

11217
173
20j



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores

Unidad de Postgrado

Hospital General "Dr. Darío Fernández"

I.S.S.S.T.E.



NIMESULIDE EN EL TRATAMIENTO DE LA DISMENORREA PRIMARIA. EVALUACION CLINICA COMPARATIVA AL ACIDO MEFENAMICO Y AL FENTIAZAC.

Tesis de Postgrado

Que para obtener el título de especialista en:

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P r e s e n t a :

Dr. Luis Joaquin Romo Enciso



México, D. F.



1988



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I D I C E

INTRODUCCION	1
HISTORIA	3
DEFINICION	6
FRECUENCIA	8
CLASIFICACION	9
CUADRO CLINICO	11
DIAGNOSTICO	13
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	14
DEFINICION, CLASIFICACION Y BIOSINTESIS DE PROSTAGLANDINAS	15
FISIOLOGIA NORMAL DE LA MENSTRUACION	23
PAPEL DE LAS PROSTAGLANDINAS EN LA MENSTRUACION	26
ACCIONES FARMACOLOGICAS DE PROSTAGLANDINAS EN TEJIDOS HUMANOS	29
TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA DISMENORREA	31
OTROS TRATAMIENTOS	35
MATERIAL Y METODOS	39
RESULTADOS Y CONCLUSIONES	43
COMENTARIOS	47
BIBLIOGRAFIA	48

* * * * *

I N T R O D U C C I O N

La dismenorrea primaria es un padecimiento sumamente frecuente en la Consulta Externa del Hospital. Su solución hasta ahora ha sido confinada en los casos esenciales a tratamiento farmacológico de diverso tipo. Dentro de los agentes antiinflamatorios no esteroideos actualmente en uso, la sintomatología de la dismenorrea primaria no ha sido completamente solucionada, por lo que se buscan nuevas medidas farmacológicas para su tratamiento y solución. De ésta manera y en base a reportes de la literatura médica, deseamos evaluar clínicamente las modificaciones sobre la evolución del padecimiento, de un nuevo agente antiinflamatorio no esteroideo, confirmando o descartando así los reportes de la literatura médica con un nuevo fármaco, el Nimesulide.

Los conceptos actuales sobre la farmacocinética y mecanismo de acción del Nimesulide, indican que estimula a la prostaglandina E_2 , la cual favorece el bloqueo de la isquemia del miometrio originada por la prostaglandina F_2 alfa, lo cual se refleja en la desaparición del espasmo vascular del miometrio y por lo tanto del componente doloroso que está presente en la dismenorrea. En base a éstos conceptos, ésta investigación consiste en que el Nimesulide puede tener superioridad terapéutica al fentiazac y al Ac. mefenámico que inhiben a la prostaglandina sintetasa.

Un tratamiento farmacológico adecuado, conduce a menor incidencia de incapacidad laboral, lo cual se refleja en la productividad del individuo y de su fuente de trabajo. El dilucidar clínicamente la eficacia y seguridad de los mg dicamentos en estudio también es un posible beneficio.

H I S T O R I A

Desde la época de Hipócrates se tienen antecedentes de la dismenorrea, la cual era relacionada con trastornos de la personalidad y el útero, de ésta teoría nació el término de histeria que confinaba solamente a la mujer; -- principalmente en el período menstrual.

A principios de éste siglo se empezó a hablar -- (Bourcet) de haber encontrado en la sangre menstrual una -- concentración elevada de sustancias tóxicas. Después Gau-- tier habló de la composición de dicha sangre, encontrando -- yodo y arsénico a los que atribuía la acción tóxica.

En 1937 Mommsen y Sachs vieron que unas gotas de -- sangre del período menstrual inhibían el crecimiento de -- ciertas plantas y también los cultivos de la levadura de -- cerveza.

Smith y Smith aislaron una sustancia en la sangre -- menstrual que contenía estrógenos en su composición, creyen-- do que estaba formada por la unión de dos moléculas de es-- trona ligadas a algún componente protéico.

Mankin aisló una sustancia de la sangre menstrual -- (menotoxina) y pudo demostrar que sus propiedades eran pare-- cidas a las de otra sustancia llamada por él "necrosina" -- que se encontraba en el exudado pleural del perro al que se

inyectaba terpentina.

En 1943 Smith y Smith aislaron una sustancia tóxica de los restos de la mucosa que la sangre menstrual tenía, si ésta se centrifugaba se detectaba que los glóbulos rojos no la contenían y el plasma la contenía en mediana proporción, mientras que el tejido de la mucosa endometrial descamada se encontraba la concentración máxima de dicha sustancia, argumentando que se trataba de un derivado del colesterol por transformación de las hormonas sexuales, pudiendo ser una globulina ligada a un estrógeno. (1)

Actualmente se sabe que las prostaglandinas son esas sustancias, cuya primera mención se realizó en 1930 a la vez que se realizó una descripción de contractilidad de la fibra muscular uterina colocando plasma seminal fresco en úteros de rata. En 1934 Von Euler en Suecia, utilizó un extracto de plasma seminal y señaló que se produjo contracción muscular relativa y vasodilatación, con hipotensión. Un año después, en 1935, el mismo autor identificó sustancias en el plasma seminal humano como ácidos grasos y les llamó PROSTAGLANDINAS, pensando que provenían de la próstata. Tiempo después se demostró que el sitio de formación no era la próstata, sino que son sustancias que se encuentran presentes en todas las células y en todos los tejidos del hombre.

Actualmente la ciencia médica investiga como controlar y/o coadyubar los efectos de las prostaglandinas -- principalmente a nivel de las vías reproductoras como causantes del síndrome de dismenorrea. (1)

DEFINICION

La dismenorrea deriva de tres palabras que quieren decir:

malo, difícil/mas y "correr" o fluir. Desde el -- punto de vieta etimológico del prefijo griego dis que significa dificultad, desorden, imperfección, mal estado; men o menos que significa mas y también del griego rhain que significa fluir. Que en conclusión, se define como la menstruación difícil o dolorosa; hay muchos sinónimos como dismenía, menalgía, dinomenorrea, menodinía, metrodinia y algomenorrea.

Tratándose básicamente de un dolor abdominopélvico que se acompaña de otros síntomas que corresponden a la fase menstrual, pueden iniciar antes de que empiece el sangrado - hasta los días de catamonia, y que se presenta en la mujer - durante su vida genital activa, desde la menarca hasta la menopausia. (2)

Cualquier dolor que aparezca fuera de éstos límites no se puede considerar dismenorrea, ya que debe acompañar a la menstruación.

El síndrome premenstrual es el síndrome doloroso, - el cual se presenta básicamente como dolor abdominal, pero - tiene la característica de asociarse con distensión abdominal mas que ser un dolor de tipo cólico continuo, como es el-

caso de la dismenorrea; se acompaña además de mastalgia, ce
fálea (habitualmente migraña), de alteraciones emocionales-
importantes como depresión, agresividad y aumento de la emo-
tividad; así como náuseas, vómito y otros. Este síndrome -
corresponde más bien a la fase secretora, la segunda parte-
del ciclo. (3)

El síndrome intermenstrual se caracteriza por do-
lor abdominal de mayor a menor intensidad que se acompaña -
de sangrado transvaginal discreto; éste corresponde a la fa
se periovulatoria.

F R E C U E N C I A

Es variable, se habla de un 50 a 80 % de todas -- las mujeres las que presentan o se quejan de ciertas molestias durante la menstruación, pero el dolor de cierta intensidad se presenta en el 12 % de las mujeres como promedio - en nuestro país. (4,5)

Afecta principalmente a las adolescentes y nulíparas, disminuye al aumentar la edad y con la paridad; es más frecuente en mujeres con trastornos psiquiátricos, intelectuales, introvertidas cuya personalidad es obsesiva, con -- condición socioeconómica alta y media. Así también en las núbiles en comparación con las que tienen vida sexual activa.

C L A S I F I C A C I O N

La dismenorrea se puede clasificar en dos grandes grupos: la primaria y la secundaria; a la primaria la podemos llamar disfuncional o esencial o ideopática y la secundaria orgánica.

La primaria se divide en dos:

- a).- Espástica.- Cuando el dolor se presenta en forma de espasmos que duran de 1 a 3 minutos y se presentan con intervalo de segundos.
- b).- Congestiva.- El dolor es de tipo sordo, continuo, aunque menos intenso pero más frecuente.

Esto es importante desde el punto de vista terapéutico y quirúrgico en relación al diagnóstico diferencial.

Dentro de la dismenorrea primaria existe una variedad, que por sus características se le da mención especial y es la dismenorrea membranosa que se acompaña de expulsión de fragmentos grandes de endometrio e incluso molde decidual.

Ambas dismenorreas primaria y secundaria tienen un componente psicógeno pudiendo ser motivo de sentimientos de autocompasión, hipocondrias y producir visitas frecuentes al médico.

La secundaria es una dismenorrea que tiene características con las que se puede identificar patología orgánica asociada, como podría ser endometriosis, fibromiomatosis, pólipos uterinos, malformaciones uterinas, enfermedad inflamatoria aguda o crónica, salpingitis, hidrosalpinx, tu moreas ováricas, o la presencia de un dispositivo intrauterii no. (6)

CUADRO CLINICO

El dolor es el síntoma cardinal del síndrome, éste puede reflejarse a nivel abdominal, lumbosacro e irradiarse a los muslos; pero existen otras molestias, sobre todo al aparato digestivo y con frecuencia se presentan siendo estas:

Náuseas (50 %), vómito (25 %), diarrea (35 %), - anorexia; también es frecuente cefálea, hipertemia, lipotimia, debilidad, depresión, somnolencia, irritabilidad y parestesias.

