

## Estudio primario

Medwave 2016 Oct;16(9):6587 doi: 10.5867/medwave.2016.09.6587

# Naproxeno, paracetamol y pamabrom versus paracetamol, pirilamina y pamabrom en dismenorrea primaria: estudio aleatorizado, doble ciego

Naproxen, paracetamol and pamabrom versus paracetamol, pyriline and pamabrom in primary dysmenorrhea: a randomized, double-blind clinical trial

**Autores:** Mario I. Ortiz[1], Gabriela Murguía-Cánovas[2], Laura C. Vargas-López[1], Rodolfo Silva[3], Mario González-de la Parra[4]

### Filiación:

[1] Área Académica de Medicina del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca, Hidalgo, México

[2] Universidad del Fútbol y Ciencias del Deporte, San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo, México

[3] Laboratorios Liomont S.A. de C.V. Ciudad de México, México

[4] Biokinetics, S.A. de C.V., Ciudad de México, México

**E-mail:** [mario\\_i\\_ortiz@hotmail.com](mailto:mario_i_ortiz@hotmail.com)

**Citación:** Ortiz M, Murguía-Cánovas G, Vargas-López LC, Silva R, González-de la Parra M. Naproxen, paracetamol and pamabrom versus paracetamol, pyriline and pamabrom in primary dysmenorrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *Medwave* 2016 Oct;16(9):6587 doi: 10.5867/medwave.2016.09.6587

**Fecha de envío:** 15/5/2016

**Fecha de aceptación:** 12/9/2016

**Fecha de publicación:** 24/10/2016

**Origen:** no solicitado

**Tipo de revisión:** con revisión por tres pares revisores externos, a doble ciego

**Palabras clave:** naproxen, paracetamol, pamabrom, primary dysmenorrhea, pyriline

## Resumen

### INTRODUCCIÓN

La dismenorrea primaria es causada por la descarga de las prostaglandinas en el tejido uterino. Por lo tanto, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos son la terapia inicial para la dismenorrea. El tratamiento para la dismenorrea puede incluir la administración de monoterapia o la combinación de fármacos. Sin embargo, la evidencia clínica científica sobre la eficacia de los medicamentos con dos o tres fármacos combinados es escasa o ausente.

### OBJETIVO

Evaluar y comparar la eficacia y seguridad de dos combinaciones, en dosis fija y oral para el alivio de los síntomas de la dismenorrea primaria en mujeres mexicanas. Basados en la fisiopatología de la dismenorrea primaria, se utilizó una combinación comercializada en México de paracetamol, pirilamina y pamabrom. El comparador seleccionado fue un medicamento que contiene naproxeno sódico, paracetamol y pamabrom.

### MÉTODOS

Se realizó un estudio en un solo centro, a doble ciego, experimental, paralelo y aleatorizado. Las pacientes con dismenorrea primaria que se incluyeron fueron mayores de 17 años de edad y con una intensidad del dolor mayor a 45 milímetros en una escala visual analógica. Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir tabletas con naproxeno sódico, paracetamol y pamabrom o tabletas con paracetamol, pirilamina y pamabrom para un ciclo menstrual. Se evaluó la intensidad de la

sintomatología y el dolor de las pacientes a lo largo de un período menstrual. Se utilizó análisis estadístico descriptivo e inferencial.

## **RESULTADOS**

Se incluyó una población con intención de tratar de 91 mujeres, con una edad media de  $21,3 \pm 3,2$  años la cual recibió tabletas de paracetamol, pirilamina y pamabrom. Otras 98 participantes, con una edad media de  $21,0 \pm 3,2$  años, recibieron tabletas de naproxeno sódico, paracetamol y pamabrom. Las evaluaciones de dolor de las participantes con la escala visual analógica durante el ciclo menstrual demostraron una reducción significativa en ambos grupos de tratamiento ( $p < 0,05$ ). No hubo diferencia significativa en la eficacia entre los dos grupos ( $p > 0,05$ ).

## **CONCLUSIONES**

Los resultados mostraron que ambas combinaciones de fármacos no fueron diferentes en reducir el dolor dismenorreico. Del mismo modo, ambos tratamientos fueron bien tolerados. Por lo tanto, ambos tratamientos se pueden utilizar para el tratamiento de la dismenorrea primaria.

