profesionales de la salud, que impiden la correcta comprensión y la toma de medidas verdaderamente eficaces.

La dismenorrea puede generar incapacidad para realizar las actividades habituales en un número considerable de mujeres, y dada la incorporación en el ámbito laboral de éstas, son muchas las horas de trabajo que se pierden a consecuencia de la dismenorrea, lo que viene a ser una circunstancia más y de gran validez, para que estén disponibles y se utilicen estrategias amplias y adecuadas de prevención y tratamiento. En México, a pesar de que la dismenorrea es bastante frecuente, existen pocos estudios que detallan la prevalencia de la misma; sin embargo, en el estado de Hidalgo se cuentan con dos estudios que demuestran una alta prevalencia en la población femenina estudiada. Desde el punto de vista académico, la presencia o ausencia de este padecimiento pudiese afectar seriamente su rendimiento escolar. Para el alivio de la dismenorrea, existen varios medicamentos en el mercado con un solo fármaco (naproxeno, diclofenaco, metamizol, ibuprofeno) o con la combinación de 2 o más fármacos (Syncol®, Buscapina Compuesta®, etc.). Se ha demostrado la eficacia del uso de un solo fármaco para el alivio de la sintomatología en mujeres con dismenorrea, sin embargo, no se ha demostrado completamente la

eficacia de algunas combinaciones de fármacos a nivel clínico. Asimismo, ninguno está definido como estándar de oro.

Por lo que se considera de enorme importancia la evaluación de la eficacia y seguridad de diferentes combinaciones de fármacos para la dismenorrea primaria. En este caso, se propuso evaluar la eficacia y seguridad de dos medicamentos. El primero fue el medicamento de referencia Syncol® (paracetamol, pirlamina y pamabrom) y el otro fue un nuevo medicamento, que aún no se encuentra a la venta y que contiene la combinación a prueba (paracetamol, pirlamina y naproxeno) en mujeres con dismenorrea primaria. Estos resultados ayudarán a demostrar la utilidad de medicamentos más eficaces para el alivio de las molestias que presentan las mujeres durante la menstruación, ofreciendo así una mejor alternativa para el alivio de la sintomatología.

#### **IV. HIPÓTESIS**

*Hi.* La administración de naproxeno, paracetamol más pamabrom previa a los primeros síntomas de dolor (dismenorrea) es más eficaz y segura que la administración de paracetamol + pamabrom + pirilamina.

*Hii.* La administración de naproxeno, paracetamol más pamabrom previa a los primeros síntomas de dolor (dismenorrea) es igual de eficaz y segura que la administración de paracetamol + pamabrom + pirilamina.

*H0.* La administración de naproxeno, paracetamol más pamabrom previa a los primeros síntomas de dolor (dismenorrea) es menos eficaz y segura que la administración de paracetamol + pamabrom + pirilamina.

## **V. OBJETIVOS**

### *5.1 Objetivo general*

Evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de naproxeno, paracetamol y pamabrom en pacientes con dismenorrea primaria en comparación con la combinación de paracetamol, pirilamina y pamabrom.

### *5.2 Objetivos específicos*

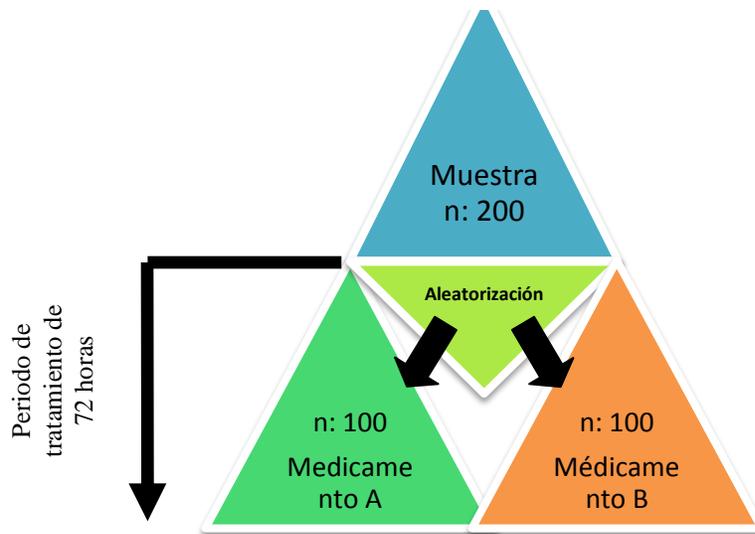
- ✓ Evaluar la eficacia y seguridad de la combinación naproxeno + paracetamol + pamabrom en pacientes con dismenorrea primaria.
- ✓ Evaluar la eficacia y seguridad de la combinación paracetamol + pamabrom + pirilamina en pacientes con dismenorrea primaria.
- ✓ Comparar la eficacia y seguridad de las combinaciones utilizadas anteriormente.

## VI. MATERIAL Y MÉTODO

### 6.1 Diseño del estudio

Estudio clínico longitudinal, experimental, aleatorizado, triple ciego, prospectivo de fase III. En la figura 7 se observa el esquema del diseño del estudio.

Figura 7. Esquema del diseño del estudio.



### 6.2 Tiempo y lugar.

Las evaluaciones clínicas se llevaron a cabo en los consultorios de los servicios médicos de la Universidad del Fútbol y Ciencias del Deporte, localizado en el Libramiento Circuito de la Ex Hacienda de la Concepción Km 2 s/n, San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo. El tiempo utilizado para la ejecución del estudio fue de junio del 2013 al mes de enero de 2014.

### *6.3 Selección de la población del estudio.*

Participaron un total de 200 estudiantes mayores de 18 años de la Universidad del Fútbol y Ciencias del Deporte y del Instituto de Ciencias de la Salud (ICSa) de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH), Pachuca, Hidalgo. México.

### *6.4 Criterios de selección.*

#### *6.4.1 Criterios de Inclusión.*

- a) Mujeres mayores de 18 años y que ya habían presentado la menarca.
- b) Mujeres que refirieron dolor por dismenorrea primaria de moderado a severo (entre 46 y 100 mm en una escala visual análoga) durante los últimos 4 de 6 periodos menstruales.
- c) Mujeres que fueron regulares en su ciclo menstrual (21 a 36 días).
- d) Mujeres que aceptaron participar voluntariamente y firmaron la hoja de consentimiento informado.

#### *6.4.2 Criterios de exclusión.*

- a) Mujeres bajo tratamiento con otro AINE para el tratamiento de otro estado álgido previo o concomitante.
- b) Mujeres bajo tratamiento con anticonceptivos orales o progesterona.
- c) Mujeres con estado de hipersensibilidad previa y conocida a AINEs o los constituyentes de los medicamentos.
- d) Mujeres con estados de ansiedad, nerviosismo, inquietud, insomnio o hipertensión arterial.
- e) Pacientes con historia de gastritis y/o úlcera gastroduodenal.
- f) Mujeres con dismenorrea secundaria.
- g) Mujeres que utilizaban de manera constante sustancias de abuso (alcoholismo, tabaquismo, etc.).
- h) Pacientes con afecciones cardiovasculares.

- i) Pacientes embarazadas o que estaban intentando embarazarse, que se encontraban lactando, o que tenían vida sexual activa y no estén utilizando un anticonceptivo mecánico.
- j) Pacientes que tenían historial de enfermedad: sanguínea o de la coagulación, hepática, respiratoria, neurológica, psiquiátrica, genitourinaria, metabólica, endocrina, reumática, o procedimiento quirúrgico en los últimos 3 meses.

#### *6.4.3 Criterios de eliminación.*

- a) Sangrado gastrointestinal activo.
- b) Abandono del estudio por terapia de sustitución.
- c) Desarrollo de una enfermedad que no permita continuar el estudio.
- d) Administración de medicamentos que no estén permitidos, para el tratamiento de otras enfermedades.
- e) Falta de apego al tratamiento.
- f) Evento adverso serio.
- g) Pacientes que decidieran voluntariamente retirarse del estudio.

#### *6.5 Tamaño de la muestra y técnica de muestreo.*

El cálculo del tamaño de muestra fue obtenido por el programa nQuery Advisor versión 7 (Statistical Solutions LTD Irlanda), y se realizó para la variable de eficacia primaria (intensidad de dolor en EVA) bajo las siguientes premisas:

- a) Tipo de prueba, comparación de 2 medias independientes, bilateral (2-colas).
- b) Diferencia relevante a detectar entre los dos tratamientos en escala de dolor EVA = 10 mm. Desviación estándar común para los tratamientos = 23.4 mm, obtenida del artículo de Ortiz 2010, VSA scores, "all groups".
- c) Nivel de significancia (alfa = 0.05 o 5%).
- d) Poder estadístico 80%.

El cálculo del tamaño de muestra resultó en 87 pacientes por cada grupo. Es decir un total de 174 pacientes; considerando un 10% de abandono o eliminación de mujeres del estudio, se aumentó un 13% la muestra a estudiar. Por este motivo, se utilizó una población de 100 pacientes por grupo resultando una muestra final de 200 pacientes.

### 6.6 Método de aleatorización

Se utilizó el programa Excel para realizar 200 números aleatorios de manera consecutiva, de los cuales, 100 fueron “números nones” y 100 fueron “números pares”. De manera consecutiva, los “números nones” fueron asignados al grupo “A” que era el medicamento de prueba y los “números pares” fueron asignados al grupo “B” al que se le dio el medicamento de referencia (Syncol®). Como fueron ingresando las pacientes al estudio, se le asignó un número de manera consecutiva, y en base a su número, las pacientes fueron asignadas al grupo A o al grupo B de acuerdo con la tabla 2.

Tabla 2. Asignación aleatoria de las pacientes a los grupos de tratamiento.

|     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |
|-----|---|-----|---|-----|---|-----|---|-----|---|-----|---|-----|---|-----|---|-----|---|-----|---|
| 001 | A | 021 | A | 041 | A | 061 | B | 081 | A | 101 | A | 121 | A | 141 | A | 161 | A | 181 | A |
| 002 | A | 022 | A | 042 | B | 062 | B | 082 | B | 102 | A | 122 | A | 142 | A | 162 | A | 182 | B |
| 003 | B | 023 | A | 043 | A | 063 | A | 083 | A | 103 | B | 123 | B | 143 | B | 163 | A | 183 | A |
| 004 | A | 024 | B | 044 | A | 064 | A | 084 | B | 104 | A | 124 | B | 144 | A | 164 | B | 184 | B |
| 005 | B | 025 | B | 045 | B | 065 | B | 085 | A | 105 | B | 125 | B | 145 | B | 165 | B | 185 | A |
| 006 | B | 026 | A | 046 | A | 066 | A | 086 | A | 106 | B | 126 | B | 146 | B | 166 | A | 186 | A |
| 007 | A | 027 | B | 047 | A | 067 | B | 087 | A | 107 | B | 127 | A | 147 | A | 167 | B | 187 | B |
| 008 | B | 028 | A | 048 | B | 068 | A | 088 | A | 108 | A | 128 | B | 148 | B | 168 | A | 188 | B |
| 009 | B | 029 | A | 049 | B | 069 | B | 089 | A | 109 | A | 129 | A | 149 | A | 169 | A | 189 | B |
| 010 | B | 030 | A | 050 | B | 070 | B | 090 | A | 110 | B | 130 | B | 150 | A | 170 | A | 190 | A |
| 011 | A | 031 | B | 051 | B | 071 | B | 091 | A | 111 | A | 131 | A | 151 | B | 171 | B | 191 | A |
| 012 | B | 032 | A | 052 | A | 072 | B | 092 | B | 112 | A | 132 | A | 152 | A | 172 | B | 192 | B |
| 013 | A | 033 | A | 053 | A | 073 | A | 093 | B | 113 | B | 133 | B | 153 | A | 173 | A | 193 | B |
| 014 | B | 034 | A | 054 | B | 074 | A | 094 | B | 114 | A | 134 | A | 154 | A | 174 | A | 194 | A |
| 015 | B | 035 | B | 055 | B | 075 | B | 095 | B | 115 | B | 135 | B | 155 | B | 175 | B | 195 | B |
| 016 | A | 036 | B | 056 | B | 076 | B | 096 | B | 116 | B | 136 | B | 156 | A | 176 | A | 196 | B |
| 017 | A | 037 | A | 057 | B | 077 | A | 097 | A | 117 | B | 137 | B | 157 | B | 177 | A | 197 | B |
| 018 | B | 038 | B | 058 | B | 078 | A | 098 | A | 118 | B | 138 | A | 158 | A | 178 | B | 198 | A |
| 019 | A | 039 | A | 059 | B | 079 | A | 099 | B | 119 | A | 139 | B | 159 | B | 179 | B | 199 | B |
| 020 | B | 040 | A | 060 | A | 080 | B | 100 | A | 120 | B | 140 | A | 160 | B | 180 | A | 200 | B |

### 6.7 Descripción de los tratamientos.

Los tratamientos que se administraron a los dos grupos de estudio (medicamentos de estudio) son los siguientes:

Tratamiento A: Medicamento de prueba (figura 8). Tabletas con paracetamol (300 mg) + naproxeno sódico (220 mg) + pamabrom (25 mg) administrado por vía oral, a intervalos de 8 horas. La primera toma se administra aproximadamente 24 horas previas del comienzo del periodo menstrual o al comienzo de la sintomatología por dismenorrea. El tratamiento se realizó por 72 horas.

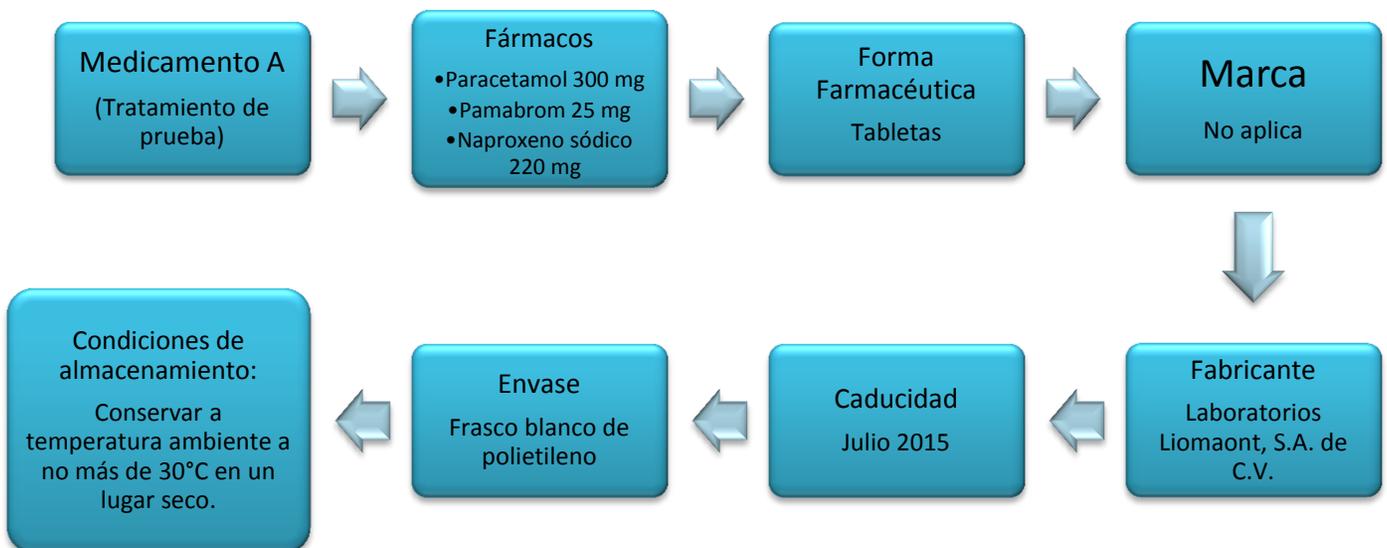


Figura 8. Descripción del tratamiento de prueba.

Tratamiento B: Medicamento de referencia (Figura 9). Tabletas con paracetamol (500 mg) + pamabrom (25 mg) + maleato de pirilamina (15 mg) administrado vía oral, a intervalos de 8 horas. La primera toma se administra aproximadamente 24 horas previas del comienzo del periodo menstrual o al comienzo de la sintomatología por dismenorrea. El tratamiento se realizó por 72 horas.