El dolor es tan intenso que hace que la paciente falte al trabajo, a la escuela e incluso la postra en cama; aislándola social y familiarmente. La paciente se queja - que todos se enteran cuando menstrúa, porque vomita, y no sale de su habitación, etc...

Existe la clasificación en grados, de acuerdo a la intensidad del dolor:

Grado I (Leve).- No interfiere con las actividades cotidianas de la paciente.

Grado II (Moderada).- La paciente evita compromisos debido a las molestias; por lo tanto, permanece en su casa sin asistir a sus actividades cotidianas.

Grado III (Intensa).- Las molestias son intensas, por lo que la paciente prefiere quedarse en cama. (7, 2).

Grado III (Intense).- Las molestias son inten--
sas, por lo que la paciente prefiere quedar--
se en cama. (7, 2).

D I A G N O S T I C O

El diagnóstico de dismenorrea primaria, puede hacerse sobre hallazgos clínicos positivos:

- 1.- Las fechas de inicio son las mismas que las de la menarquía.
- 2.- La duración de la dismenorrea llega a ser -- tan sólo de 48 a 72 horas; iniciándose el dolor, generalmente con el inicio del flujo menstrual o sólo pocas horas antes.
- 3.- El tipo de dolor en forma de calambres o de contracciones de parto.
- 4.- El tacto combinado (incluido el examen recto-vaginal) es normal. (2)

El diagnóstico diferencial de la dismenorrea primaria incluye todas las causas de la dismenorrea secundaria. Hay que hacer especial hincapie en la endometriosis, que -- puede imitar muy de cerca a la dismenorrea primaria. La la paroscopia para la confirmación o para descartar una endome

Como método de gran ayuda contamos con la ultrasonografía que pudiera fundamentar cualquier otra patología-pelvigénital.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Hay tres grupos de órganos que pueden producir un problema similar; el osteomiorticular, aparato digestivo y el aparato urinario, que por su vecindad, localización y conexión pueden dar en forma similar éstos problemas. Tal es el caso de las enfermedades de la colágena o los problemas de disco, que pueden complicarse con dolores tipo raqui-modulares que se confunden con dismenorreas; ésta patología se acentúa durante el fenómeno menstrual, precisamente por el fenómeno de congestión pélvica y toda la fisiopatología de la menstruación.

En segundo lugar, dentro del aparato digestivo, debe descartarse patología de tipo apendicular, las colitis que se exacerban en el período menstrual, diverticulitis, cuadros de apendicitis o incluso adenitis mesentérica.

Del aparato urinario deben descartarse sobre todo las infecciones, cistitis, litiasis bajas y algunas malformaciones - que repercuten a través de infecciones o litiasis.

Una posibilidad más la representan los problemas psicológicos, que llevan a somatizaciones muy peculiares. (9,10)

DEFINICION CLASIFICACION Y BIOSINTESIS DE PROSTAGLANDINAS

DEFINICION:

Las prostaglandinas son un grupo complejo de ácidos grasos insaturados, de veinte carbonos, con un anillo ciclopentano incluido entre los carbonos 8 y 12, que se forman en casi todos los tejidos y poseen efectos biológicos múltiples.

Los ácidos grasos son compuestos que poseen un grupo carboxilo COOH y una cadena hidrocarbonada (se sintetizan a partir de unidades de dos carbonos). El apego estricto a ésta definición nos hace observar que las prostaglandinas, son más bien, compuestos derivados de los ácidos grasos. La presencia de dobles enlaces en la cadena hidrocarbonada determina que el ácido graso sea insaturado, como en el caso de las prostaglandinas.

Las prostaglandinas se relacionan estrechamente con el HETE y los leucotrienos, derivados también de ácidos grasos (aunque por diferente vía enzimática). Estas sustancias tienen gran importancia en la inflamación y en los mecanismos de hipersensibilidad.

Para fines didácticos, se consideran derivadas de una estructura hipotética: el ácido prostanóico, (fig. 1).

El ácido prostanoico no es una sustancia precursora de la biosíntesis o un paso intermedio obligado en el metabolismo de las prostaglandinas; tiene con éstas una relación similar a la que guardan los esteroides con el ciclo-pentano-perhidrofenantreno.

Posteriormente se expresarán las acciones de las prostaglandinas en los diversos tejidos. Debemos adelantar que se les considera como autocoides u hormonas de acción-local ya que se producen y actúan en la mayoría de los casos. Su vida media es muy corta y pasan en cantidades mínimas a la circulación general. (13)

Las prostaglandinas pueden encontrarse en casi todas las secreciones y tejidos del organismo (excepción de los hematíes). Se sintetizan localmente en respuesta a múltiples estímulos como trauma mecánico, cambios en la osmolaridad, cambios en el pH, presencia de sustancias extrañas y muchos otros. Desde luego, cada tejido en particular formará las prostaglandinas que sirven a sus funciones. Modificaciones simples en la estructura de una prostaglandina pueden conducir a un cambio radical en su acción; es así como la PGE_1 inhibe la agregación plaquetaria, mientras que la PGE_2 la promueve, a pesar de que ambas prostaglandinas difieren sólo en la presencia de un doble enlace en la cadena. (12)

Conviene aquí mencionar algo acerca de la potencia de las prostaglandinas. Como se expresó previamente, - la cantidad total de la prostaglandina más importante no se brepase una décima de miligramo (en 24 horas). De hecho, - los efectos de las prostaglandinas pueden detectarse a concentraciones mucho más bajas, del orden de los nanogramos. Esta alta actividad biológica, aunada a la amplia variedad de efectos de éstos compuestos, revela su importancia terapéutica potencial.

El último punto a considerar aquí es el referente a su mecanismo de acción. En la actualidad se considera -- que los efectos de las prostaglandinas pueden explicarse -- por cambios en la concentración de los nucleótidos cíclicos por medio de la regulación de la adenilciclase en la célula. (12). Al parecer en la regulación de la enzima participa el calcio. (13, 16).

CLASIFICACION

Como quedó referido, al considerar a las prostaglandinas como derivadas de una estructura hipotética común (ácido prostanoico) simplifica su comprensión y su clasificación.

El grupo al que pertenece una prostaglandina se designa con las letras mayúsculas: A,B,C,D,E,F,G,H, e I. Las seis pri

meras) A, B, C, D, E, F) se reconocen fácilmente por la estructura del anillo ciclopentano. Los grupos "G" y "H" se constituyen únicamente por los precursores endoperoxidos de las prostaglandinas (PGG_2 y PGH_2). El grupo "I" está representado por la PGI_2 o prostaciclina, que como se mencionó, antiguamente llevaba la denominación de PGX. Fig. 1

Para aclarar el párrafo anterior iniciaremos por el reconocimiento de las seis primeras. Una vez reconocida la estructura del ácido prostanoico, el grupo se descubre por la conformación del anillo ciclopentano, de acuerdo a la posición o ausencia de dobles enlaces y a los cambios de radicales. Si se considera que sólo en las posiciones 9 y 11 existen cambios de radicales y que éstos sólo pueden ser de dos tipos ($-OH$ ó $-H$), el reconocimiento es realmente sencillo. Fig. 1

Habiéndose determinado el tipo o grupo de la prostaglandina, se especifica en subíndice el grado de insaturación, sumando los dobles enlaces que se encuentran en las cadenas alifáticas (laterales). Por último se agrega la letra griega "alfa" o "beta", de acuerdo a la orientación especial del radical en C9 y/ó C11. Será beta si el radical se proyecta hacia adelante del plano del papel y se representa como una zona triangular oscura; por el contrario, será alfa si el radical en C9 y/ó C11 se proyecta hacia atrás

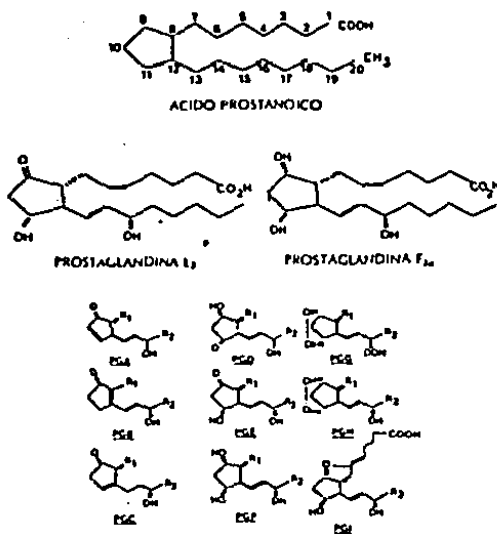


Figura 1. Estructura del ácido prostánico y de las prostaglandinas F₂ y E₂. (Según Dawood)

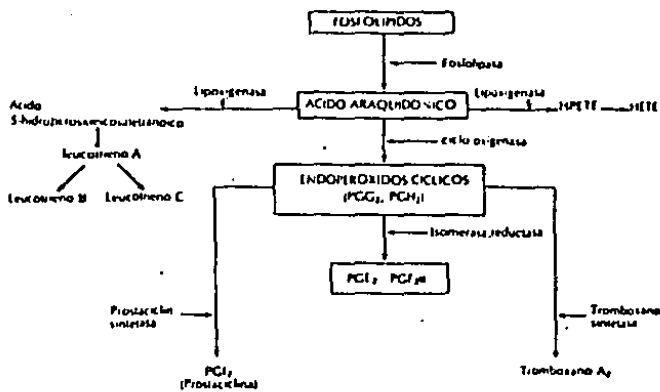


Figura 2. Esquema simplificado de las vías metabólicas de la biosíntesis de prostaglandinas. Según Dawood

del plano del papel y se representa como una línea punteada.