## **Abstract**

### **INTRODUCTION**

Dysmenorrhea is caused by the discharge of prostaglandins into the uterine tissue; therefore, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the established initial therapy for dysmenorrhea. Dysmenorrhea therapy may include the administration of drug monotherapy or combination therapy. However, clinical scientific evidence on the efficacy of medications with two or three drugs combined is scarce or nonexistent.

### **OBJECTIVE**

To evaluate and compare the efficacy and safety of two oral fixed-dose combinations for the relief of the symptoms of primary dysmenorrhea among Mexican women. One of the combinations is widely used in Mexico (paracetamol, pyrilamine and pamabrom) and the selected comparison was a medication with naproxen sodium, paracetamol and pamabrom based on the pathophysiology of primary dysmenorrhea.

### **METHODS**

This was a single-centre, double blind, experimental, parallel group, randomized trial. Female patients with primary dysmenorrhea, older than 17 years and with pain intensity greater than 45 mm on a visual analogue scale, were included. The patients were then randomized to receive tablets with naproxen sodium, paracetamol and pamabrom or tablets with paracetamol, pyrilamine and pamabrom for one menstrual cycle. Patient evaluations of symptomatology and pain intensity were recorded throughout one menstrual period. Descriptive and inferential statistical analyses were utilized.

### **RESULTS**

An intention-to-treat population of 91 women, with a mean age of  $21.3 \pm 3.2$  years, received paracetamol, pyrilamine and pamabrom tablets, and 98 participants, with a mean age of  $21.0 \pm 3.2$  years, received naproxen sodium, paracetamol and pamabrom tablets. The participants' assessments of pain on the Visual Analogue Scale during the menstrual cycle demonstrated a significant reduction in both treatment groups ( $p < 0.05$ ). There is no significant difference in efficacy between both groups ( $p > 0.05$ ).

### **CONCLUSIONS**

The results showed that both drug combinations were not different in reducing dysmenorrheic pain. Likewise, both treatments were well tolerated. Therefore, both treatments may be used for the treatment of primary dysmenorrhea.

## Introducción

La dismenorrea primaria es el dolor pélvico crónico, cíclico asociado con la menstruación y puede estar asociado con náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, fatiga, dolor de espalda y mareos. La prevalencia de la dismenorrea varía de 20 a 90% [1],[2],[3]. Se sugiere que la dismenorrea primaria es causada por la liberación excesiva de prostaglandinas en el tejido uterino [3],[4],[5]. Las prostaglandinas son productos derivados del metabolismo del ácido araquidónico por la enzima ciclo-oxigenasa [5]. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos son un grupo de fármacos, químicamente diferentes, que tienen como acción común la inhibición de la enzima ciclo-oxigenasa causando una disminución en la síntesis de prostaglandinas [5]. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos tienen efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. Un metanálisis reciente demostró que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos son más efectivos que el placebo en disminuir el dolor en mujeres con dismenorrea primaria [5]. Por lo tanto, fármacos como naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno entre otros, son el tratamiento inicial establecido para la dismenorrea primaria [1],[2],[3],[4],[5].

Entre otras opciones terapéuticas farmacológicas para el tratamiento del dolor en mujeres con dismenorrea primaria, se encuentran los anticonceptivos orales y el analgésico antipirético paracetamol, entre otros fármacos [1],[2],[3],[4]. No obstante, su efectividad para aliviar el dolor en pacientes con dismenorrea primaria es controversial [3],[6],[7],[8]. Algunas investigaciones demostraron la capacidad del paracetamol para disminuir la producción de prostaglandina F<sub>2α</sub> en el fluido menstrual y los síntomas en mujeres con dismenorrea primaria [7],[8]. Sin embargo, estudios de metanálisis demostraron que el paracetamol fue menos efectivo que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos e igual de efectivo que el placebo en aliviar el dolor en pacientes con dismenorrea primaria [3],[5].