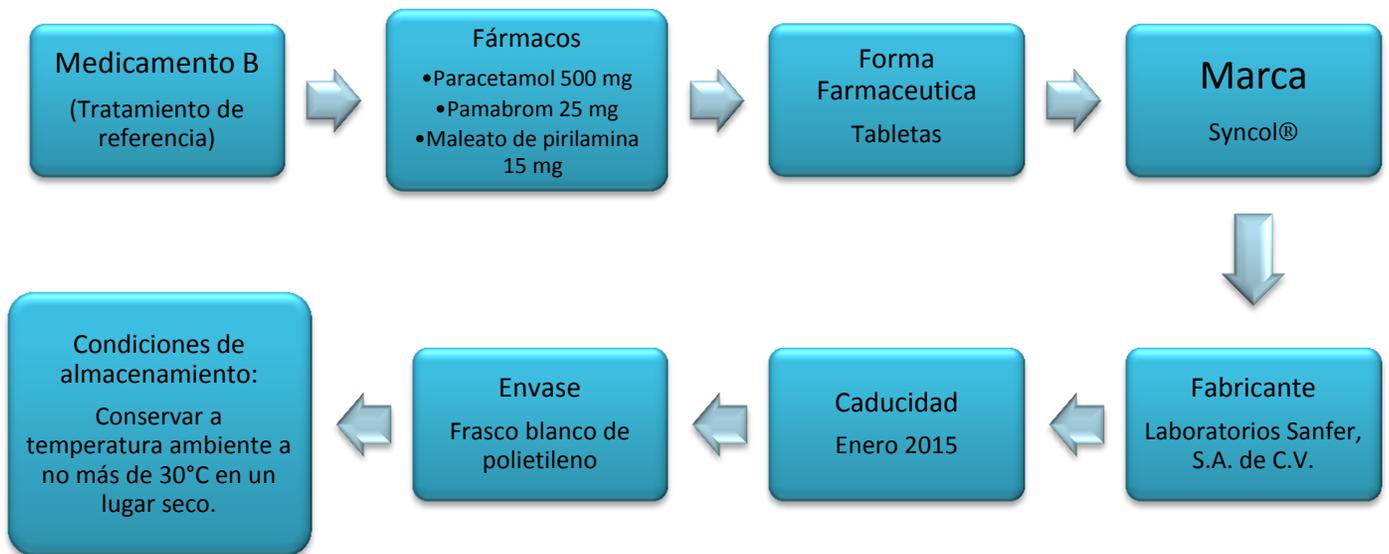


Figura 9. Descripción del tratamiento de referencia.

### 6.8 Dosis y periodo de administración por paciente.

Las dosis de los fármacos en el tratamiento de referencia (A) fueron: paracetamol 500 mg, maleato de pirilamina 15 mg y pamabrom 25 mg. Las concentraciones de los fármacos en el tratamiento de prueba (B) fueron: paracetamol 300 mg, naproxeno sódico 220 mg y pamabrom 25 mg. El esquema de dosificación fue el mismo para ambos grupos, constando de una dosis (tableta) cada ocho horas durante 72 horas, la cual es consistente y no excede a la dosis recomendada por el tratamiento de referencia. La dosis y el periodo de administración fueron iguales para ambos grupos durante todo el estudio.

### 6.9 Proceso de cegamiento del estudio

Los tratamientos se acondicionaron por el patrocinador con el mismo tipo de contenedores de forma tal que fueran indistinguibles para: las pacientes, el investigador principal, coinvestigadora, monitores, gerente de investigación clínica, director médico, capturistas de datos y responsable de

análisis estadístico de manera que se realizara un triple ciego. El código de identidad de los tratamientos fue conservado por el patrocinador.

## *6.10 Variables en estudio*

### *6.10.1 Variables de eficacia y seguridad*

#### *6.10.1.1 Variable de eficacia primaria*

La variable de eficacia primaria fue establecida por el protocolo como la intensidad del dolor, medida por la escala visual análoga (EVA) en los diarios de la paciente, incluyendo la medición basal y la reportada en la evaluación final. La EVA es una medida ampliamente utilizada en estudios asociados con dolor agudo y crónico. La EVA consiste en una línea de 100 mm, en la cual su extremo izquierdo o los 0 mm significan sin dolor, y el extremo derecho o 100 mm significan máximo dolor<sup>71</sup>.

#### *6.10.1.2 Variable de eficacia secundaria*

De acuerdo con el protocolo establecido, la variable de eficacia secundaria fue el tiempo en el que se alcanzó el alivio total del dolor. Esta variable se obtuvo a partir de las intensidades de dolor reportadas por las pacientes en las EVA de su diario de la paciente. El tiempo inicial se consideró como el de la primera toma del tratamiento y se consideró como alivio completo del dolor a la intensidad de 0 mm.

### *6.10.2 Variables relacionadas con los síntomas de dismenorrea*

Estas variables fueron representadas por las proporciones de pacientes clasificadas según la intensidad reportada de cada uno de sus síntomas en una escala de: ninguno, leve, moderado y severo en la visita pos-tratamiento. Los síntomas establecidos en el protocolo se observan en la tabla 3.

Tabla 3. Variables. Síntomas establecidos para su evaluación.

| <b>DOLOR DE TIPO CÓLICO EN LA PARTE INFERIOR DEL ABDOMEN</b> |
|--------------------------------------------------------------|
| Inflamación abdominal                                        |
| Irritabilidad                                                |
| Depresión                                                    |
| Dolor o sensibilidad de mamas (pecho)                        |
| Dolor de espalda                                             |
| Alteraciones gastrointestinales (diarrea, vómito, etc.)      |
| Cefalea (dolor de cabeza)                                    |
| Edema de piernas (hinchazón)                                 |

#### *6.10.2.1 Evaluación general final*

Evaluación que se realizó en la visita pos-tratamiento por cada paciente, en la cual seleccionó según su criterio como evaluaría su respuesta al tratamiento que se le asignó. Las opciones para elegir fueron:

- a) Respuesta satisfactoria al tratamiento (completa)
- b) Respuesta parcial al tratamiento (moderada)
- c) Respuesta parcial al tratamiento (escasa)
- d) Sin respuesta al tratamiento

#### *6.10.3 Variables demográficas y basales*

De acuerdo al protocolo establecido las variables demográficas y basales fueron consideradas por ser factores de riesgo para la dismenorrea primaria. Las variables demográficas y basales se muestran a continuación:

- a) Cantidad de menstruación: en menstruaciones abundantes se aumenta el riesgo de sufrir dismenorrea primaria.

- b) Duración de la menstruación: en menstruaciones con muchos días de duración se incrementa el riesgo de sufrir dismenorrea primaria.
- c) Edad: en mujeres con edades menores a los 30 años se presenta un mayor riesgo de padecer dismenorrea primaria.
- d) Menarca: entre más temprana sea la edad en la que se presenta la dismenorrea mayor es el riesgo de padecer dismenorrea primaria.
- e) Número de partos: el número de partos es inversamente proporcional a la severidad de la dismenorrea primaria.
- f) Obesidad: a mayor obesidad, mayor riesgo de padecer dismenorrea primaria.

### *6.11 Número de centros participantes en el estudio*

El presente estudio se realizó mono-céntrico en las instalaciones de la Universidad del Fútbol y Ciencias del Deporte ubicada en Libramiento Circuito de la ExHacienda de la Concepción km 2 s/n, San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo.

### *6.12 Análisis estadístico*

Los datos fueron capturados en los software Excel y en el SPSS. Se realizó estadística descriptiva e inferencial. La comparación de perfiles de promedios de las puntuaciones de dolor y bienestar fueron analizados mediante el análisis de varianza de medidas repetidas y la prueba t Student't (cuando aplique), donde el factor intra-sujetos fue las puntuaciones sucesivas de intensidad de dolor o de bienestar realizadas por el paciente durante el tiempo de observación y los factor entre-sujetos serán el tipo de tratamiento. Es importante mencionar que también en el análisis de varianza de medidas repetidas, se tomó en cuenta los posibles efectos de las variables demográficas. El nivel de significancia para ambas pruebas fue fijado en 5% ( $\alpha=0.05$ ). Las frecuencias de eventos adversos fueron analizadas y se les aplicó análisis estadístico descriptivo.

### *6.13 Registro de datos, aspectos éticos y de bioseguridad*

El protocolo clínico para su ejecución fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación y la Comisión de Investigación de la Universidad del Fútbol y Ciencias del Deporte; y por la Comisión Federal Para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). El estudio se condujo de acuerdo con la última revisión de la Declaración de Helsinki (Edimburgo, Escocia, octubre 2008), y dentro de la normatividad local vigente para la realización de investigación clínica.

Todas las pacientes firmaron por enterado y visto bueno el formato de consentimiento informado, así como la firma del investigador o coinvestigador y de 2 testigos de acuerdo a la Legislación Nacional y al Art. 100 fracción IV de la Ley General de Salud en su apartado para la realización de estudios clínicos y en apego a las Buenas Prácticas Clínicas (BPC).

El investigador principal mantuvo los registros detallados de todos los sujetos del estudio. Los datos para este estudio fueron anotados en los Formatos de Reporte de Casos (FRC). Los datos se anotaron de manera completa, expedita, legible en los FRC y con tinta negra. Las correcciones se realizaron de manera que no oscureciera o eliminara el error original, tachando los datos originales con una línea; y en todas las correcciones sobre los FRC se colocaron iniciales y la fecha. Los datos y registros relativos al estudio fueron vigilados por el monitor clínico de Laboratorio Liomont cumpliendo con las Buenas Prácticas Clínicas de Investigación (BPC) y lineamientos normativos. De acuerdo al Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la presente investigación se clasificó como un ensayo con “Riesgo mayor al mínimo”

## VII. RESULTADOS

### 7.1 Evaluación de la muestra seleccionada.

Se incluyeron 200 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron criterios de exclusión. Se eliminaron 11 pacientes por falta de seguimiento y/o cumplimiento con la terapéutica o las indicaciones de tratamiento. Por este motivo, en el análisis final del estudio se incluyeron 98 pacientes que recibieron el medicamento de prueba y 91 pacientes que recibieron el medicamento de referencia. En la figura 10 se presenta la disposición final de las pacientes del estudio.

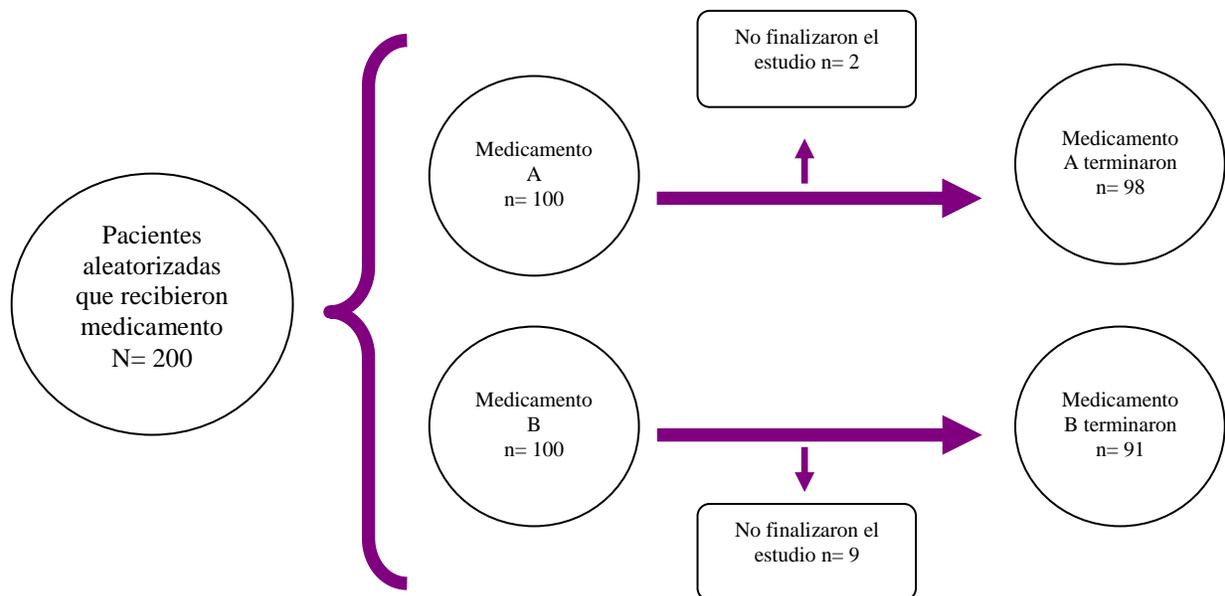


Figura 10. Disposición final de las pacientes del estudio.

Ninguna de las pacientes que no finalizaron el estudio fue retirada por la presencia de algún evento adverso. Dentro de la muestra seleccionada de 200 pacientes al finalizar el estudio diez de las once pacientes retiradas lo fueron después de la visita de selección. Al momento de realizar la visita pos tratamiento estas pacientes ya no se presentaron, por lo que a pesar de los múltiples intentos en contactarlas (en la dirección, teléfono o por algún medio electrónico) ya no

respondieron a nuestro equipo perdiéndose el contacto. La paciente identificada con el número 12 fue eliminada por no cumplir con los criterios de inclusión, ya que reportó una intensidad basal de dolor en la escala EVA de 35mm, y ésta es menor a la requerida en los criterios de inclusión. En la tabla 4 se resumen estos datos.

Tabla 4. Descripción de las pacientes que se retiraron del estudio.

| <b>TRATAMIENTO</b> | <b>NÚMERO DE PACIENTE</b> | <b>CAUSA DE RETIRO</b>                    |
|--------------------|---------------------------|-------------------------------------------|
| A                  | 7                         | Falta de seguimiento                      |
| A                  | 181                       | Falta de seguimiento                      |
| B                  | 6                         | Falta de seguimiento                      |
| B                  | 8                         | Falta de seguimiento                      |
| B                  | 9                         | Falta de seguimiento                      |
| B                  | 12                        | No cumplió con los criterios de inclusión |
| B                  | 61                        | Falta de seguimiento                      |
| B                  | 160                       | Falta de seguimiento                      |
| B                  | 182                       | Falta de seguimiento                      |
| B                  | 184                       | Falta de seguimiento                      |
| B                  | 187                       | Falta de seguimiento                      |

Las once pacientes retiradas del estudio no fueron incluidas en el análisis de eficacia por que no se contaba con la información necesaria.

### *7.2 Características demográficas y basales de ambos grupos*

En la tabla 5 se observan los datos sociodemográficos de las pacientes participantes. Se puede observar que no hubo una diferencia significativa entre variables como edad, peso, estatura, IMC, edad de la primera menstruación, duración de la menstruación y cantidad de la menstruación.

Tabla 5. Datos sociodemográficos de las pacientes

|                                       | <b>GRUPO A</b> | <b>GRUPO B</b> | <b>VALOR DE P</b> |
|---------------------------------------|----------------|----------------|-------------------|
| Edad en años (media ± DEM)            | 21.3 ± 3.6     | 21.6 ± 3.9     | > 0.05            |
| Peso en kilogramos (media ± DEM)      | 58.4 ± 9.8     | 59.8 ± 11.7    | > 0.05            |
| Estatura en metros (media ± DEM)      | 1.6 ± 0.1      | 1.6 ± 0.1      | > 0.05            |
| Índice de Masa Corporal (media ± DEM) | 23.1 ± 3.5     | 23.3 ± 4.5     | > 0.05            |
| Edad de la menarca (media ± DEM)      | 12.5 ± 1.5     | 12.5 ± 1.4     | > 0.05            |
| Duración de la menstruación en días   |                |                |                   |
| 1 a 3 días [n(%)]                     | 18 (16.8)      | 26 (25.5)      | 0.21              |
| 4 a 5 días [n(%)]                     | 64 (59.8)      | 58 (56.9)      |                   |
| Más de 5 días [n(%)]                  | 25 (23.4)      | 17 (16.7)      |                   |
| Cantidad de la menstruación           |                |                |                   |
| Escasa [n(%)]                         | 0 (0.0)        | 3 (2.9)        | 0.10              |
| Moderada [n(%)]                       | 81 (75.7)      | 67 (65.7)      |                   |
| Abundante [n(%)]                      | 26 (24.3)      | 31 (30.4)      |                   |

Para ambos grupos las pacientes reportaron en su mayoría un intervalo del ciclo menstrual de 21 a 36 días, una duración de la menstruación de 4 a 5 días y una cantidad de menstrio moderada.

El criterio de inclusión que determinaba la edad se cumplió. En la tabla 6 se observa que no hubo diferencia significativa en la sintomatología entre los 2 grupos de pacientes.

En lo que respecta a la historia clínica de las participantes, en ambos grupos se tuvo el antecedente de hepatitis A en una paciente. En este mismo sentido, 22 (20.6%) pacientes del grupo que tomó el medicamento de prueba y 18 (16.8%) pacientes de que tomaron el medicamento de referencia presentaron alteraciones de la visión (astigmatismo y/o miopía) corregidas adecuadamente con lentes. En general todas las pacientes mostraron buena salud y con un promedio en la tensión arterial sistólica de  $109.6 \pm 5.9$  mm Hg en el grupo del medicamento de prueba y de  $108.6 \pm 6.4$  mm Hg en el grupo que tomó el medicamento de referencia. Asimismo, en lo que se refiere a la tensión arterial diastólica, el grupo del medicamento de prueba tuvo un promedio de  $69.9 \pm 5.3$  mm Hg y el grupo que tomó el medicamento de referencia un promedio de  $69.5 \pm 4.5$  mm Hg. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de la tensión arterial entre los 2 grupos ( $P > 0.05$ ).