Las prostaglandinas E y F son llamadas " primarias", (14) ya que son las más abundantes en la naturaleza y por ello extensamente estudiadas. Las prostaglandinas A, B y C son derivadas de la prostaglandina E correspondiente. El cambio en la posición de dobles enlaces en el anillo ciclopentano conducirá a la formación de prostaglandinas diferentes, al igual que el cambio de radicales en C9 y C11. El grado de insaturación de las cadenas laterales lleva al cambio de potencia, aunque eventualmente también conducirá a la formación de una prostaglandina con efectos diferentes..

Las prostaglandinas PGG_2 Y PGH_2 se reconocen por la presencia de los endoperóxidos cíclicos y la PGI_2 por dos anillos en su molécula. El tromboxano presenta también una estructura peculiar. Estrictamente, la prostaciclina y los tromboxanos no son prostaglandinas, pues no derivan de la estructura hipotética del ácido prostanoico.

Biosíntesis:

En el hombre, la síntesis de las prostaglandinas se inicia a partir de ácidos grasos que derivan a su vez del ácido linoleico ingerido en la dieta. Este ácido ins-

taurado posee 18 carbonos y se elonga para originar tres -- ácidos de veinte carbonos que difieren en su grado de ins-- tauración: (12)

- 1.- Acido homolinoleico.
- 2.- Acido araquidónico
- 3.- Acido eicosapentanoico

El grado de insaturación de éstos ácidos se incrementa del homolinoleico al eicosapentanoico, dando por origen a prostaglandinas con uno, dos o tres dobles enlaces -- respectivamente.

Dado que las prostaglandinas más importantes biológicamente son la PGE_2 y la PGF_2 -alfa, el ácido araquidónico se considera el precursor graso más importante.

Del sitio de su formación, el ácido araquidónico es enviado por la sangre (ligado a la albumina) a todo el organismo y se incorpora a los componentes fosfolípidos de la membrana celular, de donde puede liberarse por acción de la fosfolipasa A_2 específica. (15) No existe almacenamiento de prostaglandinas, por lo que se deben sintetizar en el momento que se les requiere. Una vez liberado el ácido-graso de la membrana celular, la síntesis de las prostaglandinas comienza en forma automática y se considera que la - disponibilidad de ácidos grasos es el factor limitante para que ocurra. El sitio de regulación se localiza en la fosfo lipasa específica que se activa en respuesta a una gran va-

riedad de estímulos químicos, físicos u hormonales. (14) -
Fig. 2

Siendo el ácido araquidónico (AA) el precursor -
más importante, se describirá su metabolismo más a fondo. -
A partir de él se derivan dos vías enzimáticas:

- 1.- Vía de la cicloxigenasa o prostaglandinasintetasa. Conduce a la formación de prostaglandina, tromboxanos y prostaciclina.
- 2.- Vía de la lipoxigenasa. conduce a la síntesis del HETE y los leucotrienos.

CATABOLISMO:

A excepción de una discreta isomerización, las prostaglandinas no sufren cambios de su estructura en la sangre, aunque se degradan rápidamente en el hígado y los pulmones, de manera que entre el 80 y 90 % se degradan con un sólo paso por éstos órganos. La PGA no se comporta de esta manera pues su depuración hepática es del 50 % al paso por el pulmón. Por ésta estabilidad en la circulación se tiende a considerar éstas sustancias (sobre todo la PGI₂) como hormonas circulantes. (14)

La actividad de las prostaglandinas se inicia en el carbono 15, por oxidación catalizada por la enzima 15-hidroxiprostaglandina-deshidrogenasa. En éste paso se forma-

una cetoprostaglandina que no tiene actividad metabólica.-
Otras enzimas catalizan los pasos adicionales y que concluyen con la formación de ácidos dicarboxílicos que se eliminan por orina. (12)

La prostaciclina se degrada espontáneamente a 6-cetoprostaglandina F₁ alfa (6-ceto PGF₁-alfa), que es un compuesto inactivo. (15)

El tromboxano es también compuesto inestable y se hidroliza rápidamente para formar el TXP₂, fisiológicamente inerte. (14)

FISIOLOGIA NORMAL DE LA MENSTRUACION

El endometrio es una capa de tejido epitelial que recubre la cavidad uterina. Este endometrio tiene dos capas una basal, siempre uniforme y constante y a expensas de ésta hay una denominada funcional que es una capa que mes a mes en casos de no haber embarazo se va desprendiendo; ésta capa tiene un estroma elástico reticular, y que consta de células, glándulas y vasos arteriovenosos.

En si en el ciclo endometrial existen dos fases:

Una anabólica o de crecimiento y otra catabólica o de regresión, la primera es provocada por el estímulo estrógeno el cual actúa durante la primera mitad del ciclo menstrual en un ciclo de 28 días, y la otra mitad está regulada por un efecto estrógeno-progesterona.

El crecimiento del endometrio en la fase Anabólica o de crecimiento, tenemos que es el primer día del ciclo o el primer día del desprendimiento y sangrado, la capa basal está recubierta en forma irregular. En los primeros días el estroma, por efecto estrogénico, comienza a proliferar y ésta proliferación da un crecimiento hacia arriba, lineal, en proporción al crecimiento que van a tener las glándulas y arterias espirales del endometrio, pues éstas últimas crecen de 8 a 10 veces más, por lo que les falta espacio para crecer dentro del estroma. Entonces, mientras --

avanza ésa fase anabólica del crecimiento, las glándulas se tienen que plegar para acomodarse dentro del estroma, al -- igual que los vasos sanguíneos.

Al llegar a la segunda fase del ciclo (día 14), - se produce la acción de la hormona Luteinizante y la progesterona; para entonces ya se cuenta con un estroma compacto, denso (dentro de éste hay una serie de glándulas y vasos en forma zigzagueante, ondulada). En ese momento secreta progesterona, combinada con estrógenos, provocando a nivel -- glandular y tubular una sustancia secretoria; el estroma se humedece y el mismo crecimiento de las glándulas da lugar a una imagen acinosa. Conforme avanza el efecto de la progesterona aumenta la fase secretora, si alrededor del día 26 - no ha habido embarazo se inician los primeros pasos de la - fase catabólica o de regresión, una fase en la que el creci miento del estroma, junto con la progesterona se detiene, - pero ya se han secretado sustancias dentro de las glándulas y estromas, además de prostaglandinas, por efecto progestacional.

En ese momento los efectos de las prostaglandinas sobre los vasos y el crecimiento de las arterias que ya no tienen hacia donde crecer, surgen fenómenos de isquemia, es pasmo, vasoespasmo y necrosis. Fig. 3

Al haber espacio arteriolar hay paso de sangre al

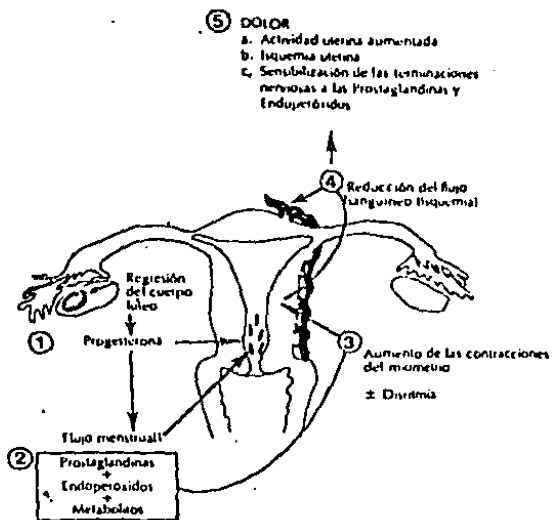


Figura 3. Hipótesis de los mecanismos generadores del dolor pelviano en la dismenorrea primaria. No se representan los factores extrapelvianos, tales como la modulación y la percepción central del dolor. (Según Dawood).

espacio venoso en forma brusca, las venas no pueden contener toda la sangre que les llega y por tal motivo se rompen, provocando sangrado directo, disépósis y hematoma retroendometrial, sucesivamente todos éstos fenómenos, en conjunto, provocan el despeño menstrual. (8)

La menstruación es un proceso estrictamente hormonal periódico, con duración de dos a siete días, con media de tres a cuatro , con una excreción promedio de 25 a - 75 ml y cuyo ritmo está regido por el funcionamiento de los ovarios por medio de hormonas (estrógeno y progesterona).