Aunque los fármacos antiinflamatorios no esteroideos son la mejor opción farmacológica para aliviar el dolor en pacientes con dismenorrea primaria; hay evidencias que demuestran que estos fármacos administrados en monoterapia pueden conducir al fracaso terapéutico o a un efecto analgésico débil [1],[2],[3],[5]. Además, en diversos estudios clínicos con pacientes con dismenorrea primaria se encontró que los antiinflamatorios no esteroideos presentan mayor número de reacciones adversas gastrointestinales y neurológicas comparados con placebo [3],[5]. Por lo tanto, otra opción terapéutica para la dismenorrea primaria es la administración de un medicamento que contenga dos o tres diferentes fármacos, que tengan diversos mecanismos de acción, pero que sean complementarios [9],[10]. Lo que se espera de este tipo de combinaciones, es que causen un mejor alivio del dolor a dosis menores (sinergismo) y con menores reacciones adversas. Por ejemplo, nuestro grupo demostró que los medicamentos Syncol® (una combinación de paracetamol –analgésico-, pamabrom –diurético- y pirilamina –antihistamínico H<sub>1</sub>-) y Buscapina Compositum®

(una combinación de metamizol, analgésico antiinflamatorio no esteroideo, más butilhioscina –antimuscarínico-) [1],[2], fueron los medicamentos más comúnmente prescritos por los médicos y usados como automedicación para tratar el dolor en estudiantes mexicanas con dismenorrea primaria.

Es importante tener en cuenta que la evidencia científica clínica sobre la eficacia de medicamentos con dos o tres fármacos combinados (por ejemplo, el paracetamol con naproxeno sódico) es escasa o está ausente [1],[2],[6]. Por lo tanto, es necesaria la realización de estudios bien diseñados para evaluar la eficacia de los medicamentos que contienen una combinación de varios fármacos y que se usan comúnmente en el tratamiento de la dismenorrea primaria en algunos países.

En este sentido, el objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de dos medicamentos con diferentes combinaciones de fármacos: naproxeno sódico más paracetamol, más pamabrom (medicamento de prueba) y paracetamol más pirilamina, más pamabrom (medicamento de referencia); en la dismenorrea primaria en mujeres mexicanas. En particular, se busca demostrar la no inferioridad del medicamento de prueba con respecto al medicamento de referencia.

## Métodos

### Participantes

De acuerdo a la legislación sanitaria de México, en primer lugar el protocolo de estudio fue evaluado y aprobado por un comité de ética local (Universidad del Fútbol y Ciencias del Deporte, Hidalgo, México). Después de esto, el mismo protocolo de estudio fue sometido a evaluación y autorización por comités de ética e investigación independientes, pertenecientes a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios de México. El estudio fue llevado a cabo en conformidad con la Declaración de Helsinki.

La selección se realizó en estudiantes de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México. Los criterios de inclusión fueron: aceptar participar en la investigación de manera voluntaria, firma del consentimiento informado, edad mayor de 17 años, salud satisfactoria, prueba de embarazo negativa, dismenorrea primaria diagnosticada por un médico que también obtuvo una historia clínica y realizó un examen físico. Las mujeres tuvieron el antecedente de haber presentado dismenorrea primaria en los cuatro meses anteriores, con una intensidad del dolor superior a 45 milímetros en una escala visual analógica.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con dismenorrea secundaria a patología orgánica, enfermedades degenerativas crónicas, uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos o anticonceptivos orales en los tres meses anteriores al estudio, pacientes con úlcera péptica activa o cualquier enfermedad gastrointestinal asociada con la pérdida de sangre clínicamente significativa dentro de los últimos dos años.

## Diseño del estudio

Se realizó un estudio en un solo centro, a doble ciego, prospectivo, experimental, paralelo y aleatorizado.

## Asignación al azar y el cegamiento

Se construyó una base de datos con los nombres de las participantes en hojas de cálculo de Microsoft Excel 2010. El total de participantes fueron numeradas del uno al 200. De acuerdo al diseño establecido del estudio, se definió formar dos grupos de participantes (un grupo "A" para naproxeno sódico, paracetamol y pamabrom de 100 participantes y otro grupo "B" para paracetamol, pirlamina y pamabrom de 100 participantes). Se realizó un esquema de números aleatorios o de aleatorización generado por Microsoft Excel y cada participante fue asignada al azar a recibir su respectivo tratamiento, ya sea "A" o "B". La aleatorización y asignación fue encubierta a los evaluadores estadísticos y clínicos. Los dos medicamentos (naproxeno sódico, paracetamol y pamabrom o paracetamol, pirlamina y pamabrom), fueron acondicionados en frascos y con etiquetas de "A" (100 frascos) o "B" (100 frascos). Los códigos de identificación de los medicamentos fueron encubiertos igualmente a los evaluadores estadísticos y clínicos. La apertura de los códigos de identificación se realizó una vez finalizada la captura y verificación de todos los datos provenientes de los formularios de reporte de caso y diarios de las pacientes.