Tabla 6. Registros de la sintomatología y características asociadas a la menstruación en ambos grupos.

| <b>SINTOMATOLOGÍA</b>                                 |                          |                          |                   |
|-------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|
|                                                       | <b>Grupo A<br/>n (%)</b> | <b>Grupo B<br/>n (%)</b> | <b>Valor de P</b> |
| Dolor de tipo cólico en la parte inferior del abdomen | 104 (97.2)               | 94 (92.2)                | 0.2042            |
| Inflamación abdominal                                 | 99 (92.5)                | 95 (93.1)                | 0.7845            |
| Irritabilidad                                         | 77 (72.0)                | 75 (73.5)                | 0.8286            |
| Depresión                                             | 37 (34.6)                | 44 (43.1)                | 0.2357            |
| Dolor o sensibilidad de mamas (pecho)                 | 74 (69.2)                | 61 (59.8)                | 0.2388            |
| Dolor de espalda (lumbar)                             | 71 (66.4)                | 67 (65.7)                | 0.9714            |
| Alteraciones gastrointestinales                       | 40 (37.4)                | 38 (37.3)                | 0.9714            |
| Cefalea (Dolor de cabeza)                             | 57 (53.3)                | 41 (40.2)                | 0.0907            |
| Edema de piernas (hinchazón)                          | 27 (25.2)                | 26 (25.5)                | 0.9329            |
| <b>Comienzo de la sintomatología</b>                  |                          |                          |                   |
| 1-2 días antes de la menstruación                     | 77 (72.0)                | 70 (68.6)                | 0.9139            |
| Primer día de la menstruación                         | 25 (23.4)                | 26 (25.5)                |                   |
| 1-2 días posterior del inicio de la menstruación      | 5 (4.7)                  | 5 (4.9)                  |                   |
| <b>Duración de la sintomatología</b>                  |                          |                          |                   |
| 1 a 12 horas                                          | 15 (14.0)                | 25 (24.5)                | 0.2232            |
| 13 a 24 horas                                         | 37 (34.6)                | 34 (33.3)                |                   |
| 25 a 48 horas                                         | 26 (24.3)                | 18 (17.6)                |                   |
| Más de 48 horas                                       | 29 (27.1)                | 24 (23.5)                |                   |
| <b>Incapacidad por la dismenorrea</b>                 |                          |                          |                   |
| 30 minutos                                            | 13 (12.1)                | 21 (20.6)                | 0.6873            |
| 31-60 minutos                                         | 20 (18.7)                | 23 (22.5)                |                   |
| 61-180 minutos                                        | 30 (28.0)                | 14 (13.7)                |                   |
| >3 a 6 horas                                          | 16 (15.0)                | 13 (12.7)                |                   |
| >6 a 24 horas                                         | 15 (14.0)                | 14 (13.7)                |                   |
| >24 horas                                             | 9 (8.4)                  | 12 (11.8)                |                   |

En la tabla 7 se presentan y desglosan los datos resultantes tanto de la historia clínica como de la exploración física que se realizó en la visita de selección.

Tabla 7. Historia clínica y exploración física de las pacientes.

| <b>DATOS RESULTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA</b>   | <b>MEDICAMENTO A</b> | <b>MEDICAMENTO B</b> |
|---------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Hepatitis A                                       | 1                    | 1                    |
| Anemia resuelta hace meses                        | 1                    | 0                    |
| <b>Datos resultantes de la exploración física</b> |                      |                      |
| Miopía y astigmatismo                             | 7                    | 4                    |
| Miopía                                            | 6                    | 10                   |
| Astigmatismo                                      | 3                    | 2                    |
| Dolor de rodillas al hacer ejercicio              | 1                    | 0                    |

En las figuras 11 y 12 se presentan el número de pacientes y la proporción de pacientes que reportaron tener alguna sospecha de alergia a medicamentos.

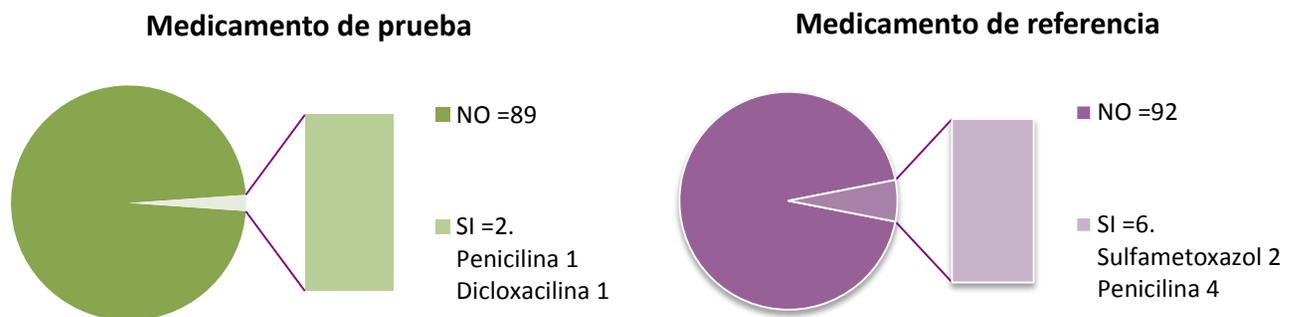


Figura 11. Proporción de pacientes con alergias a medicamentos de ambos grupos.

En la tabla 8 se presentan las características ginecológicas de ambos grupos de las pacientes que reportaron haber tenido uno o varios embarazos.

Tabla 8. Embarazos, partos y cesáreas

|                                  | PACIENTE   | EMBARAZOS          | PARTOS          | CESÁREAS        | OTROS           |
|----------------------------------|------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Medicamento de Prueba</b>     | <b>1</b>   | 1                  |                 | 1               |                 |
|                                  | <b>11</b>  | 1                  |                 | 1               |                 |
|                                  | <b>17</b>  | 1                  |                 |                 | 1               |
|                                  | <b>28</b>  | 1                  | 1               |                 |                 |
|                                  | <b>90</b>  | 1                  |                 |                 | 1               |
| <b>TOTAL</b>                     |            | <b>5 (5.1%)</b>    | <b>1(1.02%)</b> | <b>2(2.04%)</b> | <b>2(2.04%)</b> |
| <b>Medicamento de Referencia</b> | <b>18</b>  | 2                  | 2               |                 |                 |
|                                  | <b>50</b>  | 2                  | 1               | 1               |                 |
|                                  | <b>51</b>  | 3                  |                 | 3               |                 |
|                                  | <b>105</b> | 1                  | 1               |                 |                 |
|                                  | <b>126</b> | 2                  |                 | 2               |                 |
|                                  | <b>133</b> | 1                  | 1               |                 |                 |
|                                  | <b>200</b> | 2                  | 2               |                 |                 |
| <b>TOTAL</b>                     |            | <b>13 (14.28%)</b> | <b>7(7.69%)</b> | <b>6(6.5%)</b>  | <b>0(0%)</b>    |

### 7.3 Evaluación de dolor basal por dismenorrea

En lo que respecta a la evaluación de grado de dolor que presentaron las participantes en los últimos 4 a 6 ciclos menstruales, de acuerdo con los registros realizados con la EVA, el medicamento de prueba tuvo un promedio de  $71.3 \pm 12.8$  mm y el medicamento de referencia presentó un promedio de  $68.7 \pm 12.3$  mm, los cuales no fueron diferentes estadísticamente ( $P = 0.1$ ). En lo que respecta al nivel de dolor que refirieron las pacientes del grupo A (medicamento de prueba), 66 (67.34%) participantes presentaron dolor moderado y 34 (34.69%) participantes presentaron dolor severo. Asimismo, de las pacientes del grupo B (medicamento de referencia), 69 (75.8%) participantes presentaron dolor moderado y 31 (34.06%) presentaron dolor severo. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de dolor en los 2 grupos ( $P = 0.4729$ ).

En la tabla 9 se presentan de forma abreviada los porcentajes de dolor y la sintomatología reportados por las pacientes en su visita de inclusión (en su medición basal). Se observa como síntoma con mayor frecuencia el dolor tipo cólico en la parte inferior del abdomen con un porcentaje con una medida promedio de 94.65%, seguida de la inflamación abdominal con un 92.6%, y como el síntoma menos frecuente presentado por las pacientes está la depresión con un porcentaje promedio de 23.75%. En la tabla 10 se encuentran estos mismos datos pero de manera desglosada.

Tabla 9. Dolor basal y sintomatología reportados por las pacientes.

| <b>SINTOMATOLOGÍA</b>                                 |                |                |                   |
|-------------------------------------------------------|----------------|----------------|-------------------|
|                                                       | <b>Grupo A</b> | <b>Grupo B</b> | <b>Valor de P</b> |
|                                                       | <b>n (%)</b>   | <b>n (%)</b>   |                   |
| Dolor de tipo cólico en la parte inferior del abdomen | 85 (93.4)      | 94 (95.9)      | 0.525             |
| Inflamación abdominal                                 | 85(93.4)       | 90 (91.8)      | 0.785             |
| Irritabilidad                                         | 69 (75.8)      | 74 (75.5)      | 1.00              |
| Depresión                                             | 42 (46.2)      | 31(31.6)       | 0.052             |
| Dolor o sensibilidad de mamas (pecho)                 | 54 (59.3)      | 67 (68.4)      | 0.226             |
| Dolor de espalda                                      | 59 (64.8)      | 67 (68.4)      | 0.645             |
| Alteraciones gastrointestinales                       | 34 (37.4)      | 37 (37.8)      | 1.000             |
| Cefalea (Dolor de cabeza)                             | 38(41.8)       | 54 (55.1)      | 0.081             |
| Edema de piernas (hinchazón)                          | 24 (26.4)      | 20 (20.4)      | 0.390             |

Tabla 10. Sintomatología y dolor basal reportado por las pacientes, desglosado en intensidad.

| <b>SINTOMATOLOGÍA</b>                           |                   |                |                |                   |
|-------------------------------------------------|-------------------|----------------|----------------|-------------------|
|                                                 | <b>Intensidad</b> | <b>Grupo A</b> | <b>Grupo B</b> | <b>Valor de P</b> |
|                                                 |                   | <b>n (%)</b>   | <b>n (%)</b>   |                   |
| Dolor tipo cólico en parte inferior del abdomen | Leve              | 45 (42.1)      | 41 (40.6)      | 0.7012            |
|                                                 | Moderado          | 37 (34.6)      | 36 (35.6)      |                   |
|                                                 | Severo            | 7 (6.5)        | 10 (9.9)       |                   |
| Inflamación abdominal                           | Leve              | 44 (41.1)      | 50 (49.5)      | 0.4966            |
|                                                 | Moderado          | 37 (34.6)      | 30 (29.7)      |                   |
|                                                 | Severo            | 7 (6.5)        | 5 (5.0)        |                   |
| Irritabilidad                                   | Leve              | 28 (26.2)      | 27 (26.7)      | 0.3230            |
|                                                 | Moderado          | 11 (10.3)      | 17 (16.8)      |                   |

|                                 |          |           |           |        |
|---------------------------------|----------|-----------|-----------|--------|
|                                 | Severo   | 6 (5.6)   | 3 (3.0)   |        |
| Depresión                       | Leve     | 16 (15.0) | 22 (21.8) | 0.5273 |
|                                 | Moderado | 5 (4.7)   | 3 (3.0)   |        |
|                                 | Severo   | 1 (0.9)   | 2 (2.0)   |        |
| Dolor o sensibilidad de mamas   | Leve     | 32 (29.9) | 33 (32.7) | 0.3499 |
|                                 | Moderado | 12 (11.2) | 10 (9.9)  |        |
|                                 | Severo   | 2 (1.9)   | 0 (0.0)   |        |
| Dolor de espalda (lumbar)       | Leve     | 39 (36.4) | 40 (39.6) | 0.1249 |
|                                 | Moderado | 12 (11.2) | 16 (15.8) |        |
|                                 | Severo   | 6 (5.6)   | 1 (1.0)   |        |
| Alteraciones gastrointestinales | Leve     | 18 (16.8) | 15 (14.9) | 0.4991 |
|                                 | Moderado | 6 (5.6)   | 8 (7.9)   |        |
|                                 | Severo   | 3 (2.8)   | 1 (1.0)   |        |
| Cefalea (Dolor de cabeza)       | Leve     | 32 (29.9) | 19 (18.8) | 0.8737 |
|                                 | Moderado | 6 (5.6)   | 4 (4.0)   |        |
|                                 | Severo   | 2 (1.9)   | 2 (2.0)   |        |
| Edema de piernas (hinchazón)    | Leve     | 12 (11.2) | 18 (17.8) | 0.2894 |
|                                 | Moderado | 5 (4.7)   | 3 (3.0)   |        |
|                                 | Severo   | 1 (0.9)   | 0 (0.0)   |        |

En la figura 12 se observa que los síntomas preponderantes fueron: dolor tipo cólico en la parte baja del abdomen, inflamación abdominal e irritabilidad.

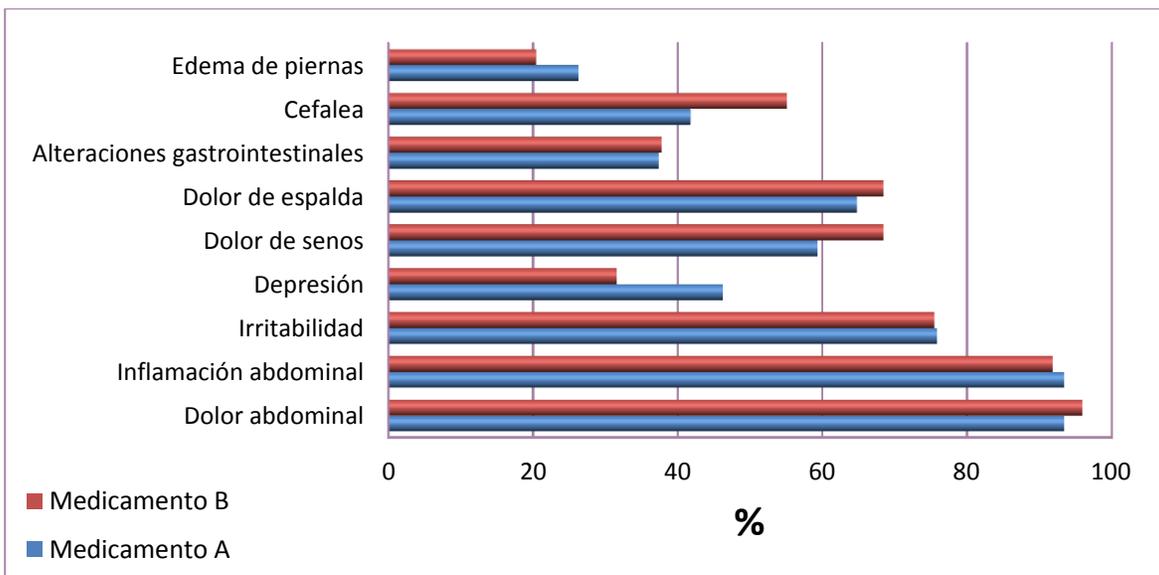


Figura 12. Síntomas basales de dismenorrea primaria.

Para todos los síntomas, los valores de probabilidad fueron mayores a 0.05 lo cual indica que la asignación de tratamientos no tuvo asociación con los síntomas basales.

#### 7.4 Síntomas de dismenorrea postratamiento.

No se encontró ninguna asociación significativa entre el tipo de tratamiento (el A o el B) y la intensidad de los síntomas. En la tabla 11 se observa, que en general los porcentajes para ambos tratamientos son semejantes. A continuación se presentan el número de pacientes por cada síntoma de la dismenorrea clasificados según su intensidad y por tipo de tratamiento.