PAPEL DE LAS PROSTAGLANDINAS EN LA MENSTRUACION

Las prostaglandinas, una clase de hormonas hísticas, se sintetizan en células donde ellas mismas actúan o bien en sus proximidades, por eso, éste grupo de sustancias se pueden considerar hormonas hísticas más que hormonas humorales. En la mayoría de los casos, las prostaglandinas se degradan rápidamente en los tejidos de origen o en los vecinos y también en lugares más lejanos como los pulmones. Las prostaglandinas o sustancias de tipo prostaglandínico se sintetizan a partir de un ácido graso esencial, el ácido araquidónico, que habitualmente se halla en forma esterificada en los tejidos, por lo general en la posición sn-2 de los glicerofosfolípidos. En ésta forma esterificada, el ácido araquidónico no se puede convertir en prostaglandinas. La enzima fosfolipasa A2 cataliza la hidrólisis del éster del ácido araquidónico sn-2 grado de ciertos glicerofosfolípidos para que se libere el ácido araquidónico libre. Otras lipasas que actúan también en común en una serie de reacciones catalizan la hidrólisis del ácido araquidónico a partir de otros depósitos de lípidos. Por eso se piensa que la liberación del ácido araquidónico libre es el paso limitante en la formación de prostaglandinas en la mayoría de los tejidos. Tanto en el endometrio como a la decidua poseen abundante actividad sintética de prostaglandinas. Se ha de

mostrado además que la decidua es rica en ácido araquidónico. Y el posible papel del metabolismo de las prostaglandinas en la decidua en la iniciación del parto o al mantenimiento del mismo.

Se ha propuesto también un papel de las prostaglandinas en la iniciación de la menstruación, ya que cuando se administran éstas sustancias a mujeres embarazadas, producen menstruación. Se ha sugerido que ésta acción estaría mediada por una vasoconstricción de las arteriolas del endometrio en respuesta a las prostaglandinas. La sangre menstrual contiene grandes cantidades de prostaglandinas y la administración de éstas produce síntomas similares a los de la dismenorrea, que tan frecuentemente se asocia con una menstruación normal, es decir, con la menstruación inducida por supresión por la progesterona. (11)

La 15-Hidroxiprostaglandinhidrogenasa (PGDH), dependiente de la HAD, enzima que cataliza la primera reacción de degradación de las prostaglandinas, se encuentra en el endometrio, especialmente en las células del epitelio glandular. La actividad específica de ésta enzima es máxima en el tejido endometrial obtenido durante la fase luteínica del ciclo, mientras que apenas se detecta o se encuentra ausente en los días 26 a 28, inmediatamente antes de la menstruación y en los días 1 a 5 del ciclo menstrual, por -

eso, la actividad específica de PGDH endometrial parece ir-
paralela con los niveles de progesterona. Se ha propuesto
que la caída de la actividad de PGDH, paralela a la de la -
progesterona, y la disminución en la degradación de las --
prostaglandinas podrían incrementar los niveles de prosta--
glandinas en el endometrio. (11)

ACCIONES FARMACOLOGICAS DE PROSTAGLANDINAS EN TEJIDOS HUMANOS

1.- Sistema Reproductivo.-

PGE_1 y PGE_2 : Inhiben la motilidad y el tono del útero no grávido y aumentan los del útero grávido.

$PGF_2\alpha$: Aumenta la motilidad y el tono tanto del útero no grávido como del grávido. Estimula la esteroidogénesis en el cuerpo lúteo in vitro, pero produce luteolisis in vivo. Capáz de inducir aborto y parto. - Acción antifertilidad. Adelanta la menstruación. Aumenta la motilidad tubaria y la motilidad de los espermatozoides.

2.- Sistema Cardiovascular.- Acciones cronotrópicas e inotrópicas positivas. Aumenta el rendimiento cardíaco.- Aumenta la tensión arterial pulmonar, Aumenta la permeabilidad capilar.

PGE y PGA : Disminuyen la presión arterial periférica y la presión venosa. Aumenta el flujo coronario y regional.

PGF : Aumenta la presión venosa y arterial periférica. Disminuye el flujo sanguíneo regional.

3.- Sistema Respiratorio.-

PGE_1 y PGE_2 : Dilatan los brónquios.

$PGF_2\alpha$: Conстриñe los brónquios.

4.- Riñón.-

Aumenta el flujo sanguíneo y produce natriuresis y diuresis acuosa. Redistribución del flujo sanguíneo desde la médula externa hacia la corteza. Antagoniza la elaboración de renina. Antagoniza vasopresina. Aumenta la motilidad del uréter y la vejiga.

5.- Sistema gastrointestinal.-

Disminuye la acidez gástrica. Aumenta la motilidad intestinal y gástrica y puede producir vómitos y diarrea.

6.- Sistema Endócrino y Metabolismo.-

Aumentan el AMP cíclico y la secreción de hormonas en diferentes órganos endócrinos como el tiroides, la corteza suprarrenal, el ovario y la paratiroides. PGE_1 - antagoniza la lipólisis endócrina en el tejido graso y produce hiperglucemia. (1, 14)

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Dentro de los agentes antiinflamatorios no esteroideos de reciente ingreso al arsenal terapéutico mundial, el Nimesulide (4 Nitro-2-fenoximetanosulfonalida). Ha despertado interés en el tratamiento de patologías primarias o secundarias que cursan con proceso inflamatorio, en especial por su demostrada acción sobre el sistema de prostaglandinas. (20) Y por su eficacia terapéutica y tolerancia. El Nimesulide posee un grupo funcional sulfonilídico que reemplaza a los grupos carboxilos de la mayoría de los agentes antiinflamatorios actualmente disponibles, (Fig 4) que le confiere una mayor capacidad analgésica y antiinflamatoria, con una mejor tolerancia a nivel sistémico y en especial sobre la mucosa gástrica. (19) La dismenorrea primaria es una entidad clínica en la que los conceptos actuales sugieren que el cuadro sindrómico se produce como resultado directo de espasmo y vasoconstricción originados por la liberación de $PGF_2\alpha$, que conduce a isquemia del miometrio. (24) La prostaglandina $F_2\alpha$, aparentemente el mayor contribuyente a la dismenorrea, es un vasoconstrictor que aumenta el tono uterino. Se incrementa aproximadamente de dos a tres veces en la fase luteínica del ciclo y está aumentando significativamente al inicio de la menstruación. La prostaglandina E_2 con efecto vasodilatador, reduce el to

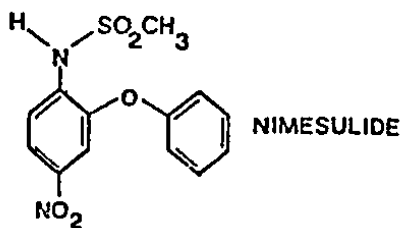


Fig. No. 4

no uterino y permanece constante durante todo el ciclo menstrual. (24)

El endometrio es la fuente de ambas prostaglandinas. Son producidas por destrucción celular endometrial, - mediante la liberación de lizozimas intracelulares. Esta - degradación celular endometrial libera fosfolípidos que son convertidos en ácido araquidónico, el precursor inmediato - de las prostaglandinas. Aunque éstas son producidas en el endometrio, los sitios receptores de prostaglandinas se localiza en el miometrio. El dolor de la dismenorrea primaria resulta del aumento del tono basal del útero y su isquemia asociada, por lo que los receptores de prostaglandinas parecen estar más relacionados con la vasculatura que con la musculatura de la pared uterina. En base a éstos hechos el desequilibrio entre las cantidades de PGF_2 y PGE_2 es por tanto el responsable de la producción de isquemia uterina - en mujeres con dismenorrea primaria. (15)

Farmacológicamente, el Nimesulide estimula a la - prostaglandina E_2 , que es la responsable de producir relajación de la musculatura lisa de los vasos sanguíneos afectados en el proceso inflamatorio de cualquier localización. (18)

En estudios in vitro, (24) el Nimesulide reduce - la contractilidad de las células del miometrio; de ser con-

firmada ésta acción in vivo en el humano, el Nimesulide podría ser de particular interés en la indicación de dismenorrea primaria, no sólo debido a su acción sobre los sistemas de prostaglandinas que producen vasoconstricción durante el proceso inflamatorio, mecanismo que comparte con los agentes antiinflamatorios no esteroideos, sino también a su particular afinidad sobre las células de la musculatura lisa del miometrio. En la práctica clínica, el tratamiento de la dismenorrea primaria con Nimesulide ha obtenido eficacia y tolerancia significativamente superiores al placebo (20,21,22) y de magnitud similar al Naproxen sódico con relación a su eficacia y discreta superioridad en cuanto a tolerancia. (19,23) En el tratamiento de otras patologías inflamatorias o degenerativas, principalmente de tejidos blandos y de músculo esquelético, el Nimesulide ha sido también superior significativamente al ácido acetil salicílico y a la oxifenbutazona en diversos parámetros relacionados a eficacia y seguridad. (19)

El Fentiazac es un potente inhibidor de la: prostaglandina sintetasa. Los datos farmacocinéticos de Nimesulide y Fentiazac tienen cierta similitud; los niveles plasmáticos de ambos fármacos se hacen evidentes a partir de los 30 minutos después de la administración de una dosis oral única de 100 mg. con niveles máximos entre 1 y 2 horas

después de recibir la dosis, con una vida media de 3.0 hrs. para el fentiazac, (14) y 4.9 hrs. para el Nimesulida, (20) aproximadamente. El ácido Mefenámico inhibe también la sintetasa de prostaglandina y bloquea su acción en los sitios-receptores. Su vida media plasmática es inferior al de los fármacos antes mencionados, por lo que se requiere administrarlo con mayor frecuencia, 3 veces al día, para obtener un efecto terapéutico deseado. (25)

OTROS TRATAMIENTOS

Tanto la dismenorrea primaria como en la secundaria es importante, junto con el tratamiento específico el llevar a cabo una psicoterapia en forma de un diálogo entre el médico y la paciente con la consiguiente discusión y el apoyo médico necesario.