## Fase de intervención farmacológica

Una vez que se incluyeron las participantes, se utilizó una lista de verificación para recoger los datos demográficos, historia menstrual, más los antecedentes médicos y reproductivos. Las participantes se dividieron en dos grupos. Uno que recibió tabletas por vía oral con una combinación de naproxeno sódico (220 miligramos), paracetamol (300 miligramos) y pamabrom (25 miligramos). Este es el grupo naproxeno sódico, paracetamol y pamabrom, que recibió Analgen FEM® (de Laboratorios Liomont, SA de CV, Distrito Federal, México), tres veces al día durante un ciclo menstrual. El otro grupo recibió tabletas por vía oral con una combinación de paracetamol (500 miligramos), pamabrom (25 miligramos) y pirlamina (15 miligramos). Este fue el grupo paracetamol, pirlamina y pamabrom, que ingirió Syncol® (de Laboratorios Sanfer, SA de CV, Estado de México, México) tres veces al día durante un ciclo menstrual. Los medicamentos del estudio fueron debidamente acondicionados. Los medicamentos se entregaron en frascos de polietileno blanco opaco, rotulados con letra "A" o "B", suficientes para tres días de tratamiento (nueve tabletas idénticas por frasco por cada uno de los medicamentos; iniciando los tratamientos 24 horas antes de iniciar la menstruación y hasta 48 horas después de haber iniciado la menstruación). Durante la evaluación final, las participantes regresaron sus respectivos frascos de medicamentos vacíos.

## Medidas de eficacia primaria

La medida principal de eficacia fue la intensidad del dolor menstrual. Ésta fue reportada en los "formatos de reportes de caso" previo a la toma de la primera dosis de la medicación en estudio, antes de cada una de las dosis

autoadministrada a intervalos regulares (cada 8 horas), y al final del estudio (72 horas). La intensidad del dolor menstrual se determinó mediante los valores de la escala visual analógica de severidad del dolor (0 milímetros: sin dolor, 100 milímetros: dolor insoportable).

## Medidas de eficacia secundarias incluidas

A) La proporción de las pacientes que al final del período de tratamiento informaron una reducción de su dolor basal por al menos 50%.

B) Los síntomas de la dismenorrea fueron evaluados y registrados antes de tomar la primera dosis de la medicación del estudio y al final de éste (72 horas).

C) La evaluación global del paciente de cada grupo de medicación fue determinada al final del estudio.

Las pacientes indicaron la reacción a la medicación del estudio como respuesta satisfactoria, respuesta moderada, mala respuesta y sin respuesta al tratamiento.

## Seguridad de los tratamientos

Las participantes tuvieron la indicación de informar vía telefónica o acudir con el investigador principal ante la presencia de cualquier sospecha de evento adverso producido por su medicamento durante todo el periodo del estudio. Ningún reporte de evento adverso fue recibido antes de la visita final del estudio. Se realizó un interrogatorio clínico y examen físico completo en la cita de evaluación final. Los eventos adversos fueron reportados por las pacientes en la visita final y registrados en formatos de reporte de casos por los investigadores. Los eventos adversos registrados se evaluaron y se clasificaron de acuerdo a fecha de inicio del evento, severidad, relación con el medicamento de estudio, acción y tratamiento, resultado final y fecha de término del evento.