Tabla 11. Síntomas finales de dismenorrea primaria.

| Síntoma                         | Clasificación | MEDICAMENTO DE PRUEBA |      | MEDICAMENTO DE REFERENCIA |      |
|---------------------------------|---------------|-----------------------|------|---------------------------|------|
|                                 |               | Cantidad              | %    | Cantidad                  | %    |
| Dolor abdominal                 | Ninguno       | 13                    | 14.3 | 16                        | 16.3 |
|                                 | Leve          | 39                    | 42.9 | 41                        | 41.8 |
|                                 | Moderado      | 31                    | 34.1 | 35                        | 35.7 |
|                                 | Severo        | 8                     | 8.8  | 6                         | 6.1  |
|                                 | p = 0.899     |                       |      |                           |      |
| Inflamación abdominal           | Ninguno       | 16                    | 17.6 | 19                        | 19.4 |
|                                 | Leve          | 44                    | 48.4 | 42                        | 42.9 |
|                                 | Moderado      | 27                    | 29.7 | 30                        | 30.6 |
|                                 | Severo        | 4                     | 4.4  | 7                         | 7.1  |
|                                 | p = 0.822     |                       |      |                           |      |
| Irritabilidad                   | Ninguno       | 47                    | 51.6 | 56                        | 57.1 |
|                                 | Leve          | 25                    | 27.5 | 28                        | 28.6 |
|                                 | Moderado      | 17                    | 18.7 | 8                         | 8.2  |
|                                 | Severo        | 2                     | 2.2  | 8                         | 6.1  |
|                                 | 0.115         |                       |      |                           |      |
| Depresión                       | Ninguno       | 65                    | 71.4 | 76                        | 77.6 |
|                                 | Leve          | 19                    | 20.9 | 16                        | 16.3 |
|                                 | Moderado      | 5                     | 5.5  | 5                         | 5.1  |
|                                 | Severo        | 2                     | 2.2  | 1                         | 1.0  |
|                                 | 0.732         |                       |      |                           |      |
| Dolor de senos                  | Ninguno       | 54                    | 59.3 | 54                        | 55.1 |
|                                 | Leve          | 32                    | 35.2 | 31                        | 31.6 |
|                                 | Moderado      | 5                     | 5.5  | 11                        | 11.2 |
|                                 | Severo        | 0                     | 0    | 2                         | 2.0  |
|                                 | 0.291         |                       |      |                           |      |
| Dolor de espalda (lumbar)       | Ninguno       | 38                    | 41.8 | 49                        | 50.0 |
|                                 | Leve          | 41                    | 45.1 | 34                        | 34.7 |
|                                 | Moderado      | 11                    | 12.1 | 10                        | 10.2 |
|                                 | Severo        | 1                     | 1.1  | 5                         | 5.1  |
|                                 | 0.224         |                       |      |                           |      |
| Alteraciones gastrointestinales | Ninguno       | 65                    | 71.4 | 74                        | 75.5 |
|                                 | Leve          | 18                    | 19.8 | 16                        | 16.3 |
|                                 | Moderado      | 5                     | 7.7  | 5                         | 5.1  |

|                         |          |       |      |    |      |
|-------------------------|----------|-------|------|----|------|
|                         | Severo   | 2     | 1.1  | 3  | 3.1  |
|                         |          | 0.662 |      |    |      |
| <b>Cefalea</b>          | Ninguno  | 66    | 72.5 | 66 | 67.3 |
|                         | Leve     | 18    | 19.8 | 24 | 24.5 |
|                         | Moderado | 5     | 5.5  | 6  | 6.1  |
|                         | Severo   | 2     | 2.2  | 2  | 2.0  |
|                         |          | 0.900 |      |    |      |
| <b>Edema de piernas</b> | Ninguno  | 72    | 79.1 | 84 | 85.7 |
|                         | Leve     | 16    | 17.6 | 10 | 10.2 |
|                         | Moderado | 3     | 3.3  | 4  | 4.1  |
|                         | Severo   | 0     | 0    | 0  | 0    |
|                         |          | 0.343 |      |    |      |

El efecto de la interacción entre el tratamiento y el tiempo no fue significativo ( $p=0.1897$ ), lo cual indica independencia entre los efectos del tipo de tratamiento y el tiempo. En la tabla 12 se presentan los resultados para el efecto principal del tratamiento sobre la intensidad del dolor en EVA: las medias globales estimadas para cada tratamiento.

Tabla 12. Diferencias de medias de cada tratamiento para las intensidades de la EVA.

|                                       | MEDIA DE INTENSIDAD DE LA EVA |
|---------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Medicamento de prueba</b>          | 34.62                         |
| <b>Medicamento de referencia</b>      | 37.87                         |
| <b>Diferencia (prueba-referencia)</b> | 3.25                          |

Se observa que las medias de las puntuaciones de la EVA de los dos tratamientos se sitúan en un nivel de dolor leve (entre 5 y 45mm). La diferencia entre las medias de los tratamientos fue de 3.25mm, la cual no resulta significativa y sin relevancia clínica ya que la diferencia mínima clínicamente relevante es de 10 mm, ésta fue empleada en el cálculo del tamaño de la muestra realizado en el protocolo al inicio del estudio.

En la figura 13 se presentan las medias estimadas de las intensidades del dolor con la EVA para cada tiempo de observación espaciado cada 8 horas durante 72 horas. Se muestran los dos perfiles en los cuales se observa una tendencia global hacia la reducción de la intensidad de dolor para ambos medicamentos, sin que se aprecien marcadas diferencias entre los mismos.

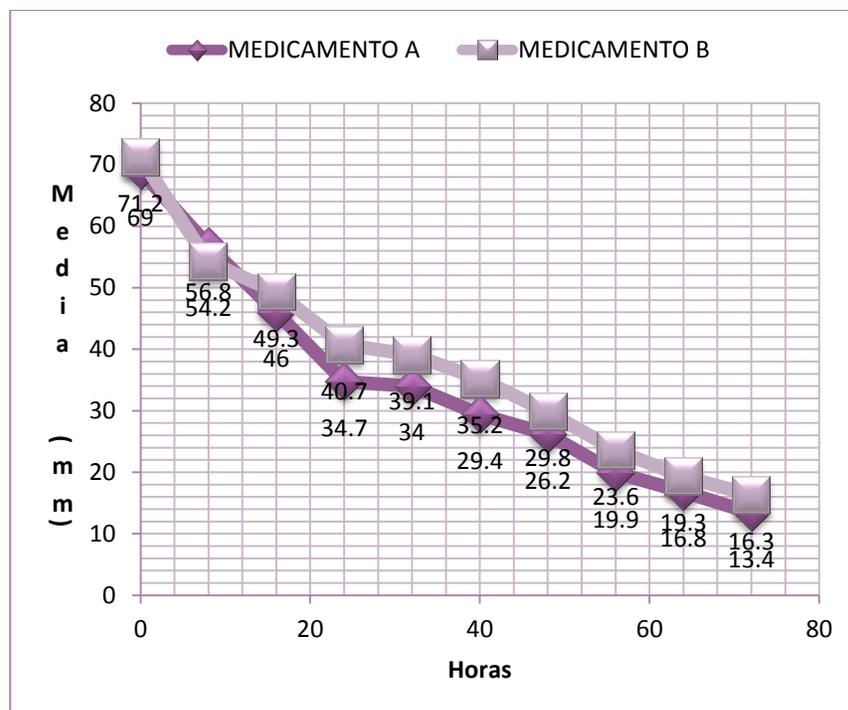


Figura 13. Grafica con las medias estimadas de las intensidades del dolor.

*7.5 Proporción de pacientes que logró reducir al menos 50% del dolor basal al final del periodo de tratamiento.*

A partir de la determinación del porcentaje de las diferencias de intensidades del dolor se estableció a las pacientes que lograron reducir en al menos el 50% del dolor que reportaron como basal al final del periodo de tratamiento del estudio (72 horas). Al realizar la comparación no se encontró asociación significativa entre el logro de este porcentaje y el tipo de tratamiento; el 87.9% de las pacientes en el grupo del tratamiento referencia (medicamento A) y 80.6% de las pacientes en el grupo de prueba (Medicamento B) consiguió al menos el 50% de alivio del dolor. La diferencia de proporciones es de 7.3% la cual no fue estadísticamente significativa. En la figura 14 se muestran los resultados mencionados.

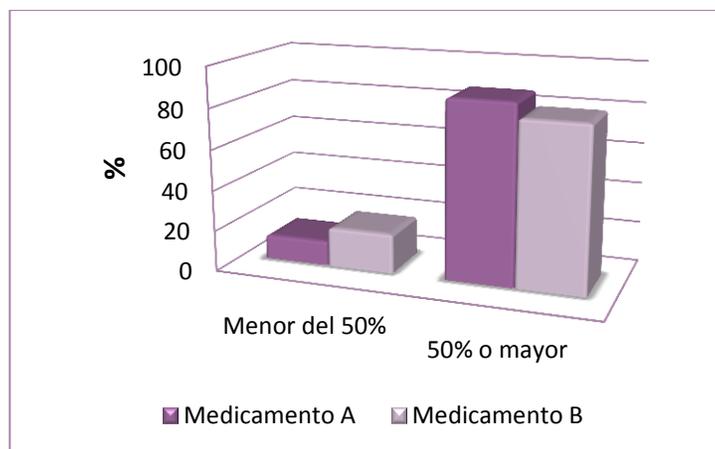


Figura 14. Porcentaje de pacientes con una reducción al 50% del dolor.

## 7.6 Evaluación clínica final

### 7.6.1 Evaluación de la eficacia de ambos tratamientos

Una vez que se concluyó con la metodología establecida por el protocolo y en cuanto las pacientes concluyeron la toma de sus medicamentos se realizó la visita postratamiento en esta, cada paciente regresó a evaluación médica ginecológica de 3 a 7 días después de la última toma del medicamento y a las pacientes se les evaluó la respuesta al tratamiento. En la tabla 13 se puede observar la respuesta al tratamiento presentada por las pacientes. Esta variable representa a la pregunta final “¿Cómo evaluarías tu respuesta al tratamiento completo? y ¿Cómo estuvo tu dolor durante el tiempo en el que estuviste en tratamiento? Cuyos valores fueron: Sin respuesta, parcial escasa, parcial moderada y satisfactoria.

Tabla 13. Porcentajes de respuesta al tratamiento reportados por ambos grupos.

|                         | GRUPO A<br>N (%) | GRUPO B<br>N (%) | VALOR DE P |
|-------------------------|------------------|------------------|------------|
| <b>Satisfactoria</b>    | 44 (48.4)        | 43 (43.9)        | 0.7096     |
| <b>Parcial moderada</b> | 35 (38.5)        | 44 (44.9)        |            |
| <b>Parcial escasa</b>   | 11 (12.1)        | 9 (9.2)          |            |
| <b>Sin respuesta</b>    | 1 (1.1)          | 2 (2.0)          |            |

El 48.4% de las pacientes en el grupo del tratamiento de referencia (medicamento A) y el 43.9% de las pacientes en el grupo de prueba (medicamento B) obtuvieron una evaluación final clínica satisfactoria. La diferencia entre los porcentajes entre el tratamiento de prueba y el de referencia es de 4.5%, no siendo ésta diferencia estadísticamente significativa.

### 7.7 Evaluación de los eventos adversos reportados

Del total de la muestra concretada (n = 200), seis pacientes (que representan el 3% del total de la muestra) reportaron un total de ocho eventos adversos. Los eventos adversos reportados se muestran en la tabla 14. El tratamiento de referencia presentó tres eventos adversos: dos pacientes presentaron irritación gástrica y una paciente presentó cefalea. Mientras que el tratamiento de prueba presentó cinco eventos adversos uno de cada uno de los siguientes: somnolencia, cefalea, mareo, polidipsia y diarrea. Dos pacientes para el grupo del tratamiento de referencia (2%) reportaron 3 eventos adversos y 4 pacientes en el grupo del tratamiento de prueba (4%) reportaron 5 eventos adversos. Sólo se reportó un evento adverso que fue considerado como severo (mareo, en el tratamiento de prueba), el cual se resolvió el mismo día que se presentó, sin necesidad de aplicar algún tipo de tratamiento. Todos los demás eventos adversos fueron considerados como leves o moderados, para los cuales no hubo necesidad de administrar algún tratamiento, excepto una mayor hidratación para la paciente que reportó tener más sed.

Tabla 14. Eventos adversos reportados.

|                            | Medicamento De prueba | Medicamento De referencia | Severidad | Relación con el medicamento de Estudio | Acción tomada          |
|----------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------|----------------------------------------|------------------------|
| <b>Irritación gástrica</b> | 1                     |                           | Leve      | Probable                               | Ninguna                |
| <b>Malestar gástrico</b>   | 1                     |                           | Moderado  | Probable                               | Ninguna                |
| <b>Somnolencia</b>         |                       | 1                         | Moderado  | Probable                               | Ninguna                |
| <b>Cefalea</b>             | 1                     | 1                         | Moderado  | Remota                                 | Ninguna                |
| <b>Mareo</b>               |                       | 1                         |           | Probable                               | Ninguna                |
| <b>Polidipsia</b>          |                       | 1                         | Moderado  | Probable                               | Aumento de hidratación |
| <b>Diarrea</b>             |                       | 1                         | Moderado  | Remota                                 | Ninguna                |
| <b>Total</b>               | 3                     | 5                         |           |                                        |                        |

## 7.8 Resumen de los resultados

El efecto principal del tratamiento sobre la intensidad del dolor en EVA entre los dos grupos no fue significativo ( $p = 0.1779$ ), lo cual indica que de manera global no hay diferencia significativa entre los 2 tratamientos. La diferencia de medias entre ambos tratamientos fue de 3.25 mm. Esta diferencia se considera sin relevancia clínica, ya que no incluye la diferencia mínima clínicamente relevante (10 mm), que fue empleada en el cálculo del tamaño de muestra realizado en la etapa de planeación del estudio.

El efecto del tiempo sobre la intensidad del dolor en EVA fue significativo ( $p < 0.0001$ ), lo cual indica que las medias de las intensidades del dolor cambian significativamente con el tiempo. Al examinar los perfiles de medias de intensidad de dolor vs tiempo se observa una tendencia global de reducción de intensidad de dolor para ambos tratamientos, no habiendo diferencia entre ellos.

El efecto de la interacción entre el tratamiento y el tiempo sobre la intensidad del dolor en EVA no fue significativo ( $p = 0.2364$ ), lo cual indica independencia entre los efectos del tipo de tratamiento y el tiempo. Adicionalmente, no se encontraron efectos significativos ( $p > 0.05$ ) de los factores de riesgo asociados a la dismenorrea: edad ( $p = 0.5676$ ), IMC ( $p = 0.0946$ ), edad de menarca ( $p = 0.3532$ ), número de partos ( $p = 0.3360$ ), duración de la menstruación ( $p = 0.1379$ ) y cantidad del menstruo ( $p = 0.4235$ ).

No hubo diferencia significativa entre los grupos de estudio respecto a la distribución en los grupos con alivio total del dolor. Las proporciones acumuladas de pacientes con alivio total del dolor (al final del periodo de tratamiento) fueron 36.26% (tratamiento de referencia) y 25.51% (tratamiento de prueba).

El efecto principal del tipo de tratamiento no fue significativo ( $p = 0.7031$ ), lo cual indica que de manera global no hay diferencia entre los 2 tratamientos. La diferencia de las medias de las intensidades de dolor (medidas en la escala EVA) entre tratamientos (prueba – referencia) fue de -1.16 mm. Cabe mencionar, que esta diferencia entre las medias es más pequeña que la estimada para la intensidad de dolor en EVA de 3.25 mm, lo que se puede atribuir a la reducción de la variabilidad inter-sujeto al considerar la intensidad del dolor basal. Al examinar los perfiles de medias de dolor vs. tiempo, se observa una tendencia global hacia la reducción de la intensidad de dolor, con respecto al basal para ambos tratamientos.

Las reducciones máximas (72 horas) del dolor basal fueron: para el tratamiento de referencia (medicamento A) : 79.72%, y para el tratamiento de prueba (medicamento B): 77.39%.

Del análisis de las proporciones de pacientes que lograron reducir al menos en un 50% su dolor basal al final del estudio por tratamiento, mediante la prueba de Fisher, se encontró que el 87.9% de las pacientes en el grupo del tratamiento referencia (medicamento A) y 80.6% de las pacientes en el grupo de prueba (medicamento B) lograron esta meta. La diferencia de proporciones (prueba-referencia en porcentajes) de 7.3% no resulta significativa.

La prueba de equivalencia para la diferencia de las medias entre tratamientos (prueba – referencia), considerando como límites de equivalencia  $\pm 20\%$  (80% a 120%) de la media de la suma de las diferencias de intensidades del dolor del tratamiento de referencia, fue del 90% para la diferencia de medias (expresado en porcentaje) de 82.68% a 109.22%, mismo que se encuentra dentro de dichos límites. Por lo tanto, las probabilidades de exceder los límites de equivalencia son menores que el nivel de significancia de 5% (0.05). Todo lo anterior sugiere, que el tratamiento de prueba es equivalente al de referencia.

## VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se realizó un estudio clínico controlado, triple ciego, aleatorizado, fase III en el cual se evaluó la seguridad y eficacia de un medicamento con la combinación de tres fármacos (naproxeno + paracetamol + pamabrom) en 200 mujeres con dismenorrea primaria; y los resultados se compararon con los obtenidos del medicamento Syncol® (paracetamol + pamabrom + pirilamina), el cual fue tomado como medicamento de referencia.

De acuerdo a los resultados obtenidos, los 2 tratamientos redujeron significativamente el dolor por dismenorrea en un periodo de 72 horas ( $p < 0.0001$ ) y no se encontró diferencia significativa en la eficacia entre los 2 tratamientos ( $p > 0.05$ ).

Ambos tratamientos fueron bien tolerados, de un total de 200 pacientes aleatorizadas, sólo 6 pacientes (3%) reportaron 8 eventos adversos. Dos pacientes para el grupo del tratamiento de referencia (2%) reportaron 3 eventos adversos y 4 pacientes en el grupo del tratamiento de prueba (4%) reportaron 5 eventos adversos.