Dentro de las variedades de tratamiento que se han utilizado en la dismenorrea primaria tenemos:

1.- Medidas Generales.

Psicoterapia
Tranquilización

2.- Cirugía.

Dilatación y legrado
Neurectomía presacra
(actualmente en desuso)

3.- Terapia Endocrina.

Píldora contraceptiva
Supresión de la ovulación

4.- Tocólisis.

Alcohol
Estimuladores de receptores B

5.- Analgésicos.

No narcóticos

Narcóticos

6.- Inhibidores de la Prostaglandin-sintetasa .

- Inhibidores tipo I

Aspirina

Indometacina

Acido Mefenámico

Ibuprofén

- Inhibidores de tipo II

Fenilbutazona

Benzosto de p-cloromercurio

Los dos grupos de medicamentos eficaces son los -
contraceptivos orales y los inhibidores de la prostaglan-
din-sintetasa.

En las mujeres que toman contraceptivos orales, -
se ha visto que la excreción de prostaglandinas en los pro-
ductos menstruales está reducida por debajo de los niveles-
normales. Esto se debe ha:

1.- Una reducción de la cantidad de líquido menstrual que-
acompaña al uso de anticonceptivos, lo cual es debido-
a su vez a una supresión del tejido endometrial y por
consiguiente a una reducción en la cantidad de sangro-
menstrual.

2.- A la supresión de la ovulación, lo que da como resulta do un medio endocrino que es similar al que existe en la fase proliferativa precoz del ciclo menstrual, que es cuando las prostaglandinas se encuentran en sus niveles más bajos.

Si la dismenorrea no se alivia, se puede añadir a éste tratamiento un inhibidor de la prostaglandin sintetasa. Es tos se administran durante los días del ciclo menstrual, no suprimen el eje hipófisis-ovario no producen efectos metabó licos colaterales que tienen los anticonceptivos orales.

En el momento actual; disponemos de cinco grupos de inhibidores de la prostaglandin sintetasa, fundamentalmente:

- 1.- Los derivados del ácido benzoico
- 2.- Las butirofenonas (Fenilbutazona)
- 3.- Los derivados del ácido indolacético (indometazina)
- 4.- El fenamato (ácido mefenámico)
- 5.- Los derivados del ácido arilpropiónico (ibuprofen, Naproxen, quetoprofen)

La indometazina, el ácido mefenámico, el ácido flufenámico, el ibuprofen, el naproxen el quetoprofen y más recientemente el fentiazac, han demostrado ser eficaces.

La utilización de antagonistas del calcio (nifedipina) se está usando como un test farmacológico para la --

identificación de pacientes, que sufren dismenorrea primaria severa, ésta puede ser usada sola o en combinación con inhibidores de prostaglandinas. (16)

Si no se obtiene una respuesta satisfactoria, podría estar indicado el enviar a la paciente a un psiquiatra, Si el diagnóstico es correcto, sólo un grupo pequeño de pacientes con dismenorrea primaria llegaran a éste punto siempre que se hallan dado los pasos adecuados en el manejo de éstas pacientes y sobre todo su confrontación diagnóstica - con la dismenorrea secundaria.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Bajo diseño doble ciego randomizado se estudiaron en forma longitudinal y prospectiva 60 pacientes con edades comprendidas entre 18 y 36 años (media 28.5 +- 4.5 años) que presentaban dismenorrea primaria intensa o incapacitante desde por lo menos 6 meses antes de su ingreso al estudio. Adicionalmente, como criterio de inclusión, el padecimiento en estudio debió ser susceptible de tratamiento farmacológico y que las pacientes estuvieran clínicamente sanas en su estado general. Cada paciente debió otorgar su consentimiento informado por escrito, para ser admitida en ésta investigación.

Las pacientes fueron distribuidas aleatoriamente en tres grupos de 20 pacientes cada uno, y recibieron los fármacos en estudio durante tres ciclos consecutivos de acuerdo a la tabla No. 1.

El nimesulida y el fentiazac se administraron en forma de tabletas de 100 mg. una cada doce horas, y el ácido mefenámico en tabletas de 500 mg. una cada 8 horas. Los medicamentos se administraron durante cinco días a partir del día anterior al inicio de la menstruación, los medicamentos se presentaron en forma indistinguible para el médico y la paciente; asimismo y para no alterar la dosifica---

NIMESULIDE EN EL TRATAMIENTO DE LA DISMENORREA
PRIMARIA EVALUACION CLINICA COMPARATIVA
AL ACIDO MEFENAMICO Y FENTIAZAC

TABLA No. 1

DISTRIBUCION DE 60 PACIENTES EN 3 GRUPOS DE 20 CADA UNO, PARA
RECIBIR ALEATORIAMENTE LOS FARMACOS EN ESTUDIO

No. DE PACIENTES	TRATAMIENTO		
	1er. CICLO	2o. CICLO	3er. CICLO
20	NIMESULIDE	NIMESULIDE	NIMESULIDE
20	FENTIAZAC	FENTIAZAC	FENTIAZAC
20	Ac. MEFENAMICO	Ac. MEFENAMICO	Ac. MEFENAMICO

H. G. "DR. DARIO FERNANDEZ"
I S S T E
1988

CLR/LJRE.

ción establecida de los fármacos en estudio, las tabletas de cada uno fueron envasadas en empaque de burbuja opaco, en cantidad suficiente para los cinco días de tratamiento, en tres hileras de tabletas con la asignación de "mañana", "tarde" y "noche". En el caso del nimesulide y fentiazac, las tabletas correspondientes a la "mañana" y "noche" contenían fármaco activo, y las tabletas de la "tarde" contenían placebo. En el caso del ácido mepénámico, las tres tabletas del día contenían al fármaco activo.

No se admitieron en éste estudio mujeres con patología pelvigenital que condicionará secundariamente la dismenorrea, portadoras de DIU o con ciclos menstruales irregulares, las que estuvieron recibiendo anticonceptivos orales o anticoagulantes, las que padecían de gastritis o enfermedad péptica o las que tuvieran antecedentes de hipersensibilidad a fármacos antiinflamatorios no esteroideos. De igual manera, no fueron admitidas aquellas pacientes que durante el estudio desearan embarazarse ni aquellas que estuvieran recibiendo analgésicos o antiinflamatorios al presentarse a la consulta, incluyendo los diez días previos al inicio del tratamiento en estudio. Durante el período de los tres ciclos menstruales tratados, las pacientes no debieron recibir salicilatos ni otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, ni anticoagulantes ni hormonales.

La eficacia del tratamiento se valoró cuantificando la intensidad del dolor con una escala numérica del 0 al 10, donde:

- 0 = Ausente
- 5 = Moderado
- 10 = Intolerable

Cada síntoma accesorio se evaluó de acuerdo a la misma escala. Tal evaluación la realizaron aleatoriamente los investigadores al final del período de tratamiento de cada ciclo y las mismas pacientes durante cada uno de los días que duró su flujo menstrual, mediante una tarjeta para autoevaluación de sus síntomas, en la cual hicieron su registro tres veces al día, calificándose de acuerdo al procedimiento antes descrito y registrando adicionalmente los posibles cambios en la cantidad del sangrado y la duración de la menstruación. Al final del tercer ciclo tratado se registraron la opinión del médico y de las pacientes sobre el fármaco empleado. Asimismo se registraron los efectos secundarios que se manifestaron en forma espontánea, solicitando a la paciente una breve descripción de la intensidad de los mismos, y el médico valoró su posible relación con el tratamiento instituido. Igualmente la tolerancia para-clínica fué evaluada mediante análisis de laboratorio rutinarios que incluyeron biometría hemática, química sanguínea,

pruebas de función hepática y examen general de orina; realizados al inicio y al final del período de estudio de cada paciente.

La evaluación final de cada paciente fué conjunta a las de su mismo grupo, para compararla con los resultados de los otros grupos del estudio. Por medio de computadora se realizaron pruebas de chi cuadrada, T de Student y Wilcoxon, para definir estadísticamente similitud y diferencias entre los fármacos empleados en ésta investigación.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Es importante señalar que todas las pacientes que ingresaron al estudio eran portadoras de dismenorrea primaria intensa, la cual llegaba a incapacitarlas por lo menos un día en sus actividades normales.

Posteriormente al análisis estadístico practicado a los datos obtenidos de las 60 pacientes (20 con nimesulide, 20 con fentiazac y 20 con ácido mefenámico) se observó que el signo de dolor presente en éste tipo de dismenorrea, disminuye en forma estadísticamente significativa al administrar nimesulide, desde el primer día de tratamiento y lo mismo sucede con las pacientes tratadas con fentiazac; ambos fármacos en los tres ciclos menstruales y en las tres mediciones del día. En el caso de las pacientes tratadas con ácido mefenámico, la desaparición del dolor se presentó hasta el segundo día de la menstruación, lo cual se observó en los tres ciclos y en las evaluaciones de mañana, tarde y noche. Los cambios en la evolución del dolor durante cada tratamiento, representados en promedio unificando los tres ciclos menstruales y producidos en forma individual por cada fármaco de estudio, se presenta en la tabla No. 2 a 4.