## Análisis estadístico

Asumiendo una hipótesis de no inferioridad, el tamaño de la muestra se determinó utilizando el paquete de software computarizado nQueryAdvisor®, versión 7.0. El tamaño de muestra fue de 174 participantes, estimado para proporcionar el 80% de potencia, con un margen de no inferioridad de 10 milímetros [11] entre dos grupos en la evaluación de alivio del dolor. Para medir el dolor se utilizó una escala visual analógica de 100 milímetros, asumiendo un nivel de significancia de 0,025 y una desviación estándar de 23,4 milímetros. Con una tasa de abandono previsto de 10%, se estimó que se requería un mínimo de 200 participantes (100 por cada tratamiento).

El análisis de los datos de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar, que se definió como todas las pacientes aleatorizadas que cumplían los criterios de inclusión, habían completado los tratamientos para el ciclo menstrual y tenían un ciclo completo evaluable.

En el presente estudio, se aplicó la estadística paramétrica para el análisis de las puntuaciones de intensidad del dolor menstrual provenientes de la escala visual analógica. Ello, debido a que en varias fuentes de información, referentes

al análisis estadístico de datos obtenidos con esta escala, se justifica su empleo [12],[13],[14],[15].

Las puntuaciones de intensidad del dolor menstrual se examinaron mediante un análisis de varianza o ANOVA de medidas repetidas con el grupo de tratamiento como factor entre sujetos, el tiempo como un factor dentro de los sujetos y la interacción entre el grupo de tratamiento y el tiempo de tratamiento.

Los grados de libertad de los estadísticos F asociados a los efectos del grupo de tratamiento y de la interacción, fueron corregidos (prueba estadística más conservadora) usando los estimados  $\epsilon$  (esfericidad) de Greenhouse-Geisser. Ello, por tratarse de un tamaño de muestra relativamente pequeño y por desviaciones al supuesto de esfericidad aplicable al ANOVA de medidas repetidas [16].

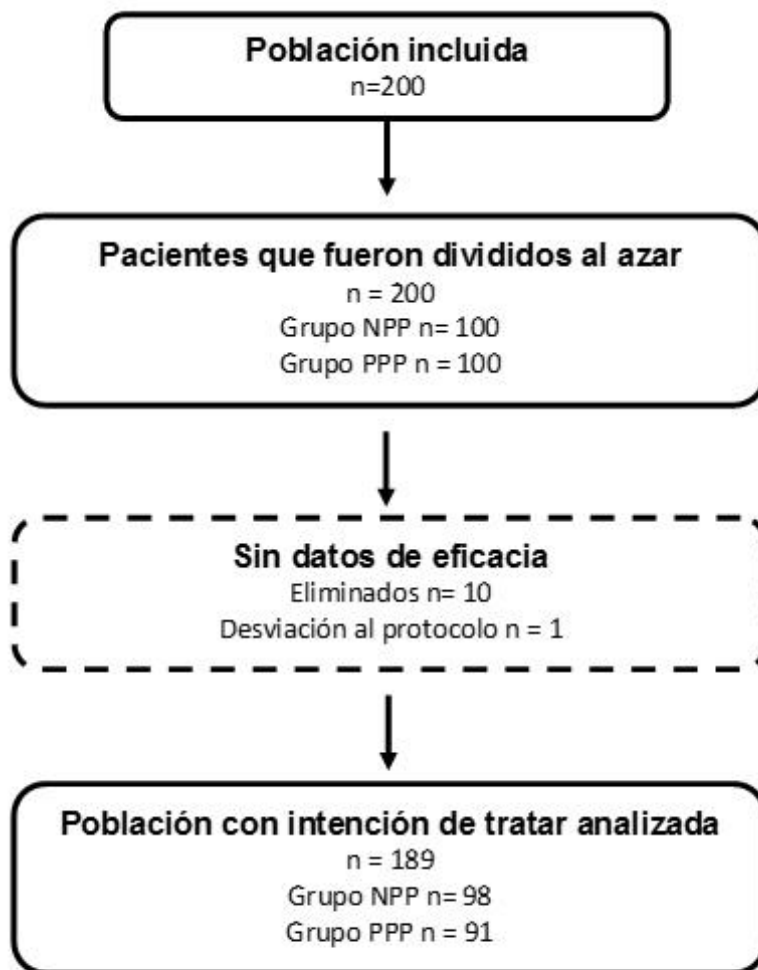
La comparación primaria para evaluar la eficacia fue la diferencia de la intensidad del dolor menstrual (período de 72 horas) entre los grupos de tratamiento. Las medidas de eficacia registradas en escala categórica (síntomas de la dismenorrea y la evaluación global del paciente de la medicación del estudio), fueron analizadas mediante la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas sociodemográficas se analizaron mediante la prueba t de *Student* y las variables categóricas se analizaron mediante la prueba exacta de Fisher. Para todas las pruebas estadísticas, el error tipo I se fijó en 5% ( $\alpha=0,05$ ).