Según varios estudios, el alivio de la dismenorrea primaria puede realizarse en general por medio de 2 estrategias farmacológicas; por un lado la administración de un AINE siendo esta opción la de primera elección por la eficacia y seguridad que estos fármacos han demostrado y por el otro, también por medio de hormonas esteroideas, por ejemplo con anticonceptivos orales<sup>1-3</sup>. Otra estrategia para el tratamiento de la sintomatología depende del número de fármacos que se le administran a la paciente. En este caso especial, por una parte se pueden prescribir medicamentos con un solo fármaco o monoterapia (naproxeno, diclofenaco, metamizol, ibuprofeno, paracetamol, entre otros), mientras que por otro lado, se pueden prescribir medicamentos que contengan la combinación de 2 o más fármacos (Syncol®, Buscapina Compuesta®, etc.). Se ha demostrado científicamente la eficacia del uso de un solo fármaco (monoterapia) para el alivio de la sintomatología en mujeres con dismenorrea, sin embargo, no se ha demostrado completamente la eficacia de algunas combinaciones de fármacos a nivel clínico<sup>57</sup>. Asimismo, ninguno de los tratamientos farmacológicos (AINEs, hormonales, monoterapia o poli terapia) está definido como el “estándar de oro”.

De aquí la importancia de evaluar la eficacia y seguridad de diferentes combinaciones de fármacos para la dismenorrea primaria. Los resultados muestran una importante similitud tanto en eficiencia como en seguridad en la comparación entre ambos medicamentos, tal como lo refiere

la bibliografía. En estudios realizados previamente donde se comparaban diferentes AINEs entre ellos e incluso un AINE contra paracetamol se ha encontrado que no existe alguno de éstos que sea superior a otro para el alivio de los síntomas de la dismenorrea primaria<sup>41</sup>.

El interés principal era el de establecer si existía alguna ventaja terapéutica en alguno de los medicamentos en estudio, con la característica primordial de que cada uno de ellos está compuesto por tres fármacos; los medicamentos que comparamos tenían dos fármacos en común el paracetamol y el pamabrom y diferían en un fármaco cada uno, mientras que Syncol® contiene maleato de pirilamina (un antihistamínico H<sub>1</sub> de primera generación también llamado mepiramina o piranisamina), mientras que el medicamento de prueba contiene 220 mg de naproxeno sódico. Siendo ésta la diferencia primordial entre ambas formulaciones, además de esto, es importante mencionar que mientras que el medicamento de referencia contiene 500 mg de paracetamol, el medicamento de prueba contiene solo 300 mg de paracetamol.

En el estudio presente se evaluó y se comparó la eficacia y seguridad de dos diferentes medicamentos: Syncol® y un nuevo medicamento de prueba que aún no se comercializa en el mercado y que contiene paracetamol, naproxeno y pamabrom. La estrategia farmacológica es que al incluir en una presentación farmacéutica tres diferentes fármacos, se espera que ocurra o se produzca un sinergismo en la eficacia. Es decir, que el efecto esperado o terapéutico sea mayor a la suma de los componentes individuales, con lo cual se puede observar una respuesta farmacológica completa. Así mismo el uso de una combinación de fármacos en un solo medicamento tiene como ventaja que al disminuir la dosis utilizada en la monoterapia de sus componentes, se disminuye proporcionalmente el riesgo potencial de efectos adversos a éstos.

Estudios previos han demostrado la eficacia de paracetamol en el alivio de la sintomatología causada en casos de dismenorrea primaria. En lo que se refiere al mecanismo de acción del paracetamol, existe evidencia que este fármaco es un inhibidor débil de la síntesis de prostaglandinas. Otro estudio publicado recientemente menciona como posible mecanismo de acción la interacción paracetamol – receptor de cannabinoides tipo I resultando en la analgesia. Además, se ha descubierto un nuevo gen que codifica una nueva isoenzima de COX, la cual ha sido nombrada como COX-3, la cual es inhibida en el sistema nervioso central por paracetamol y otros fármacos analgésicos/antipiréticos<sup>55</sup>. Recientemente, se demostró la capacidad de paracetamol para disminuir la producción de prostaglandinas F2 $\alpha$  en el fluido menstrual y con esto, la sintomatología en mujeres con dismenorrea primaria<sup>58,59</sup>.

El naproxeno es un AINE que inhibe la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, al bloquear la acción de la enzima COX, disminuyendo de esta manera los mediadores químicos de la inflamación<sup>61</sup>. Estudios diversos han demostrado la eficacia y seguridad de naproxeno en el tratamiento de la dismenorrea primaria. Un meta-análisis encontró que el naproxeno fue significativamente más eficaz que el placebo para producir un alivio moderado o excelente del dolor por dismenorrea<sup>41</sup>, en el mismo análisis se encontró que el naproxeno fue mejor en aliviar el dolor dismenorreico que ibuprofeno, ketoprofeno y paracetamol. Asimismo, otro estudio encontró que el naproxeno fue más eficaz en disminuir el dolor en pacientes con dismenorrea que el Syncol® y que la presentación farmacéutica que contiene metamizol y butilioscina (Buscapina Compuesta)<sup>9</sup>. En 2002 Milsom realizó un ensayo comparando naproxeno con paracetamol; en dicho estudio se apoya el resultado del nuestro ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la proporción de las mujeres que lograron al menos alivio moderado del dolor<sup>71</sup>.

En un meta-análisis realizado por el Centro Cochrane, cuando se compararon los estudios publicados hasta el año 2003 en los que se investigaban los efectos terapéuticos de los AINEs solos o entre sí para el alivio de la dismenorrea primaria, se encontró que la mayoría de los AINEs en estudio no aportó diferencias estadísticamente significativas para el alivio de la dismenorrea primaria ya sea solos o entre ellos. Sin embargo, aunque en el mencionado meta-análisis se incluyeron 29 estudios, solo dos de éstos compararon los mismos AINEs, por lo que sigue siendo poco claro si los AINEs individuales tienen una eficacia similar en el tratamiento de la dismenorrea primaria. En este meta-análisis del Centro Cochrane solo se encontraron dos estudios en los que se comparó un AINE contra paracetamol y en estos no se encontraron diferencias significativas en el alivio del dolor.

Debido a la notable presencia de la dismenorrea primaria en nuestro país nos resulta sumamente importante saber si es posible mantener los ya demostrados beneficios de los AINEs en el tratamiento de la dismenorrea primaria, pero reducir sus efectos adversos al combinar dosis más bajas, ya sea de AINEs entre sí o de alguno de ellos con paracetamol o pirlamina, como lo que realizamos en nuestro estudio.

Por esta razón, la combinación de paracetamol y naproxeno es una estratégica farmacológica excelente para producir un efecto sinérgico y es una buena opción terapéutica en casos de pacientes con dismenorrea primaria. Además del efecto terapéutico sinérgico contra las molestias o dolor por dismenorrea, la terapia debe buscar disminuir la inflamación y retención de líquidos, los cuales se observan en la mayoría de las pacientes con dismenorrea primaria<sup>9,10</sup>. Es por esto que el medicamento de prueba que se empleó en el estudio presente, contiene además el fármaco pamabrom, el cual es un diurético del grupo de las xantinas de acción intermedia, que es usado para el alivio de la tensión premenstrual. El pamabrom produce sus efectos al aumentar la filtración glomerular y disminuir la reabsorción tubular de sodio y por ende de agua. En este sentido, el medicamento de prueba con paracetamol (analgésico), naproxeno (anti-inflamatorio) y pamabrom (diurético) es una opción terapéutica excelente para el alivio de la sintomatología general causada por la dismenorrea primaria. Esto se pudo constatar en el presente estudio, en donde hubo una muy buena eficacia terapéutica con pocos casos de reacciones adversas, por lo que se recomienda ampliamente su utilización en el tipo de pacientes ya mencionadas.

En lo concerniente a los eventos adversos reportados en este estudio es importante mencionar que actualmente en México una de las normas que regula el manejo de medicamentos es la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. En nuestro país los procesos de farmacovigilancia son mayormente llevados por la industria farmacéutica, esto debido a la falta de difusión que existe en el personal de salud, y en especial a la falta de un farmacéutico clínico; profesional que dentro de sus funciones tiene precisamente la farmacovigilancia. En el estudio realizado se detectaron un total de ocho sospechas de reacciones adversas, cinco para el medicamento de estudio B y tres para el medicamento A. Estos resultados sin embargo no coinciden con lo reportado en la bibliografía ya que se tiene reportado una menor incidencia de reacciones adversas con el paracetamol que el los AINEs. Al analizar cada una de las sospechas notificadas coinciden en que es un hecho reconocido que los síntomas gatrointestinales son un potencial efecto adverso de los AINEs y por lo tanto no es de sorprender que el medicamento de prueba haya presentado dos notificaciones de irritación gástrica. La otra sospecha de reacción adversa a medicamento que presentó el medicamento de prueba fue cefalea. El Syncol®, sin embargo, reportó una mayor incidencia de reacciones adversas con un total de 5 las cuales fueron: somnolencia, cefalea, mareo, polidipsia y diarrea. Se encontró muy interesante

este dato ya que el maleato de pirilamina al ser un bloqueador H1 muy específico y activo posee cierta actividad en el sistema nervioso central y está reportado que a dosis muy altas puede producir somnolencia, por lo que asociamos cuatro síntomas (somnolencia, cefalea, mareo y polidipsia) con el consumo de este fármaco. No se tiene notificado que el maleato de pirilamina presente como reacción adversa la diarrea.

Aunque el paracetamol ha probado ser un fármaco bastante seguro y tolerable, cuando se utiliza en las dosis terapéuticas, está bien establecido que la sobreestimación de estas recomendaciones al exceder la dosis puede conllevar a efectos potencialmente letales. Estos usualmente ocurren en adolescentes tanto con intención como sin ésta<sup>72</sup>. Incluso en dosis recomendadas, el paracetamol puede causar daño en el hígado después de tres o más bebidas alcohólicas al día. La Food and Drug Administration (FDA por sus siglas en inglés) ha emitido una advertencia con respecto a las etiquetas de los productos de venta libre que contengan paracetamol. El riesgo de hepatotoxicidad en pacientes que toman paracetamol se ve potencializado por otros fármacos potencialmente tóxicos como la isoniazida o la rifampicina<sup>72,77</sup>. Las reacciones adversas del paracetamol son bien conocidas y debido a que tanto el medicamento de referencia como el de prueba contienen paracetamol, al que se le puede atribuyen reacciones dermatológicas como la urticaria, erupciones maculopapulares, ampollas e incluso necrosis epidérmica. Manifestaciones en la piel como la vasculitis también han sido reportadas<sup>73</sup>. Se conocen pocos casos de reacciones anafilácticas<sup>74</sup>. Dentro de las ocho sospechas de reacciones adversas que se notificaron en el presente estudio no se reportaron reacciones dermatológicas.

Al pamabrom se le atribuyen reacciones adversas de hiperdiuresis, resequedad oral y sed. Además en 1991 se le atribuyeron al pamabron reacciones adversas de lesiones periorales recurrentes (eritematosas, pigmentación, lesiones edematosas) en una mujer tratada para el alivio de los síntomas menstruales<sup>75</sup>. Los dos medicamentos del presente estudio contienen 25mg pamabrom por lo que el eventos adverso reportado como “más sed” pudiera atribuirse a este fármaco<sup>75</sup>.

Los receptores de histamina H1, H2, H3 y H4 participan en la modulación del dolor, se ha demostrado que en ratas la administración de antihistamínicos produce antinocicepción en la prueba de formalina en ratas<sup>60,63</sup>; además el maleato de pirilamina como fármaco para ayudar a la disminución de contracciones miométriales e incluso como analgésico. Ya que se ha encontrado

que *in vitro* disminuyen las contracciones del tejido uterino humano y en estudios previos se ha generado la teoría de que al ser un antihistamínico H1 es posible que se produzca dicho efecto<sup>60</sup>. Según la última revisión de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial llevada a cabo en Seúl, Corea en octubre de 2008, el uso del placebo es considerado un procedimiento útil para mantener el desconocimiento de los pacientes y clínicos sobre la intervención asignada. En esta declaración se estipula que el uso del placebo es aceptado únicamente cuando no se tiene ya demostrado algún tratamiento establecido con buena seguridad y eficacia. En caso de que exista algún tratamiento de primera elección el medicamento en prueba debe por ética compararse contra este, asegurando así los principios de beneficencia y protección del sujeto. Es por eso que en este estudio no se comparó el medicamento de prueba contra placebo, sino que lo comparamos contra el medicamento de primera elección en nuestra población.

## IX. CONCLUSIONES

- No se encontró diferencia significativa entre la eficacia de los tratamientos. La diferencia entre las medias para la intensidad de dolor en EVA fue de 3.25 mm, ésta se considera sin relevancia clínica ya que la diferencia mínima clínicamente relevante empleada en el cálculo del tamaño de muestra establecido en el protocolo fue de 10 mm.
- Ambos tratamientos redujeron significativamente el dolor en un periodo de 72 horas ( $p < 0.0001$ ). Los porcentajes de diferencias en intensidades de dolor a las 72 horas fueron de 79.72% para el tratamiento de referencia y de 77.39% para el tratamiento de prueba.
- En el análisis de la proporción de pacientes que lograron reducir al menos en un 50% su dolor basal, síntomas asociados a la dismenorrea y evaluación clínica final, no se encontraron asociaciones significativas entre estas variables y el tipo de tratamiento.
- El análisis de seguridad, se puede concluir que ambos tratamientos fueron bien tolerados, ya que de un total de 200 pacientes aleatorizadas en el estudio, solo un 3% (6 pacientes) reportaron un total de 8 eventos adversos. Dos pacientes para el grupo de tratamiento de referencia reportaron 3 eventos adversos y 4 pacientes en el grupo del tratamiento de prueba reportaron 5 eventos adversos. Solo se reportó un tipo de evento adverso que fue considerado como severo, el mareo presentado por una paciente. Dicho evento adverso comenzó y finalizó el mismo día y su relación con el medicamento de estudio se clasificó como posible.
- En estudiantes hidalguenses los medicamentos estudiados que contienen combinaciones de fármacos, con diversas actividades terapéuticas son eficaces y seguros en el tratamiento de la dismenorrea primaria.
- En el estudio presente nos queda como precedente la capacidad significativa de la pirilamina para el tratamiento de la dismenorrea primaria en combinación con el paracetamol, lo que nos sugiere sinergismo entre estos dos fármacos.

- Aunque la fisiopatología de la dismenorrea primaria se enfoca en la elevada producción de prostaglandinas por parte del endometrio, existen otros mecanismos que interaccionan en ésta y es aquí en donde se sugiere se encuentre la respuesta al sinergismo en el mecanismo de acción del paracetamol y la pirilamina. Por lo que se necesitan más estudios con pirilamina y pamabrom para determinar cuáles son los verdaderos efectos terapéuticos de éstos en el tratamiento de la dismenorrea primaria.

## X. RECOMENDACIONES

Se recomienda continuar con las investigaciones referentes al uso de combinaciones de fármacos conocidos para el uso de la dismenorrea primaria, ya que esta condición afecta importantemente la calidad de vida de las pacientes que en su mayoría se encuentran en proceso de formación escolar o de incursión laboral. El uso de combinaciones de fármacos representa una excelente opción de tratamiento, ya que existen posibles (en varios casos ya demostrados) efectos sinérgicos entre ellos. Lo que conlleva no solo a una disminución de la dosis de cada fármaco sino también a una importante disminución de eventos adversos presentados por éstos. Es por eso que ya existen diversas combinaciones de fármacos disponibles para su venta libre u OTC (over the counter por sus siglas en inglés) para las pacientes, y ya que éstos son ampliamente recetados y automedicados; es fundamental realizar estudios clínicos para establecer su seguridad y eficacia tanto en la población mundial como en la población mexicana, que al presumir de su mestizaje, también se muestra con una farmacodinamia diferente y diversa a la encontrada en otros países<sup>9,10,60</sup>.

Se recomienda profundizar en el estudio del mecanismo de acción del maleato de pirilamina como fármaco para ayudar a la disminución de contracciones miométriales e incluso como analgésico. Ya que se ha encontrado que *in vitro* disminuyen las contracciones del tejido uterino humano y en estudios previos se ha generado la teoría de que al ser un antihistamínico H1 es posible que se produzca dicho efecto. Así mismo, es importante ahondar la explicación del efecto sinérgico entre el paracetamol y el maleato de pirilamina y su posible comparación con el sinergismo del paracetamol con el naproxeno.

## XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Latthe P, Mignini L, Gray R, et al. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ*. 2006; 332: 749-55
2. Latthe PM, Champaneria R, Khan KS. Dysmenorrhoea. *Clin Evid* 2011; pii: 0813.
3. Morrow C, Naumburg EH. Dysmenorrhea. *Prim Care*. 2009; 36: 19-32.
4. Dawood MY. Dysmenorrhea. *J Reprod Med*. 1985; 30: 154-67.
5. Coco AS. Primary dysmenorrhea. *Am Fam Physician*. 1999; 60: 489-96.
6. Jang IA, Kim MY, Lee SR et al. Factors related to dysmenorrhea among vietnamese and vietnamese marriage immigrant women in South Korea. *Obstet gynecol Sci*. 2013; 56 (4):242-248.
7. Pawlowski B. Prevalence of menstrual pain in relation to the reproductive life history of women from the Mayan rural community. *Ann Hum Biol*. 2004; 31:1-8.
8. Velasco-Rodríguez R, Mora-Brambila AB, González-Ortega LE, Bonilla-Gutiérrez OJ. Características clínicas y tratamiento de dismenorrea en estudiantes de licenciatura en enfermería. *Rev. Enferm. IMSS* 2006; 14: 29-34.
9. Ortiz MI, Rangel-Flores E, Carrillo-Alarcón LC, Veras-Godoy. Prevalence and impact of primary dysmenorrhea among Mexican high school students. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 107: 240-3.
10. Ortiz MI. Primary dysmenorrhea among Mexican university students: prevalence, impact and treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010; 152: 73-7.
11. Pedrón-Nuevo N, Gonzalez-Unzaga LN, De Celis-Carrillo R, Reynoso-Isla M, de la Torre-Romeral L. Incidence of dysmenorrhea and associated symptoms in women aged 12-24 years. *Ginecol Obstet Mex*. 1998; 66: 492-4.
12. de Andrés S, Lucena A, de Juana P. Interactions between fofstruffs and statins). *Nutr Hosp*. 2004; 4: 195-201
13. French L. Dysmenorrhea. *Am Fam Physician*. 2005; 71: 285-91.
14. Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1135: 185-95.
15. Fraser IS. Prostaglandins, prostaglandin inhibitors and their roles in gynaecological disorders. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1992; 6: 829-57.

16. Biggs WS, Demuth RH. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Am Fam Physician*. 2011; 84: 918-24.
17. Lefebvre G, Pinsonneault O, Antao V, Black A, Burnett M, Feldman K, et al. Primary dysmenorrhea consensus guideline. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005; 27: 1117-30.
18. Stoelting-Gettelfinger W. A case study and comprehensive differential diagnosis and care plan for the three Ds of women's health: primary dysmenorrhea, secondary dysmenorrhea, and dyspareunia. *J Am Acad Nurse Pract*. 2010; 22: 513-22.
19. Widholm O. Dysmenorrhea during adolescence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979; 87 (Suppl): 61-66.
20. Bergsjö P. Socioeconomic implications of dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979; 87(Suppl): 67-68.
21. Andersch B and Milsom I. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:655-660.
22. Sundell G, Milson I and Andersch B. Factors influencing the prevalence and severity of dysmenorrhea in young women. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:588-594.
23. Myanovic D. Correlation between certain factors in maturation and primary dysmenorrhea in adolescence. *Jugosl Ginekol Perinatol* 1990;303-4:79-82.
24. Vicdany K, Kukner S, Dabakoglu T, Ergin T, Keles G, Gokmen O. Demographic and epidemiologic features of female adolescents in Turkey. *J Adolesc Health*. 1996; 18: 54-8.
25. Larroy C, M. Crespo M, Meseguer, C. Dismenorrea funcional en la Comunidad Autónoma de Madrid: estudio de la prevalencia en función de la edad. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2001; 8: 11-22.
26. Juhasz AG, Vincze G, Krasznai Z, Csorba R, Major T. Dysmenorrhea in adolescent girls. *Orv Hetil*. 2005; 146: 27-32.
27. Klein JR, Litt IF. Epidemiology of adolescent dysmenorrhea. *Pediatric* 1981; 68: 661-664.
28. Johnson J. Level of knowledge among adolescent girls regarding effective treatment for dysmenorrhea. *J Adolesc Health Care*. 1988; 9: 398-402.
29. Harlow SD, Park M. A longitudinal study of risk factors for the occurrence, duration and severity of menstrual cramps in a cohort of college women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996; 103: 1134-42.

30. Jamieson DJ, Steege JF. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices. *Obstet Gynecol.* 1996; 87: 55-8.
31. Burnett MA, Antao V, Black A, Feldman K, Grenville A, Lea R, et al. Prevalence of primary dysmenorrhea in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* 2005; 27: 765-70.
32. Thomas KD, Okonafua FE Chiboka O. A study of the menstrual patterns of adolescents in Ile-Ife, Nigeria. *Int J Gynecol Obstet* 1990; 33: 31-34.
33. Jacks TH, Obed JY, Agida ET, Petrova GV. Dysmenorrhoea and menstrual abnormalities among postmenarcheal secondary school girls in Maiduguri Nigeria. *Afr J Med Med Sci.* 2005; 34: 87-9.
34. Hillen TI, Grbavac SL, Johnston PJ, Straton JA, Keogh JM. Primary dysmenorrhea in young Western Australian women: prevalence, impact, and knowledge of treatment. *J Adolesc Health.* 1999; 25: 40-5.
35. Ng-TP, Tan-NC, Wansaicheong-GK. A prevalence study of dysmenorrhea in female residents aged 15-54 years in Climent Town Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1992; 213: 323-7.
36. L Wang, X Wang, W Wang, C Chen, A G Ronnennberg, W Guang, et al. Stress and dysmenorrhea: a population based prospective study. *Occup Environ Med.* 2004; 61: 1021-1026.
37. Dmitrovic R, Kunselman AR, Legro RS, et al. Continuous compared with cyclic oral contraceptives for the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2012; 119(6): 1143-1150.
38. Dawood MY. Dysmenorrhea. *Clin Obstet Gynecol.* 1983; 26: 719-27.
39. Chan WY, Dawood MY. Prostaglandin levels in menstrual fluid of nondysmenorrheic and of dysmenorrheic subjects with and without oral contraceptive or ibuprofen therapy. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res.* 1980; 8: 1443-7.
40. Sales KJ, Jabbour HN. Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium. *Reproduction.* 2003; 126: 559-67.
41. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1: CD001751
42. Abu JI, Konje JC. Leukotrienes in gynaecology: the hypothetical value of anti-leukotriene therapy in dysmenorrhoea and endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2000; 6: 200-5.

43. Ma H, Hong M, Duan J, Liu P, et al. Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study. 2013.
44. Liedman R, Hansson SR, Howe D, Igidbashian S, McLeod A, et al. Reproductive hormones in plasma over the menstrual cycle in primary dysmenorrhea compared with healthy subjects. *Gynecol Endocrinol.* 2008; 24(9): 508-13.
45. Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A, Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. *Contraception.* 2010; 81: 185-96.
46. Connolly, TP. Cyclooxygenase-2 inhibitors in gynecologic practice. *Clinical Med. Res.* 2003; 1: 105-10.
47. Lee EJ, Frazier SK. The efficacy of acupuncture for symptom management: A systematic review. *NIH-PA.* 2011; 42(4): 589-603.
48. Campbell MA, McGrath PJ. Use of medication by adolescents for the management of menstrual discomfort. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997; 151: 905-13.
49. Vane JR., Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res.* 1998; 20: 3-15.
50. Kawabata A. Prostaglandin E2 and pain an update. *Biol Pharm Bull.* 2011; 34: 1170-3.
51. Lipsky PE. Defining COX-2 inhibitors. *J Rheumatol Suppl.* 2000; 60: 13-6.
52. Jawabrah Al-Hourani B, Sharma SK, Suresh M, Wuest F. Cyclooxygenase-2 inhibitors: a literature and patent review (2009 - 2010). *Expert Opin Ther Pat.* 2011; 21: 1339-432.
53. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J.* 2004; 18: 790-804.
54. Grosser T. The pharmacology of selective inhibition of COX-2. *Thromb Haemost.* 2006; 96: 393-400.
55. Botting R. Paracetamol-inhibitable COX-2. *J Physiol Pharmacol.* 2000; 51: 609-18.
56. Schilling A, Corey R, Leonard M, Eghtesad B, Acetaminophen: Old drug, new warnings. *Cleve clin J Med* 2010; 77: 19-27.
57. Di Girolamo G, Sánchez AJ, De los Santos AR., González CD. Is acetaminophen, and its combination with pamabrom, an effective therapeutic option in primary dysmenorrhoea?. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 561-570.

58. Dawood MY, Khan-Dawood FS. Clinical efficacy and differential inhibition of menstrual fluid prostaglandin F<sub>2</sub>alpha in a randomized, double-blind, crossover treatment with placebo, acetaminophen, and ibuprofen in primary dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(1): 35.e1-5.
59. Ali Z, Burnett I, Eccles R, North M, Jawad M, Jawad S, et al. Efficacy of a paracetamol and caffeine combination in the treatment of the key symptoms of primary dysmenorrhoea. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23: 841-51.
60. Ortiz MI, Ponce-Monter HA, Mora-Rodríguez JA, Barragán-Ramírez G, Barrón-Guerrero BS. Synergistic relaxing effect of the paracetamol and pyrillamine combination in isolated human myometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 157: 22-6
61. Tavares IA, Capasso F, Vine ND, Bennett A. Effects of isoxicam and other non-steroidal anti-inflammatory drugs on arachidonic acid metabolism by rat peritoneal leucocytes. *J Pharm Pharmacol.* 1985; 37: 587-8.
62. MA Zayed, MF Hawash, M. El-Desawy, Ali M.M., El-Gizouli. Investigation of naproxen drug using mass spectrometry, thermal analysis and semi-empirical molecular orbital calculation. *Arabian Journal of Chemistry.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.09.025>
63. Cindy Chambers, Joseph C. Kvedar and April W. Armstrong. *Farmacología de la histamina Principios de farmacología. Bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico.* 3ª edición. Lippincott. Williams & Wilkins. 2012.765-775.
64. Rumore MM, Schlichting DA. Analgesic effects of antihistaminics. *Life Sci.* 1985; 36: 403-16.
65. Mika Ono. Exploring the Elusive World of Life's Most Vital Proteins. The Scripps Research Institute Emily Carlson. National Institutes of Health Posted (Internet) 2013 (citado octubre 2014). Disponible en: <http://publications.nigms.nih.gov/insidelifescience/vital-proteins.html>
66. Cruz MA, Gonzalez C, Acevedo CG, Sepulveda WH, Rudolph MI Effects of histamine and serotonin on the contractility of isolated pregnant and nonpregnant human myometrium. *Gynecol Obstet Invest.* 1989; 28: 1-4.
67. John Toedt, Darrell Koza, and Kathleen Van Cleef-Toedt. Chemical composition of everyday products. Tercera Edicion. United States of America.2005.

68. Figueras A, Capellá D, Castel JM, Laporte JR. Spontaneous reporting of adverse drug reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs A report from the Spanish System of Pharmacovigilance, including an early analysis of topical and enteric-coated formulations. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994; 47(4): 297-303.
69. International Drug Monitoring: The Role of National Centres (WHO Technical Report Series No. 498). Geneva: World Health Organization. (1972, citado noviembre 2014): disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_498.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_498.pdf).
70. World health Organization. Medicines: safety of medicines – adverse drug reactions. Fac sheet No293. (octubre 2008, citado noviembre 2014); disponible en: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/Pharmacovigilance\\_B.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf?ua=1)
71. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain. (30 de mayo de 2013, citado noviembre de 2014); disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/05/WC500143769.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143769.pdf)
72. Milsom I, Minic M, Dawood MY, Akin MD, Spann J, niland NF, et al. Comparison of the efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen and naproxen sodium with ibuprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea: a pooled analysis of five studies. *Clin Ther.* 2002; 24(9): 1384-1400.
73. Myers WC, Otto TA, HarrisE, Diaco D, Moreno A. Acetaminophen overdose as a suicidal gesture: a survey of adolescents knowledge of its potential toxicity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992; 31(4): 686-690.
74. Cohen Ha, Nussinovitch M, Frydman M: Fixed drug eruption caused by acetaminophen. *Ann. Pharmacother.* 1992; 26:1596-1597
75. Van Diem L, Grilliat Jp: Anaphylactic shock induced by acetaminophen. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 38:389-390.
76. Nedorost Sm, Taylor Js, Camisa C, Tomecki Kj, Helm T, Durkin Wj. Fixed drug eruption from pamabrom. *Cleve. Clin. J. Med.*1991; 58 (1):64-65.
77. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, et al. Paracetamol: New vistas of and old drug. *CNS Drug Rev.* 2006; 12(3-4): 250-275.

## **XII. ANEXOS.**

### *12.1 Monografías de los medicamentos utilizados*

#### **ANALGEN® FEM**

Paracetamol, Pamabrom y Naproxeno Sódico

Tabletas

Forma farmacéutica y formulación:

Cada tableta contiene:

Naproxeno sódico.....220 mg

Paracetamol 90%

Equivalente a.....300 mg

de Paracetamol

Pamabrom..... 25 mg

#### *Indicaciones terapéuticas:*

Analgen Fem está indicado en el tratamiento de la tensión premenstrual, es un producto analgésico y antiinflamatorio para el tratamiento del síndrome premenstrual caracterizado por cólicos, aumento en la retención de agua, tensión nerviosa, irritabilidad, dolor de cabeza, espalda, vientre y ovarios. Que controla la sintomatología del síndrome premenstrual de manera eficaz y segura.

#### *Farmacocinética y farmacodinamia:*

*Pamabrom:* Es un diurético de acción intermedia que ha sido usado en el alivio de la tensión premenstrual. Es un derivado de la teofilina y pertenece al grupo de las xantinas, siendo su acción mayor cuando existe retención hidrosalina, aunque su efecto es claramente inferior al de las

drogas diuréticas corrientes. Su acción diurética y salurética es la resultante de un aumento de la filtración glomerular y disminución de la reabsorción tubular de sodio y por ende de agua. Su acción diurética comienza aproximadamente a las 2 horas, alcanzando su pico plasmático máximo entre 3 y 6 horas después de su administración. Se absorbe bien por el tracto gastrointestinal. Una vez absorbida se combina con las proteínas plasmáticas excretándose parcialmente por la bilis al intestino, pero su mayor parte se elimina por la orina como droga intacta.

*Paracetamol:* Es un derivado sintético p-aminofenol que produce analgesia y es antipirético. Tiene una cierta acción antiinflamatoria, aunque ésta es débil. A dosis iguales, su acción analgésica y antipirética es similar a las del ácido acetilsalicílico. El paracetamol (acetaminofén) es el metabolito activo de la fenacetina. Es bien tolerado y no presenta muchos de los efectos secundarios del ácido acetilsalicílico. La dosis oral convencional es de 300 mg a 650 mg cada 4 horas, en el adulto. Se usa en combinación con el pamabrom en el tratamiento del síndrome premenstrual y menstrual. El paracetamol (acetaminofén), se metaboliza primariamente por acción de las enzimas microsomales hepáticas. El paracetamol (acetaminofén) se absorbe rápidamente y casi totalmente del tracto gastrointestinal. La concentración plasmática llega al máximo en 30 a 60 minutos, y la vida media plasmática es de 1 a 4 horas con dosis terapéuticas. Tiene una distribución relativamente uniforme en casi todos los líquidos corporales. Su principal vía de eliminación es por la orina.

*Naproxeno sódico:* Es un agente antiinflamatorio, analgésico y antipirético no esteroideo con absorción gastrointestinal rápida y completa. La T<sub>max</sub> es de 1-2 horas. Se une a la albúmina sérica en 99% y su vida media es de 10-20 horas. Naproxeno es metabolizado de manera extensa en el hígado; la vía predominante de excreción es urinaria. El 10% del fármaco administrado es excretado sin cambios. Los metabolitos principales son 6-desmetil naproxeno, glucurónidos y otros conjugados. Paracetamol es un analgésico-antipirético, perteneciente al grupo de las fenacetinas. Es absorbido a través de la mucosa gastrointestinal y alcanza la T<sub>max</sub> 30 a 60 minutos después de su administración oral. La vida media de eliminación es de 2 a 5 horas, aunque las concentraciones plasmáticas y el efecto analgésico no tienen correlación necesariamente. Se metaboliza en el hígado mediante glucuronidación. Se elimina por excreción

urinaria en forma de metabolitos y cerca del 3% sin sufrir cambios. Naproxeno inhibe la síntesis de prostaglandinas al bloquear la acción de la COX. Por otro lado, paracetamol actúa a nivel del SNC elevando el umbral del dolor, también a través de la inhibición de la ciclooxigenasa. Los ensayos clínicos demuestran un efecto aditivo y potenciador entre ambos fármacos, con lo que se logra un efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético más prolongado, que se presenta en un tiempo más corto.

#### *Contraindicaciones:*

Menores de 12 años. Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, Hipersensibilidad a naproxeno sódico y/o a paracetamol. Pacientes con antecedentes de síndrome asmático, pólipos nasales, urticaria o angioedema secundarios al uso de ácido acetilsalicílico y otros AINEs. Deberá evitarse su uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal, granulocitopenia o agranulocitosis, alteraciones de la coagulación, enfermedad péptica activa, anemia, lupus eritematoso sistémico o bajo tratamiento con anticoagulantes. No se utilice en pacientes con alcoholismo activo o antecedentes de sangrado gastrointestinal. El uso de paracetamol está contraindicado en pacientes con deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

#### *Precauciones general:*

*Paracetamol:* No se utilice con otros productos que contengan paracetamol. Es posible que los pacientes con función cardíaca comprometida, puedan tener un riesgo mayor de retención de agua y sodio. El uso concomitante de naproxeno sódico y paracetamol puede ocasionar somnolencia y/o mareo por lo que deberán extremarse las precauciones al conducir o realizar labores que involucren precisión psicomotora. El uso prolongado de analgésicos y AINEs, se asocia con nefropatía. Asimismo, el uso continuo a largo plazo de paracetamol ocasiona daño hepático. No se administre por más de 5 días.