Empleando cifras análogas a las referidas previamente, cuando se realizó la comparación entre los grupos se

NIMESULIDE EN EL TRATAMIENTO DE LA DISMENORREA
 PRIMARIA EVALUACION CLINICA COMPARATIVA
 AL ACIDO MEFENAMICO Y AL FENTIAZAC

TABLA No. 2

CAMBIOS EN LA EVOLUCION DEL DOLOR MENSTRUAL DURANTE EL
 TRATAMIENTO CON NIMESULIDE A 20 PACIENTES DURANTE 5
 DIAS EN 3 CICLOS CONSECUTIVOS UNIFICACION DE VALORES

V A R I A B L E S	DIA 0	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4
SUMATORIA DE VALORES AL CUADRADO	3200	2030	902	432	129
SUMA DE VALORES	436	342	226	144	63
NUMERO DE EVENTOS	60	60	60	60	60
PROMEDIO ARITMETICO	7.26	5.27	3.76	2.40	1.05
PORCENTAJE DE REMISION	--	33	52	72	89
DESVIACION ESTANDAR DE LA POBLAC.	0.72	1.15	0.91	1.20	1.02
DESVIACION ESTANDAR DE LA MUESTRA	0.73	1.16	0.92	1.21	1.03

(n representa el valor de 20 pacientes evaluadas en tres ocasiones
 x representa el promedio de intensidad del dolor reportado en cada
 día del tratamiento, reforido en escala del 0 al 10).

H. G. "DR. DARIO FERNANDEZ"
 I S S S T E
 1988

CLR/LJRE.

NIMESULIDE EN EL TRATAMIENTO DE LA DISMENORREA
 PRIMARIA EVALUACION CLINICA COMPARATIVA
 AL ACIDO MEFENAMICO Y AL FENTIAZAC

TABLA No. 3

CAMBIOS EN LA EVOLUCION DEL DOLOR MENSTRUAL DURANTE EL
 TRATAMIENTO CON FENTIAZAC A 20 PACIENTES DURANTE 5 DIAS
 EN 3 CICLOS CONSECUTIVOS UNIFICACION DE VALORES.

V A R I A B L E S	DIA 0	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4
SUMATORIA DE VALORES AL CUADRADO	3217	2080	1057	525	174
SUMA DE VALORES	437	348	245	165	78
NUMERO DE EVENTOS	60	60	60	60	60
PROMEDIO ARITMETICO	7.28	5.8	4.08	2.75	1.3
PORCENTAJE DE REMISION	--	19	40	58	79
DESVIACION ESTANDAR DE LA POBLAC.	0.75	1.01	0.97	1.08	1.1
DESVIACION ESTANDAR DE LA MUESTRA	0.76	1.02	0.97	1.09	1.1

(n representa el valor de 20 pacientes evaluadas en tres ocasiones
 x representa el promedio de intensidad del dolor reportado en cada
 día del tratamiento, referido en escala del 0 al 10).

H. G. "DR. DARIO FERNANDEZ"
 I S S S T E
 1988

CLR/LJRE.

NIMESULIDE EN EL TRATAMIENTO DE LA DISMENORREA
 PRIMARIA EVALUACION CLINICA COMPARATIVA
 AL ACIDO MEFENAMICO Y AL FENTIAZAC

TABLA No. 4

CAMBIOS EN LA EVOLUCION DEL DOLOR MENSTRUAL DURANTE EL TRATAMIENTO
 CON ACIDO MEFENAMICO A 20 PACIENTES DURANTE 5 DIAS EN TRES CICLOS
 CONSECUTIVOS UNIFICACION DE VALORES

V A R I A B L E S	DIA 0	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4
SUMATORIA DE VALORES AL CUADRADO	3114	2814	2040	1281	339
SUMA DE VALORES	426	408	342	273	123
NUMERO DE EVENTOS	60	60	60	60	60
PROMEDIO ARITMETICO	7.1	6.8	5.7	4.55	2.05
PORCENTAJE DE REMISION	--	4	20	36	71
DESVIACION ESTANDAR DE LA POBLAC.	1.22	0.81	1.22	0.80	1.2
DESVIACION ESTANDAR DE LA MUESTRA	1.23	0.81	1.23	0.81	1.21

(n representa el valor de 20 pacientes evaluadas en tres ocasiones
 x representa el promedio de intensidad del dolor reportado en cada
 día del tratamiento, referido en escala del 0 al 10)

H. G. "DR. DARIO FERNANDEZ"
 I S S S T E
 1988

CLR/LJRC.

encuentran diferencias significativas en la evolución del dolor entre nimesulide y fentiazac en los días 2,3 y 4 del flujo menstrual, siendo más favorable la disminución del dolor producida por el nimesulide en los días 2 y 4 ($p < 0.01$ a $p < 0.05$) y para el fentiazac en el día 3 del flujo menstrual ($p < 0.01$ a $p < 0.001$) (ver Tabla No. 5).

Al comparar nimesulide con el ácido mefenámico, - las diferencias en la disminución del dolor son mayores en favor del primero, lo que se observa desde el primer día de tratamiento tanto en las tres medicaciones del día como en los tres ciclos ($p < 0.001$ en los días 2,3 y 4 del flujo menstrual y $p > 0.60$ a $p < 0.01$ en los días 1 y 2 respectivamente) (ver tabla No. 6).

En comparación del fentiazac con el ácido mefenámico sobre el mismo parámetro de dolor, se encuentran las mismas diferencias que con nimesulide, pero con menor significancia en los días 0, 1 y 4 del tratamiento (ver tabla -- No. 7).

Los cambios producidos por cada fármaco en forma individual y comparativa, se presentan en la figura No. 1.

Los síntomas accesorios de la dismenorrea que más frecuentemente se observaron fueron náuseas, mareos, y cefalea en el 90 % de los casos y asociados a otros síntomas menores en el 40 %. Durante el tratamiento con los fármacos -

NIMESULIDE EN EL TRATAMIENTO DE LA DISMENORREA
 PRIMARIA EVALUACION CLINICA COMPARATIVA
 AL ACIDO MEFENAMICO Y AL FENTIAZAC
 CAMBIOS PRODUCIDOS EN FORMA INDIVIDUAL Y COMPARATIVA UNIF. VALORES OBTENIDOS

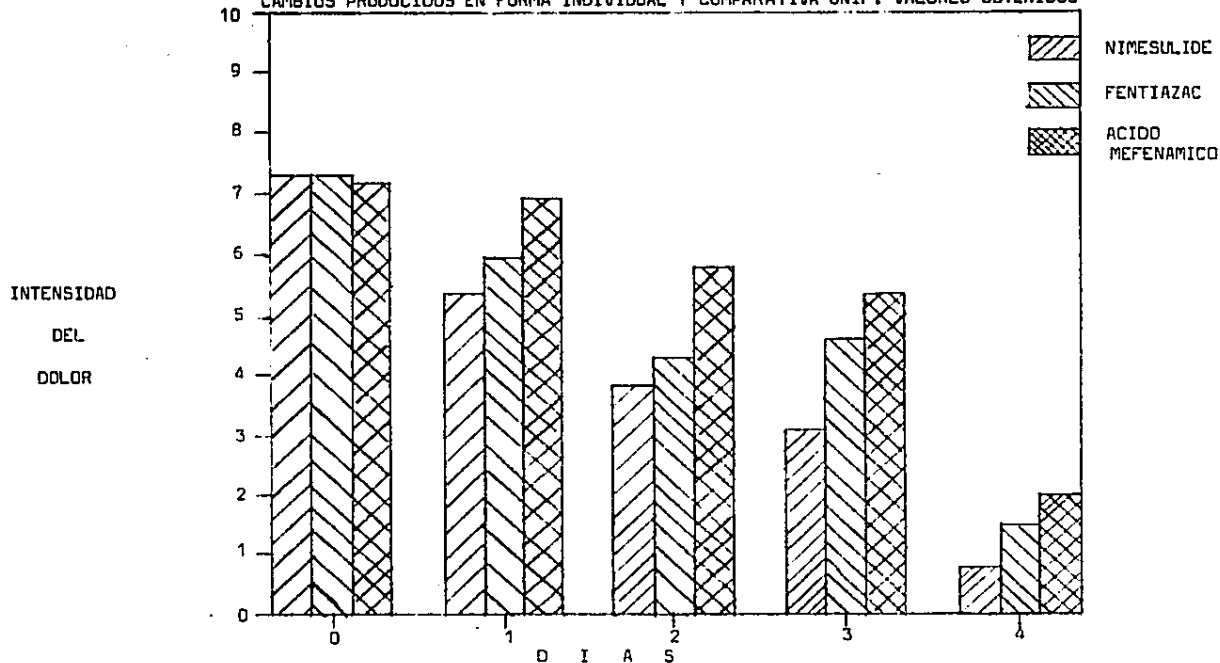


FIGURA No. 1

H. G. "DR. DARIO FERNANDEZ"
 I S S S T E
 1988

CLR/LJRE.