Se usó el programa Stata® versión 13 para generar todos los gráficos y la mayoría de los análisis descritos en este reporte. En tanto, se empleó el NCSS 9® (NCSS, LLC. Kaysville, Utah, Estados Unidos) para el ANOVA de medidas repetidas.

## Resultados

### Características sociodemográficas y clínicas de los dos grupos

Doscientas pacientes se incluyeron en el estudio, las que fueron asignadas al azar al grupo de naproxeno sódico, paracetamol y pamabrom (100 pacientes) o al grupo paracetamol, pirilamina y pamabrom (100 pacientes). Sin embargo, 11 participantes que cumplieron con los criterios de inclusión y recibieron su frasco de medicamento, no se incorporaron en el análisis de la población por intención de tratar. De estas 11 participantes, 10 fueron eliminadas (sin datos de un ciclo completo evaluable, ya que las pacientes no regresaron, ni se logró contactar, ni personalmente ni telefónicamente) y otra paciente por desviaciones al protocolo (no cumplió con un nivel de dolor inicial mayor a 45 milímetros) (Figura 1). En consecuencia, hubo 189 participantes (grupo naproxeno sódico, paracetamol y pamabrom  $n=98$  y grupo paracetamol, pirilamina y pamabrom  $n=91$ ), incluidos en la población por intención de tratar. Los datos demográficos basales, datos clínicos y síntomas dismenorreicos de ambos grupos se muestran en las Tablas 1 y 2.



NPP: combinación de naproxeno, paracetamol y pamabrom.  
 PPP: combinación de paracetamol, pamabrom y pirlamina.

**Figura 1.** Diagrama de flujo de los participantes asignados al azar.

Característica	NPP n = 98	PPP n = 91	Valor de P
Edad (promedio $\pm$ DS)	21,0 $\pm$ 3,2	21,3 $\pm$ 3,2	0,4912
Peso (promedio $\pm$ DS)	59,0 $\pm$ 9,9	60,2 $\pm$ 10,4	0,4076
Estatura (promedio $\pm$ DS)	1,6 $\pm$ 0,1	1,6 $\pm$ 0,1	0,1870
Índice de masa corporal (promedio $\pm$ DS)	23,3 $\pm$ 3,6	23,5 $\pm$ 3,9	0,7090
Presión sistólica (promedio $\pm$ DS)	109,5 $\pm$ 6,0	109,6 $\pm$ 6,5	0,9561
Presión diastólica (promedio $\pm$ DS)	70,1 $\pm$ 4,5	70,2 $\pm$ 4,7	0,9015
Menarquia (promedio $\pm$ DS)	12,3 $\pm$ 1,5	12,4 $\pm$ 1,4	0,7159
Frecuencia de menstruación, días			
<21 n (%)	1 (1,0)	0 (0,0)	1,0000
21-36 n (%)	97 (99,0)	91 (100,0)	
Duración de la menstruación, días			
1-5 n (%)	75 (76,5)	75 (82,4)	0,3703
Más de 5 n (%)	23 (23,5)	16 (17,6)	
Cantidad de la menstruación			
Escasa n (%)	1 (1,0)	2 (2,2)	0,420
Moderada n (%)	72 (73,5)	59 (64,8)	
Abundante n (%)	25 (25,5)	30 (33,3)	

NPP: combinación de naproxeno, paracetamol y pamabrom.  
 PPP: combinación de paracetamol, pamabrom y pirlamina.