#### *Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:*

No se administre durante el embarazo y la lactancia

Paracetamol y Naproxeno sódico: son excretados por la leche materna, siendo detectables 1 a 4 horas después de la toma. Las mujeres en periodo de lactancia o pacientes con daño hepático, deben consultar con su médico antes de usarlo. Pamabrom: Su administración durante el embarazo o la lactancia queda bajo responsabilidad del médico

*Reacciones secundaria y adversa:*

*Paracetamol:* puede producir ligero aumento de la diuresis, náuseas, vómito, dolor epigástrico, ictericia, leucopenia, anemia, daño hepático y/o renal; condiciones que desaparecen con la disminución de la dosis o en su caso la interrupción del tratamiento. Naproxeno sódico, con su uso ocasionalmente se han reportado: molestias abdominales, edema periférico, vómito, náuseas, cefalea, tinnitus y vértigo; muy rara vez meningitis aséptica, colitis, ulceraciones gastrointestinales, dermatitis, angioedema, alopecia, reacciones de fotosensibilidad, anemia aplásica, anemia hemolítica, erupciones cutáneas, estomatitis, granulocitopenia, hematuria, ictericia, hepatitis fulminante, hipoacusia, trastornos cognoscitivos, insomnio, nefropatía, neumonitis eosinofílica, sangrado y/o perforación gastrointestinal, trombocitopenia, vasculitis, epidermolisis tóxica (Síndrome de Stevens-Johnson) y crisis convulsivas.

*Interacciones medicamentosas y de otro género:*

*Paracetamol:* el uso concomitante de glucocorticoides, ACTH, otros antiinflamatorios y alcohol, pueden aumentar el riesgo de efectos adversos gastrointestinales. El uso junto con anticoagulantes orales, heparina, hipoglucemiantes o insulina, puede potenciar el efecto de éstos, por lo que se requiere vigilancia estrecha y ajustes en la posología. La coadministración con medicamentos que pueden producir discrasias sanguíneas o depresión de la médula ósea, aumenta el riesgo potencial de efectos hematológicos graves. Naproxeno sódico: su uso concomitante con cualquier otro medicamento nefrotóxico o inhibidor de la agregación plaquetaria, puede aumentar la incidencia y severidad de efectos adversos. Pamabrom: ninguna conocida hasta el momento

*Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio:*

*Paracetamol:* la administración de paracetamol puede dar datos falsos en las determinaciones de uricemia por el método del ácido fosfotúngstico y de la glucemia por el método de la glucosa oxidasa-peroxidasa. *Naproxeno sódico:* puede interferir con la determinación de 17-cetoesteroides urinarios. Disminuye la depuración renal de creatinina, potasio y sodio. También pueden elevarse los niveles séricos de nitrógeno ureico, creatinina, potasio, ácido úrico, bilirrubinas, transaminasas hepáticas y deshidrogenada láctica. Prolonga el tiempo de sangrado y de protrombina. *Pamabrom:* Se desconocen a la fecha

*Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad.* No se han observado.

*Dosis y vía de administración:* Oral.

Dos comprimidos como dosis inicial al presentar las primeras molestias y posteriormente uno cada 8 horas, de uno a tres días.

*Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental*

*Paracetamol:* Puede producir relajación, somnolencia, estimulación, intranquilidad y excitación, vértigo, pirosis, náuseas. Ante la presencia de estos signos y síntomas, deberá realizarse lavado gástrico e instalar medidas generales de sostén. El carbón activado a dosis de 0.5 mg/kg de peso es útil, se pueden utilizar acetilcisteína o metionina VO o I.V.

*Naproxeno sódico:* Una dosis excesiva del fármaco puede caracterizarse por somnolencia, pirosis, indigestión, náuseas o vómito, hipoprotrombinemia, disfunción renal, acidosis metabólica, apnea, desorientación. Algunos pacientes han experimentado convulsiones, no siendo clara la relación con naproxeno sódico. No se conoce cuál es la dosis a la que el naproxeno sódico podría ser letal. Si un paciente ingiere una cantidad excesiva de naproxeno sódico a propósito o accidentalmente, se recomienda un lavado gástrico y las medidas usuales de soporte.

Los estudios en animales indican que la rápida administración de una cantidad adecuada de carbón activado puede reducir significativamente la absorción del fármaco, debido a su alta afinidad por las proteínas plasmáticas.

*Pamabrom:* No se conocen a la fecha.

*Presentaciones:* Caja con 3,6, 12, 18 y 24 tabletas en envase de burbuja.

*Recomendaciones sobre almacenamiento:* Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C

*Leyendas de protección:* No se debe administrar junto con bebidas alcohólicas. Precaución de uso al manejar automóviles y operar maquinaria. Si persisten las molestias, consulte a su médico.

No se deje al alcance de los niños. No se use en menores de 12 años.

Hecho en México, por:

LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C.V.

Adolfo López Mateos 68, Cuajimalpa, C.P. 05000 México, D.F.

®Marca Registrada

## **SYNCOL®**

Paracetamol, pamabrom, pirilamina

Comprimidos

Alivia los síntomas del SPM y cólicos menstruales

### *Forma farmacéutica y formulación:*

Cada comprimido contiene:

Paracetamol al 90% equivalente a 500 mg de paracetamol

Pamabrom 25 mg

Maleato de pirilamina 15 mg

Excipiente, c.b.p. 1 comprimido.

*Indicaciones terapéuticas:* SYNCOL® está indicado en el tratamiento de la tensión premenstrual. SYNCOL® es un analgésico para el tratamiento del síndrome premenstrual (SPM®), el cual está caracterizado por cólicos, aumento en la retención de agua, tensión nerviosa, irritabilidad, dolor de cabeza, espalda, vientre y ovarios. Con una acción eficaz y con margen de seguridad.

### *Farmacocinética y farmacodinamia:*

*Pirilamina maleato:* Fármaco bloqueador H1 muy específico y activo, con efecto central relativamente débil, aunque en dosis altas puede producir somnolencia. Esta acción antihistamínica disminuye el conocido efecto contráctil, sobre el músculo liso.

Es conocido el hecho de que la histamina produce contracción del útero en la especie humana, por lo que la acción antihistamínica de la pirilamina, disminuye este efecto. Ciertamente al uso de la pirilamina que es un producto de consumo, en el tratamiento del síndrome menstrual, no puede atribuírsele ninguna propiedad sedante diurna. Las bases farmacológicas de la pirilamina y su uso en el síndrome menstrual y premenstrual refieren, que sus efectos son debidos a su acción antihistamínica y posiblemente a su habilidad para reducir los niveles de prolactina, con la consecuente reducción de la síntesis de prostaglandinas. Dos estudios sometidos al panel, han previsto la necesaria evidencia que demuestra la eficacia del maleato de pirilamina, solo o en combinación con pamabrom, en el alivio de los síntomas de los periodos premenstruales y

menstruales. La pirilamina se absorbe bien del tracto gastrointestinal. Después de la administración oral se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 2 a 3 horas y los efectos suelen perdurar durante 4 a 6 horas. La droga se distribuye ampliamente en el organismo, incluyendo el sistema nervioso central (SNC). Poco o nada se excreta sin cambios por la orina; la mayor parte aparece ahí en forma de metabolitos. Se elimina con más rapidez en los niños que en los adultos y más lentamente en aquellos con hepatopatía grave.

*Pamabrom*: Es un diurético de acción intermedia que ha sido usado en el alivio de la tensión premenstrual. Study of the diuretic activity of Pamabrom in normal women. W. J. Mcoll, et al.

El pamabrom es un derivado de la teofilina y pertenece al grupo de las xantinas, siendo su acción mayor cuando existe retención hidrosalina, aunque su efecto es claramente inferior al de las drogas diuréticas corrientes. Su acción diurética y salurítica es la resultante de un aumento de la filtración glomerular y disminución de la reabsorción tubular de sodio y, por ende, de agua.

Su acción diurética comienza aproximadamente a las 2 horas, alcanzando su pico plasmático máximo entre 3 y 6 horas después de su administración. Se absorbe bien por el tracto gastrointestinal. Una vez absorbida se combina con las proteínas plasmáticas excretándose parcialmente por la bilis al intestino, pero su mayor parte se elimina por la orina como droga intacta. El panel de la agencia (FDA), recomienda en las direcciones para los productos diuréticos usados en el tratamiento del síndrome premenstrual y menstrual que contengan pamabrom, que sea suficientemente aclarada su posología, para incluirlos con los intervalos siguientes:

Dosis oral en adulto: 50 mg, 4 veces al día sin exceder 200 mg diarios.

*Paracetamol*: Es un derivado sintético p-aminofenol que produce analgesia y es antipirético.

Tiene una cierta acción antiinflamatoria, aunque ésta es débil. A dosis iguales, su acción analgésica y antipirética es similar a las del ácido acetilsalicílico. El paracetamol (acetaminofén) es el metabolito activo de la fenacetina. Es bien tolerado y no presenta muchos de los efectos secundarios del ácido acetilsalicílico. La dosis oral convencional es de 325 mg a 650 mg cada 4 horas, en el adulto. Se usa en combinación con el pamabrom y el maleato de pirilamina en el tratamiento del síndrome premenstrual y menstrual. El paracetamol (acetaminofén), se metaboliza primariamente por acción de las enzimas microsomales hepáticas. El paracetamol (acetaminofén) se absorbe rápidamente y casi totalmente del tracto gastrointestinal. La

concentración plasmática llega al máximo en 30 a 60 minutos, y la vida media plasmática es de 1 a 4 horas con dosis terapéuticas. Tiene una distribución relativamente uniforme en casi todos los líquidos corporales. Su principal vía de eliminación es por la orina.

*Contraindicaciones:* Embarazo y menores de 12 años. Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, enfermedades hepáticas, ingestión de anticoagulantes, trastornos de la coagulación, úlcera péptica.

*Precauciones generales:* Las mujeres en periodo de lactancia o pacientes con daño hepático deberán consultar a su médico antes de utilizar este producto.

*Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:* Las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia o pacientes con daño hepático deben consultar con su médico antes de usarlo.

*Reacciones secundarias y adversas:* Ocasionalmente puede producir somnolencia y ligero aumento de la diuresis, con ligero aumento en la excreción de sodio y potasio, condiciones que desaparecen con la disminución de la dosis o en su caso la interrupción del tratamiento, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, ictericia, leucopenia, anemia, daño hepático y/o renal.

*Interacciones medicamentosas y de otro género:* No se debe administrar junto con sedantes y tranquilizantes, porque puede incrementar la somnolencia.

*Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio:* No se han observado.

*Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:* No se han observado.

*Dosis y vía de administración:* Oral. Dos comprimidos como dosis inicial al presentar las primeras molestias y posteriormente uno cada 6 horas, de uno a tres días.

*Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental.* Maleato de Pirilamina:

En la intoxicación aguda con antagonistas H1, sus efectos centrales constituyen el máximo peligro. Se pueden presentar alucinaciones, excitación y convulsiones; pupilas dilatadas, retención urinaria y boca seca. El tratamiento es sintomático y con medidas de apoyo.

Paracetamol: Puede producir relajación, somnolencia, estimulación, intranquilidad y excitación.

El tratamiento es sintomático y con medidas de apoyo.

*Presentaciones:* Caja con 8, 12, 24, 96 y 192 comprimidos en envase de burbuja de 8 o 12 comprimidos.

*Recomendaciones sobre almacenamiento:* Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C.

*Leyendas de protección:*

No se debe administrar junto con bebidas alcohólicas. Precaución de uso al operar maquinaria. Si persisten las molestias consulte a su médico. No se deje al alcance de los niños.

Hecho en México por:

Grimann, S. A. de C. V., Circuito Nemesio Diez Riega Núm. 11, Parque Industrial El Cerrillo II, Lerma, Edo. de México, 52000

Distribuido en México por:

LABORATORIOS SANFER, S. A. de C. V.

Hormona Núm. 2-A, San Andrés Atoto, 53500, Naucalpan de Juárez, Edo. de México

Reg. Núm. 016M93, SSA VI

AEAR-05330060103082/RM2006

12.2 Instrumentos de recolección.

12.2.1 Formato de reporte de caso.

## INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN

### Formatos de Reporte de Caso

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DE NAPROXENO +  
PARACETAMOL+ PAMABROM EN MUJERES CON DISMENORREA  
PRIMARIA.  
ESTUDIO CLÍNICO CONTROLADO FASE III**

---

LIO-05-12

---

Iniciales del Investigador:

Número del Paciente:

Iniciales del Paciente:

Investigador Principal:

**Dr. Mario I. Ortiz Ramírez**

Patrocinado por

Laboratorios Liomont, S.A. de C.V.:

Av. López Mateos # 68,  
Col. Cuajimalpa. México, D.F.  
Tel. 5814 1233 y 1275



Laboratorios Liomont, S.A. de C.V

## CRITERIOS DE INGRESO DE PACIENTES

### Criterios de Inclusión

|                                                                                                                                                                       | SI | NO |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| 1. Mujeres mayores de 17 años y que ya hayan presentado la menarca                                                                                                    |    |    |
| 2. Que refieran dolor por dismenorrea primaria de moderado a severo (entre 46 y 100 mm en una escala visual análoga) durante los últimos 4 de 6 periodos menstruales. |    |    |
| 3. Sean regulares en su ciclo menstrual (21 a 36 días)                                                                                                                |    |    |
| 4. Que acepten participar voluntariamente y firmen la hoja de consentimiento informado                                                                                |    |    |

### Criterios de Exclusión

|                                                                                                                                                                                                                                  |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| 1. Mujeres bajo tratamiento con otro AINE para el tratamiento de otro estado álgido previo o concomitante.                                                                                                                       |  |  |
| 2. Mujeres bajo tratamiento con anticonceptivos orales o progesterona                                                                                                                                                            |  |  |
| 3. Mujeres con estado de hipersensibilidad previa y conocida a AINEs o los constituyentes de los medicamentos.                                                                                                                   |  |  |
| 4. Mujeres con estados de ansiedad, nerviosismo, inquietud, insomnio o hipertensión arterial                                                                                                                                     |  |  |
| 5. Pacientes con historia de gastritis y/o úlcera gastroduodenal.                                                                                                                                                                |  |  |
| 6. Mujeres con dismenorrea secundaria                                                                                                                                                                                            |  |  |
| 7. Mujeres que utilizan de manera constante sustancias de abuso (alcoholismo, tabaquismo, etc.)                                                                                                                                  |  |  |
| 8. Pacientes con afecciones cardiovasculares (hipertensión, angina, etc.)                                                                                                                                                        |  |  |
| 9. Pacientes embarazadas o que estén intentando embarazarse, que se encuentren lactando, o que tengan vida sexual activa y no estén utilizando un anticonceptivo mecánico.                                                       |  |  |
| 10. Pacientes con historia de enfermedad: sanguínea o de la coagulación, hepática, respiratoria, neurológica, psiquiátrica, genitourinaria, metabólica, endocrina, reumática, o procedimiento quirúrgico en los últimos 3 meses. |  |  |

### Criterios de Eliminación

|                                                                                                       |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| 1. Sangrado gastrointestinal activo                                                                   |  |  |
| 2. Abandono del estudio por terapia de sustitución                                                    |  |  |
| 3. Desarrollo de una enfermedad que no permita continuar el estudio                                   |  |  |
| 4. Administración de medicamentos que no estén permitidos, para el tratamiento de otras enfermedades. |  |  |
| 5. Falta de apego al tratamiento                                                                      |  |  |
| 6. Evento adverso serio.                                                                              |  |  |
| 7. Pacientes que decidan voluntariamente retirarse del estudio.                                       |  |  |

## VISITA SELECCIÓN

### DATOS DEMOGRÁFICOS

|                                                              |                           |                                |                            |                     |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------|---------------------|
| <b>Fecha de nacimiento:</b><br>____/____/____<br>Día Mes Año | <b>Edad:</b><br>____ años | <b>Estatura:</b><br>____<br>cm | <b>Peso:</b><br>____<br>Kg | <b>IMC</b><br>_____ |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------|---------------------|

### Fecha de obtención del consentimiento informado

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Día Mes Año

### ESTADO DEL PACIENTE

¿Es el paciente alérgico a medicamentos? Sí  No

En caso de respuesta afirmativa, especifique a qué medicamentos es alérgico (a):

---

---

### DIAGNÓSTICO ACTUAL

Diagnóstico: Dismenorrea primaria

Tratamiento Farmacológico Previo en las últimas 4 semanas: SI\_\_\_ NO\_\_\_

En caso de que la respuesta sea afirmativa especificar medicamentos.