NIMESULIDE EN EL TRATAMIENTO DE LA DISMENORREA
 PRIMARIA EVALUACION CLINICA COMPARATIVA
 AL ACIDO MEFENAMICO Y AL FENTIAZAC

TABLA No. 5

COMPARACION DE LA EVOLUCION DEL DOLOR ENTRE LOS GRUPOS TRATADOS
 CON NIMESULIDE Y FENTIAZAC. VALORES UNIFICADOS DE LOS TRES
 CICLOS

VARIABLE	DIA 0	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4
	P	P	P	P	P
MAÑANA Vs. MAÑANA	MAYOR de 0.80	MAYOR de 0.30	MENOR de 0.01	MENOR de 0.01	MENOR de 0.2
TARDE Vs. TARDE	MAYOR de 0.80	MAYOR de 0.30	MENOR de 0.001	MENOR de 0.01	MENOR de 0.05
NOCHE Vs. NOCHE	MAYOR de 0.80	MAYOR de 0.30	MENOR de 0.01	MENOR de 0.01	MENOR de 0.05

H. G. "DR. DARIO FERNANDEZ"
 I S S T E
 1988

CLR/LJRE.

NIMESULIDE EN EL TRATAMIENTO DE LA DISMENORREA
 PRIMARIA EVALUACION CLINICA COMPARATIVA
 AL ACIDO MEFENAMICO Y AL FENTIAZAC

TABLA No. 6

COMPARACION DE LA EVOLUCION DEL DOLOR ENTRE LOS GRUPOS TRATADOS
 CON NIMESULIDE Y ACIDO MEFENAMICO. VALORES UNIFICADOS DE LOS
 TRES CICLOS TRATADOS

VARIABLE	DIA 0	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4
	p	p	p	p	p
MAÑANA Vs. MAÑANA	MAYOR de 0.60	MENOR de 0.01	MENOR de 0.001	MENOR de 0.001	MENOR de 0.001
TARDE Vs. TARDE	MAYOR de 0.60	MENOR de 0.01	MENOR de 0.001	MENOR de 0.001	MENOR de 0.001
NOCHE Vs. NOCHE	MAYOR de 0.60	MENOR de 0.01	MENOR de 0.001	MENOR de 0.001	MENOR de 0.001

H. G. "DR. DARIO FERNANDEZ"
 I S S T E
 1988

CLR/LJRE.

NIMESULIDE EN EL TRATAMIENTO DE LA DISMENORREA
 PRIMARIA EVALUACION CLINICA COMPARATIVA
 AL ACIDO MEFENAMICO Y AL FENTIAZAC

TABLA No. 6

COMPARACION DE LA EVOLUCION DEL DOLOR ENTRE LOS GRUPOS TRATADOS
 CON NIMESULIDE Y ACIDO MEFENAMICO. VALORES UNIFICADOS DE LOS
 TRES CICLOS TRATADOS

VARIABLE	DIA 0	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4
	P	P	P	P	P
MAÑANA Vs. MAÑANA	MAYOR de 0.60	MENOR de 0.01	MENOR de 0.001	MENOR de 0.001	MENOR de 0.001
TARDE Vs. TARDE	MAYOR de 0.60	MENOR de 0.01	MENOR de 0.001	MENOR de 0.001	MENOR de 0.001
NOCHE Vs. NOCHE	MAYOR de 0.60	MENOR de 0.01	MENOR de 0.001	MENOR de 0.001	MENOR de 0.001

H. G. "DR. DARIO FERNANDEZ"
 I S S S T E
 1988

CLR/LJRE.

NIMESULIDE EN EL TRATAMIENTO DE LA DISMENORREA
 PRIMARIA EVALUACION CLINICA COMPARATIVA
 AL ACIDO MEFENAMICO Y AL FENTIAZAC

TABLA No. 7

COMPARACION DE LA EVOLUCION DEL DOLOR ENTRE LOS GRUPOS TRATADOS
 CON FENTIAZAC Y ACIDO MEFENAMICO. VALORES UNIFICADOS DE LOS
 TRES CICLOS TRATADOS

VARIABLE	DIA 0	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4
	P	P	P	P	P
MAÑANA Vs. MAÑANA	MAYOR de 0.50	MENOR de 0.01	MENOR de 0.001	MENOR de 0.001	MAYOR de 0.10
TARDE Vs. TARDE	MAYOR de 0.50	MENOR de 0.01	MENOR de 0.001	MENOR de 0.001	MAYOR de 0.10
NOCHE Vs. NOCHE	MAYOR de 0.50	MENOR de 0.01	MENOR de 0.001	MENOR de 0.001	MAYOR de 0.10

H. G. "DR. DARIO FERNANDEZ"
 I S S T E
 1988

CLR/LJRE.

estudiados y de acuerdo al historial de las pacientes, éstos se vieron disminuidos de manera importante en intensidad y frecuencia aunque no hubo diferencia significativa entre -- los distintos antiinflamatorios empleados, en la mejoría de éstas molestias. El registro de éstos datos se encuentra - en la figura No. 2. Así mismo, las ausencias laborales o - días de incapacidad, se vieron disminuidas en el 95 % de -- las pacientes tratadas con nimesulide y fentiazac y en el - 60 % de las pacientes tratadas con ácido mafenámico.

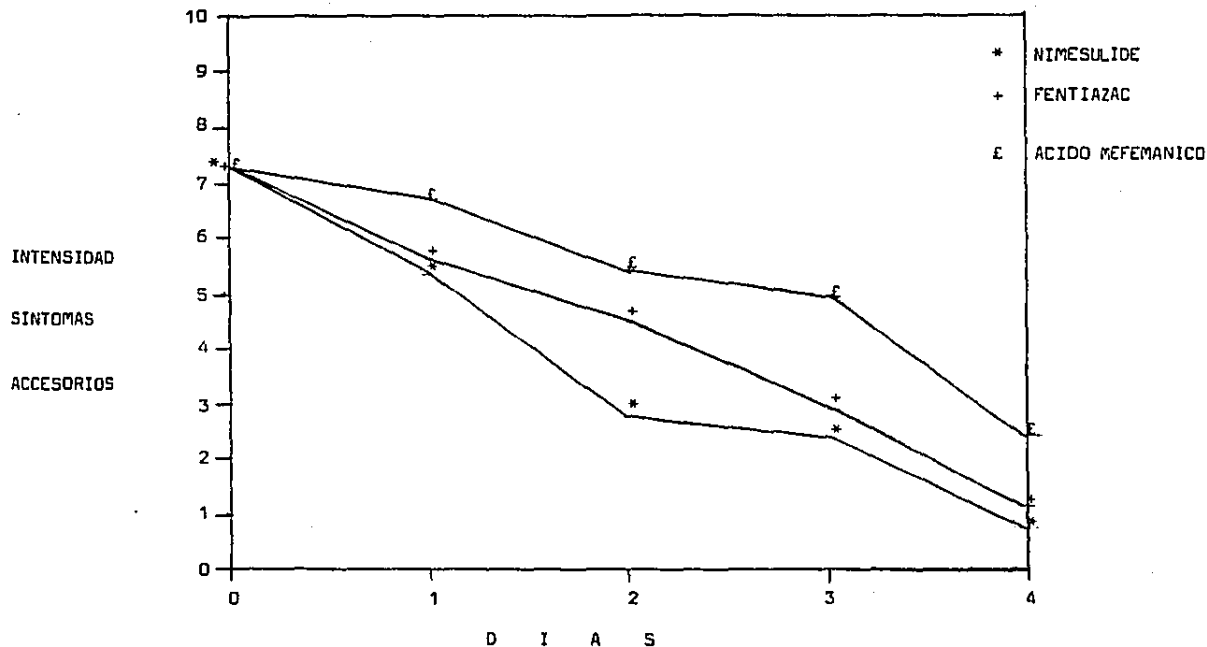
Otro dato referido por las pacientes fué la dismi nución subjetiva en la cantidad y duración del sangrado -- menstrual. Esta observación no fue cuantificada objetiva-- mente debido a que no fué el objetivo principal de ésta in-- vestigación.

Los efectos secundarios observados durante el cur so del tratamiento se presentan en la tabla No. 8.

La irritación gástrica fué el síntoma común a los tres fármacos, la cual fué de leve intensidad sin necesidad de suspender ningún tratamiento. No hubo alteración en los parámetros de laboratorio empleados para vigilar la toleran-- cia subclínica.