| Nombre Genérico del medicamento | Dosis Diaria (mg) | Vía de administración | Fecha de inicio | Fecha de termino | Aun en tratamiento | Indicación |
|---------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------|------------------|--------------------|------------|
|                                 |                   |                       |                 |                  |                    |            |
|                                 |                   |                       |                 |                  |                    |            |
|                                 |                   |                       |                 |                  |                    |            |

Edad de menarca \_\_\_\_\_

Número de embarazos \_\_\_\_\_ Número de partos \_\_\_\_\_ Número de cesáreas \_\_\_\_\_ Otros \_\_\_\_\_

Fecha de última menstruación \_\_\_\_\_

Ciclo menstrual: Regular \_\_\_\_\_ Irregular \_\_\_\_\_

Ciclo: cada menos de 21 días \_\_\_\_\_ cada 21 a 36 días \_\_\_\_\_ cada más 36 días \_\_\_\_\_

Duración de menstruación: 1 a 3 días \_\_\_\_\_ 4 a 5 días \_\_\_\_\_ más de 5 días \_\_\_\_\_

Cantidad de la menstruación:  
Escasa \_\_\_\_\_ moderada \_\_\_\_\_ abundante \_\_\_\_\_

## Características de la sintomatología de la dismenorrea

| <b>Sintomatología</b>                                 |  |
|-------------------------------------------------------|--|
| Dolor de tipo cólico en la parte inferior del abdomen |  |
| Inflamación abdominal                                 |  |
| Irritabilidad                                         |  |
| Depresión                                             |  |
| Dolor o sensibilidad de mamas (pecho)                 |  |
| Dolor de espalda                                      |  |
| Alteraciones gastrointestinales                       |  |
| Cefalea (Dolor de cabeza)                             |  |
| Edema de piernas (hinchazón)                          |  |
| <b>Comienzo de la sintomatología</b>                  |  |
| 1-2 días antes de la menstruación                     |  |
| Primer día de la menstruación                         |  |
| 1-2 días posterior del inicio de la menstruación      |  |
| <b>Duración de la sintomatología</b>                  |  |
| 1 a 12 horas                                          |  |
| 13 a 24 horas                                         |  |
| 25 a 48 horas                                         |  |
| Más de 48 horas                                       |  |
| <b>Incapacidad por la dismenorrea</b>                 |  |
| 30 minutos                                            |  |
| 31-60 minutos                                         |  |
| 61-180 minutos                                        |  |
| >3 a 6 horas                                          |  |
| >6 a 24 horas                                         |  |
| >24 horas                                             |  |

## HISTORIA CLÍNICA

Existen datos relevantes

Sí  No

En caso de que existan datos relevantes, señalar los datos pertinentes en el espacio que corresponda:

|                            | <b>DETALLES: Fecha de inicio, Fecha de terminación, tratamiento actual:</b> |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Cardiovascular:            |                                                                             |
| Gastrointestinal           |                                                                             |
| Hígado                     |                                                                             |
| Endocrino                  |                                                                             |
| Genitourinario             |                                                                             |
| Hematológico               |                                                                             |
| Inmunológico               |                                                                             |
| Neurológico                |                                                                             |
| Psiquiátrico               |                                                                             |
| Respiratorio               |                                                                             |
| Musculoesquelético         |                                                                             |
| Dermatológico              |                                                                             |
| Oncológico                 |                                                                             |
| Uso de sustancias de abuso |                                                                             |
| Dependencia de             |                                                                             |
| Otros:                     |                                                                             |
| Otros:                     |                                                                             |
| Otros:                     |                                                                             |

## EXPLORACIÓN FÍSICA

|                     | NORMAL                   | ANORMAL                  | DESCRIPCIÓN |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|
| Inspección general  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |             |
| Cabeza              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |             |
| Oídos               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |             |
| Ojos                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |             |
| Nariz               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |             |
| Boca                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |             |
| Faringe             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |             |
| Cuello              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |             |
| Tiroides            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |             |
| Pulmones            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |             |
| Área Cardíaca       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |             |
| Abdomen             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |             |
| Extremidades        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |             |
| Piel                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |             |
| Ganglios linfáticos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |             |
| Pulsos              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |             |
| Neurológico         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |             |
| Genitourinario      |                          | <input type="checkbox"/> |             |
| Otro (especificar): |                          | <input type="checkbox"/> |             |

T/A: \_\_\_\_\_ mmHg

**Aleatorización de medicamento: Marque con una “X”**

Tratamiento

 A B

### **VISITA POST-TRATAMIENTO**

**Registro de sintomatología que presentó la participante durante la farmacoterapia**

| <b>Sintomatología</b>                                   | Ninguna | Leve | Moderado | Severo |
|---------------------------------------------------------|---------|------|----------|--------|
| Dolor de tipo cólico en la parte inferior del abdomen   |         | X    |          |        |
| Inflamación abdominal                                   |         | X    |          |        |
| Irritabilidad                                           | X       |      |          |        |
| Depresión                                               | X       |      |          |        |
| Dolor o sensibilidad de mamas (pecho)                   |         | X    |          |        |
| Dolor de espalda                                        | X       |      |          |        |
| Alteraciones gastrointestinales (diarrea, vómito, etc.) | X       |      |          |        |
| Cefalea (Dolor de cabeza)                               |         | X    |          |        |
| Edema de piernas (hinchazón)                            | X       |      |          |        |
|                                                         |         |      |          |        |

## Formato de Evaluación y Reporte de Evento Adverso

Se observaron eventos adversos:

Sí  No

### EVENTO ADVERSO

| EVENTO ADVERSO | Serio para la vida<br>1 = NO<br>2 = SI | Fecha de inicio del Evento | Severidad<br>1 = leve<br>2 = moderado<br>3 = severo | Relación con el medicamento de estudio<br>1 = ninguna<br>2 = remota<br>3 = posible<br>4 = probable<br>5 = no evaluable | Acción y Tratamiento<br>1 = ninguna<br>2 =Terapia farmacológica<br>3 = otro | Resultado<br>1 = resuelto<br>2 = mejoría<br>3 = sin cambio<br>4 = empeoró<br>5 =muerte | Fecha de termino del Evento |
|----------------|----------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                |                                        |                            |                                                     |                                                                                                                        |                                                                             |                                                                                        |                             |
|                |                                        |                            |                                                     |                                                                                                                        |                                                                             |                                                                                        |                             |
|                |                                        |                            |                                                     |                                                                                                                        |                                                                             |                                                                                        |                             |
|                |                                        |                            |                                                     |                                                                                                                        |                                                                             |                                                                                        |                             |
|                |                                        |                            |                                                     |                                                                                                                        |                                                                             |                                                                                        |                             |

En caso de haber recibido medicamento para el tratamiento de la reacción adversa anotar los siguientes datos:

| Medicamento administrado | Dosis | Vía de administración | Fechas |       | Indicación |
|--------------------------|-------|-----------------------|--------|-------|------------|
|                          |       |                       | Inicio | Final |            |
|                          |       |                       |        |       |            |
|                          |       |                       |        |       |            |
|                          |       |                       |        |       |            |

## ALTA

**EVALUACIÓN FINAL CLÍNICA:** ¿Cómo evaluarías tu respuesta al tratamiento completo?

|                                                   | SI | NO | OBSERVACIONES |
|---------------------------------------------------|----|----|---------------|
| Respuesta Satisfactoria al Tratamiento (completa) |    |    |               |
| Respuesta Parcial al Tratamiento (moderada)       |    |    |               |
| Respuesta Parcial al Tratamiento (escasa)         |    |    |               |
| Sin respuesta al Tratamiento                      |    |    |               |

¿Como estuvo tu dolor durante el tiempo en el que estuviste en tratamiento?

¡ sin dolor!



0 mm

¡Máximo dolor!



100mm

**COMENTARIO FINAL DEL INVESTIGADOR:**

|  |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

Confirmo que he revisado personalmente la información en todas las páginas de la forma de reporte de caso requerida por el protocolo en cada visita del paciente

FIRMA DEL INVESTIGADOR \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

12.2.2 Diario de la paciente

**INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN**

**Diario de la paciente**

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DE NAPROXENO +  
PARACETAMOL+ PAMABROM EN MUJERES CON DISMENORREA  
PRIMARIA.  
ESTUDIO CLÍNICO CONTROLADO FASE III**

---

LIO-05-12

---

**Iniciales del Investigador:**

**Número del Paciente:**

**Iniciales del Paciente:**

**Investigador Principal:**

**Dr. Mario I. Ortiz Ramírez**

Patrocinado por

Laboratorios Liomont, S.A. de C.V.:

Av. López Mateos # 68,  
Col. Cuajimalpa. México, D.F.  
Tel. 5814 1233 y 1275



Laboratorios Liomont, S.A. de C.V

LIO-05-12  
Diario del paciente

Iniciales del Investigador

Iniciales del Paciente

No. de Paciente

Fecha de la visita (dd/mm/aaaa)

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Marcar con una cruz donde aplique:

Día 1

Toma1  Hora de la toma:

Escala de Dolor

¡ sin dolor!



0 mm

¡Máximo dolor!



100mm

Toma 2  Hora de la toma:

Escala de Dolor

¡ sin dolor!



0 mm

¡Máximo dolor!



100mm

Toma 3  Hora de la toma:

¡ sin dolor!



0 mm

¡Máximo dolor!



100mm

LIO-05-12  
Diario del paciente

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

Iniciales del Investigador

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

Iniciales del Paciente

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

No. de Paciente

Fecha de la visita (dd/mm/aaaa)

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Marcar con una cruz donde aplique:

**Sintomatología**

|                                                       |  |
|-------------------------------------------------------|--|
| Dolor de tipo cólico en la parte inferior del abdomen |  |
| Inflamación abdominal                                 |  |
| Irritabilidad                                         |  |
| Depresión                                             |  |
| Dolor o sensibilidad de mamas (pecho)                 |  |
| Dolor de espalda                                      |  |
| Alteraciones gastrointestinales                       |  |
| Cefalea (Dolor de cabeza)                             |  |
| Edema de piernas (hinchazón)                          |  |

LIO-05-12  
Diario del paciente

Iniciales del Investigador

Iniciales del Paciente

No. de Paciente

Fecha de la visita (dd/mm/aaaa)

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Marcar con una cruz donde aplique:

Día 2

Toma 1  Hora de la toma:

Escala de Dolor

¡ sin dolor!



0 mm

¡Máximo dolor!



100mm

Toma 2  Hora de la toma:

Escala de Dolor

¡ sin dolor!



0 mm

¡Máximo dolor!



100mm

Toma 3  Hora de la toma:

Escala de Dolor

¡ sin dolor!



0 mm

¡Máximo dolor!



100mm

LIO-05-12  
Diario del paciente

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

Iniciales del Investigador

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

Iniciales del Paciente

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

No. de Paciente

Fecha de la visita (dd/mm/aaaa)

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Marcar con una cruz donde aplique:

**Sintomatología**

|                                                       |  |
|-------------------------------------------------------|--|
| Dolor de tipo cólico en la parte inferior del abdomen |  |
| Inflamación abdominal                                 |  |
| Irritabilidad                                         |  |
| Depresión                                             |  |
| Dolor o sensibilidad de mamas (pecho)                 |  |
| Dolor de espalda                                      |  |
| Alteraciones gastrointestinales                       |  |
| Cefalea (Dolor de cabeza)                             |  |
| Edema de piernas (hinchazón)                          |  |

LIO-05-12  
Diario del paciente

Iniciales del Investigador

Iniciales del Paciente

No. de Paciente

Fecha de la visita (dd/mm/aaaa)

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Marcar con una cruz donde aplique:

Día 3

Toma1  Hora de la toma:

Escala de Dolor

¡ sin dolor!



0 mm

¡Máximo dolor!



100mm

Toma 2  Hora de la toma:

Escala de Dolor

¡ sin dolor!



0 mm

¡Máximo dolor!



100mm

Toma 3  Hora de la toma:

Escala de Dolor

¡ sin dolor!



0 mm

¡Máximo dolor!



100mm

LIO-05-12  
Diario del paciente

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

Iniciales del Investigador

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

Iniciales del Paciente

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

No. de Paciente

Fecha de la visita (dd/mm/aaaa)

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Marcar con una cruz donde aplique:

**Sintomatología**

|                                                       |  |
|-------------------------------------------------------|--|
| Dolor de tipo cólico en la parte inferior del abdomen |  |
| Inflamación abdominal                                 |  |
| Irritabilidad                                         |  |
| Depresión                                             |  |
| Dolor o sensibilidad de mamas (pecho)                 |  |
| Dolor de espalda                                      |  |
| Alteraciones gastrointestinales                       |  |
| Cefalea (Dolor de cabeza)                             |  |
| Edema de piernas (hinchazón)                          |  |

## CARTEL

### La Universidad del Fútbol y Ciencias del Deporte

Invitan a la Comunidad Universitaria  
A participar en el estudio clínico:

#### **SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DE NAPROXENO + PARACETAMOL+ PAMABROM EN MUJERES CON DISMENORREA PRIMARIA**

##### **¿Qué es la dismenorrea?**

La dismenorrea se define como el conjunto de signos y síntomas (dolor en el abdomen bajo, en la región lumbar, náusea, vómito, irritabilidad, diarrea, inflamación abdominal, depresión, cefalea, etc.) que aparecen al final del ciclo menstrual y que la persona asocia al comienzo de la menstruación e inclusive durante la misma.

En la literatura médica, así como en el mercado farmacéutico, la terapia para el control de la dismenorrea está enfocada en el uso de analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos y de antiespasmódicos, y sin embargo, ninguno está definido como estándar de oro.

El objetivo del estudio es demostrar que el uso de la combinación de naproxeno + paracetamol + pamabrom controla eficaz y seguramente la dismenorrea primaria comparado con los efectos obtenidos con paracetamol + pamabrom + pirilamina (SYNCOL®)

##### **Quiénes pueden participar:**

- Mujeres mayores de 17 años y que ya hayan presentado la menarca
- Que refieran dolor de moderado a severo por dismenorrea primaria
- Sean regulares en su ciclo menstrual (21 a 36 días)
- Que acepten participar voluntariamente y firmen la carta de consentimiento informado

Se te realizará una evaluación clínica para evaluar si cumples con los criterios de inclusión, y tu participación únicamente consistirá en tomar uno de los medicamentos (ANELGEN®FEM o SYNCOL®) por uno de tus ciclos menstruales y evaluar su eficacia y seguridad.

Para más información relacionada al estudio, puedes llamar al número 71-70570 o acudir a la Dirección de Servicios Médicos ART y UFD de la Universidad del Fútbol y Ciencias del Deporte  
Libramiento Circuito de la ExHacienda de la Concepción km 2 s/n,  
San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo.

**¡TU PARTICIPACIÓN ES IMPORTANTE!**

## XII GLOSARIO DE TÉRMINOS

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antiinflamatorios no esteroideos</b> | Grupo variado y químicamente heterogéneo de fármacos principalmente antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, por lo que reducen los síntomas de la inflamación, el dolor y la fiebre respectivamente.                        |
| <b>Cegamiento</b>                       | Desconocimiento por parte de los participantes en el estudio sobre el tipo específico de intervención que van a recibir.                                                                                                            |
| <b>Ciclooxigenasas</b>                  | Familia de enzimas proteicas de membrana periférica situada en la membrana de los microsomas y del retículo endoplasmático. Permite al organismo producir unas sustancias llamadas prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. |
| <b>Declaración de Helsinki</b>          | Documento promulgado por la Asociación Médica Mundial como un cuerpo de principios éticos que deben guiar a la comunidad médica y otras personas que se dedican a la experimentación con seres humanos.                             |
| <b>Dismenorrea</b>                      | Conjunto de síntomas que aparecen al final del ciclo menstrual y que la persona asocia con el comienzo y durante la menstruación.                                                                                                   |
| <b>Farmacovigilancia</b>                | Es una rama de la farmacología que se encarga de detectar, prevenir y notificar reacciones adversas en grupos de pacientes.                                                                                                         |
| <b>Meta-análisis</b>                    | Conjunto de herramientas estadísticas útiles para sintetizar los datos de una colección de estudios.                                                                                                                                |
| <b>Naproxeno</b>                        | Fármaco derivado del ácido propiónico. miembro de la familia de los antiinflamatorios no esteroideos, actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas.                                                                              |
| <b>Pamabrom</b>                         | Fármaco derivado de las Xantinas con propiedades diuréticas.                                                                                                                                                                        |
| <b>Paracetamol</b>                      | También llamado acetaminofén (acetaminofeno) es un fármaco con propiedades analgésicas, sin propiedades antiinflamatorias clínicamente significativas pero con importantes efectos antipiréticos.                                   |
| <b>Pirilamina</b>                       | Fármaco antagonista de los receptores H1 de primera generación, perteneciente a la familia de las etilendiaminas.                                                                                                                   |
| <b>Placebo</b>                          | Sustancia farmacológicamente inerte que se utiliza como control en un ensayo clínico.                                                                                                                                               |