La opinión final del médico y las pacientes sobre el tratamiento instituido fueron concordantes entre ambos -

NIMESULIDE EN EL TRATAMIENTO DE LA DISMENORREA
 PRIMARIA EVALUACION CLINICA COMPARATIVA
 AL ACIDO MEFENAMICO Y AL FENTIAZAC
 REMISION DE SINTOMAS ACCESORIOS



H. G. "DR. DARIO FERNANDEZ"
 I S S S T E
 1988.

FIGURA No. 2

NIMESULIDE EN EL TRATAMIENTO DE LA DISMENORREA
 PRIMARIA EVALUACION CLINICA COMPARATIVA
 AL ACIDO MEFENAMICO Y AL FENTIAZAC

TABLA No. 8

PRINCIPALES EFECTOS SECUNDARIOS Y No. DE VECES EN QUE FUE REFERIDO CADA -
 EFECTO/DIA, TOMANDO EN CONSIDERACION 300 DIAS DE EVALUACION Y TRATAMIENTO
 EN CADA GRUPO DE PACIENTES

EFECTO SECUNDARIO	NIMESULIDE			FENTIAZAC			Ac. MEFENAMICO		
	n	%*	%**	n	%*	%**	n	%*	%**
IRRITACION GASTRICA	3	15	1	5	25	1.66	6	30	2
CEFALEA	3	15	1	2	10	0.66	2	10	0.66
NAUSEAS	1	5	0.33	1	5	0.33	3	15	1
DIARREA	1	5	0.33	-	-	-	-	-	-
INSOMNIO	-	-	-	-	-	-	1	5	0.33
T O T A L	8	40	2.66	8	40	2.65	12	60	3.99

n = número de veces de referencia

%* = porcentaje individual

%** = porcentaje del grupo

H.G. "DR. DARIO FERNANDEZ"

I S S T E

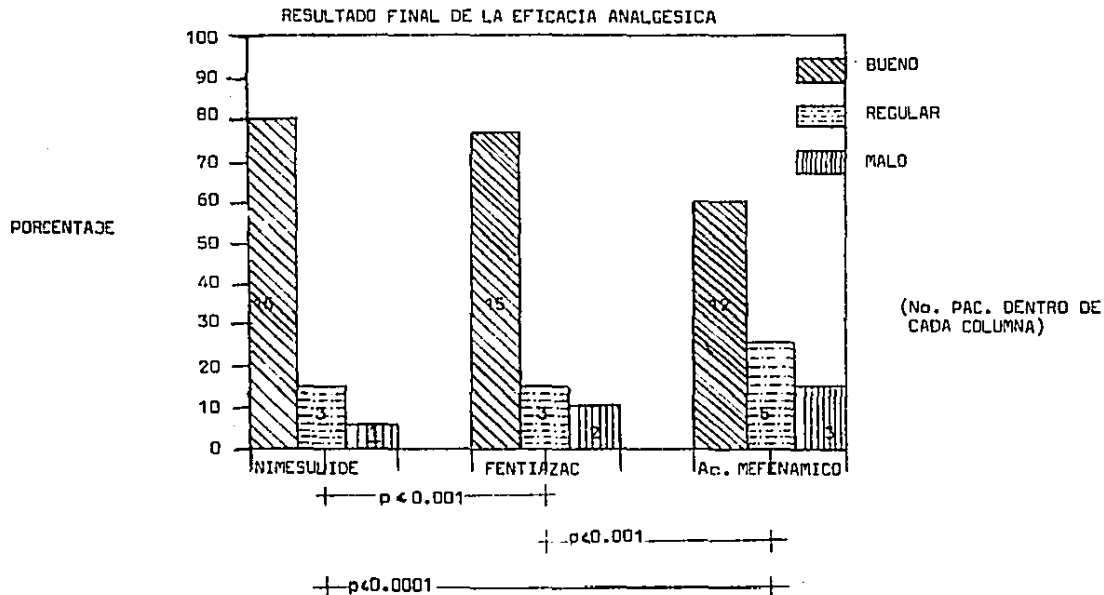
1988

CLR/LJRE.

al igual que con los resultados estadísticos sobre la evolu
ción de la dismenorrea. Los resultados se presentan en la
figura No. 3, los cuales indican una suma de resultados bug
nos y regulares en el 95 % de los casos para el nimesulide,
en el 90 % para el fentiazac y en el 85 % para el ácido me-
fenámico, concluyéndose que el nimesulide es un medicamento
útil en el control de la dismenorrea primaria, con ligera -
ventaja estadística sobre el fentiazac y claramente con ma-
yor ventaja estadística sobre el ácido mefenámico en cuanto
a eficacia, resultando su tolerancia similar a la observada
con los dos fármacos empleados como comparación.

NIMESULIDE EN EL TRATAMIENTO DE LA DISMENORREA
 PRIMARIA EVALUACION CLINICA COMPARATIVA
 AL ACIDO MEFENAMICO Y AL FENTIAZAC

FIGURA No. 3



C O M E N T A R I O S

La administración de antiinflamatorios no esteroi-
des en el cuadro sindrómico de la dismenorrea primaria ha
venido a confirmar distintas hipótesis sobre la interven-
ción de las diversas prostaglandinas como agentes causales-
y reguladores del síndrome premenstrual y la dismenorrea -
primaria misma.

La eficacia demostrada por dichos agentes en el -
presente estudio clínico, muestra por un lado la acción lo-
cal sobre el útero no gravido en relación al proceso fisio-
lógico de la menstruación, que es independiente del hormo-
nal, y por otro lado, su intervención en los síntomas acce-
sorios de la dismenorrea primaria, los cuales fueron aboli-
dos de manera importante en éste estudio clínico. Así mis-
mo la disminución de la cantidad y duración del flujo mens-
trual que se observó en la mayoría de los pacientes podrí-
a traducir el efecto del sistema de las prostaglandinas sobre
el tejido vascular del miometrio y endometrio, así como la
disminución de la presión intrauterina reportada previamen-
te para nimesulida coincidente con la reducción del dolor,-
efecto que posiblemente es mediado por la inhibición de la
síntesis de prostaglandinas, y que clínicamente produce una
mejoría estadísticamente significativa en mujeres con disme-
norrea primaria.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Botella Lluís: *Endocrinología de la Mujer*. Editorial Científico-Médica. Sexta Edición.
- 2.- M. Yusoff Dawood, M.D.: *Oysoenorrha The Journal of Reproductive Medicine*. Vol. 30 Num. 3 March 1985.
- 3.- Ronal C. Strickler, M.D.: *Hipótesis de la etiología Endocrina -- del síndrome premenstrual*. *Clinicas Ginecológicas de Norteamérica*, 1977, num. 2
- 4.- Miranda Gómez Martín: *Fundamentos de Ginecología y Padocimientos de la Mama*: Editorial Méndez Carvantes. Segunda Edición. pp 127-129.
- 5.- *Procedimientos en Ginecología: Hospital Gineco-Obstetricia*. No. 4 I M S S. pag. 69, 1984.
- 6.- J. Gonzalez Merlo: *Ginecología*; Salvat. pp 171-178
- 7.- Novak Edmund.: *Tratado de Ginecología*; Editorial Interamericana. pp 698-706.
- 8.- Benson Ralph C.: *Diagnóstico y Tratamientos GinecoObstetricos*; - Editorial Manual Moderno. p 134.
- 9.- Altchek Albert: *Dismenorrea en la paciente joven*. *Mundo Médico*. - Marzo 1984.
- 10.- Seiler Jeffrey: *Dismenorrea en adolescentes*. *Mundo Médico*. Octubre 1983.
- 11.- William Richard: *Obstetricia*. Salvat. 1987.
- 12.- Chiesaja y Peterson AC: *El ABC de las prostaglandinas*. Toray 1983
- 13.- Andersen N. H.: *Biological Aspects of Prostaglandins*. *Arch. Inter.*
- 14.- Goodman y Gilman. *Bases Farmacológicas de la terapautica*. Editorial panamericana. 1981.
- 15.- Pitt B. *Prostaglandin Inhibitors*. *In Iachemic. Ann. Int. Med.* Vol 99. pp 83-92. 1983.
- 16.- Ulmsten. *Calcium Blockade as a Rapid Pharmacological Test to evaluate Primary Dysmenorrhau*. *Ginecol. Obstet. Invest.* 20: pp 78-83 1985.

- 17.- Vigdahl R. L. Tukey R. H. Mechanism of Action of two Novel anti-Inflammatory drugs: Diflunodone and Nimesulide. *Brochom Pharmacol.* 26 (4) 307, 1977
- 18.- Swingle K.F. Nodreg 4 nitro phenoxymethane Sulfonalinide: a chemical novel anti-inflammatory drugs. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 221, 132, 1976
- 19.- Melvio C., Borellini P, Milvio E. Tolerability of Nimesulide. - Long Term Clinical Trial. *Arch. Med. Int.* 35, 2,- 127, 1983.
- 20.- Swingle K. F., Moore G.G.: Pre-clinical pharmacological studies - with Nimesulide. *Drug Exptl. Clin. Res.* 10 (8/9), 587, 1984.
- 21.- Moggian G. Pellogrini E., Tamburini E.: Un nuovo trattamento farmacologico della dismenorrea essenziale. *Clin Ter* 117, 6, 481, 1986.
- 22.- Pulkkinen M.D.: The effect of Nimesulide on the intrauterine Pressure and menstrual discomfort of dysmenorrheic women. *1st World Conference on Inflammation, Venice, April 1984.*
- 23.- Gianella, C. Schmid, J. Treatment of dysmenorrhea by rectal administration of two new non steroidal antiinflammatory drugs: Nimesulide and Naproxen sodium. *Gynecology Vol.* 237, 13, 14,41., 1985.
- 24.- Pulkkinen M. D.: Alterations in Intrauterine Pressure, Menstrual-Fluid Prostaglandin PGF levels, and pain in dysmenorrheic women treated with Nimesulide. *J. Clin.-Pharmacol* 27; 65-69
- 25.- Owen P. R. Prostaglandin synthetase inhibitors in the treatment-of primary dysmenorrhea. *Am J. Obstet. Gynecol.* - January 1 1984.

* * * * *