**Tabla 1.** Datos sociodemográficos y clínicos de las 189 pacientes de acuerdo al grupo de tratamiento.

Sintomatología	NPP (98 pacientes) n (%)	PPP (91 pacientes) n (%)	Valor de P
Dolor cólico en abdomen bajo	94 (95,9)	85 (93,4)	0,525
Abdomen inflamado	90 (91,8)	85 (93,4)	0,785
Irritabilidad	74 (75,5)	69 (75,8)	1,000
Depresión	31 (31,6)	42 (46,2)	0,052
Dolor o molestia en mamas	67 (68,4)	54 (59,3)	0,226
Dolor lumbar	67 (68,4)	59 (64,8)	0,645
Alteraciones gastrointestinales	37 (37,8)	34 (37,4)	1,000
Cefalea	54 (55,1)	38 (41,8)	0,081
Edema de piernas	20 (20,4)	24 (26,4)	0,390

NPP: combinación de naproxeno, paracetamol y pamabrom.  
 PPP: combinación de paracetamol, pamabrom y pirlamina.

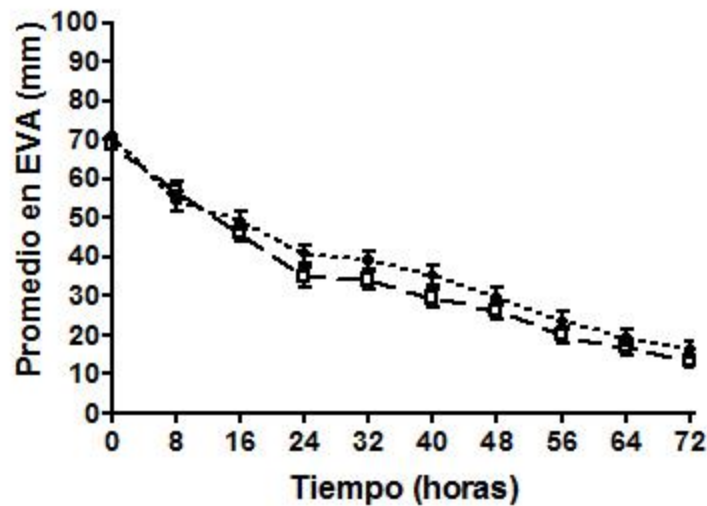
**Tabla 2.** Sintomatología basal reportada por las participantes.

## Eficacia primaria

### Intensidad del dolor

La Figura 2 muestra la intensidad del dolor menstrual frente a perfiles de tiempo para ambos grupos de tratamiento. Los resultados del ANOVA de medidas repetidas indicaron que

en ambos grupos de tratamiento se redujo significativamente la intensidad del dolor menstrual en el tiempo ( $p < 0,001$ ). Se observó una reducción estadísticamente significativa de la intensidad del dolor menstrual en ambos grupos después de las primeras ocho horas de los tratamientos ( $p < 0,01$ ).



Nota: las participantes completaron sus tratamientos en 72 horas y por un ciclo menstrual.  
 EVA: escala visual analógica.  
 Efecto de naproxeno sódico, paracetamol y pamabrom (●) o paracetamol, pirilamina y pamabrom (□)  
 en la intensidad del dolor en mujeres con dismenorrea primaria

**Figura 2.** Efecto de naproxeno sódico, paracetamol y pamabrom o paracetamol, pirilamina y pamabrom en la intensidad del dolor en mujeres con dismenorrea primaria.

La diferencia de medias estimada entre las medias globales de los grupos (naproxeno sódico, paracetamol y paracetamol, pirilamina y pamabrom) fue de 3,25 milímetros, intervalo de confianza del 95% (-1,49 a 7,99 milímetros,  $p=0,1779$ ). Las medias globales (con intervalo de confianza 95%) para cada grupo de tratamiento fueron 37,87 milímetros (34,58-41,15) y 34,62 milímetros (31,20-38,03), respectivamente. Estos valores indican que no hubo una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento y además nos permite concluir que el medicamento de prueba (naproxeno sódico, paracetamol y pamabrom) no es inferior al medicamento de referencia (paracetamol, pirilamina y pamabrom), ya que el valor superior del intervalo de confianza 95% de la diferencia de medias (7,99 milímetros) resultó menor que el margen de no inferioridad de 10 milímetros usado para la determinación del tamaño de la muestra para este estudio.

### Variables secundarias de eficacia

#### Proporción de pacientes que informaron una reducción del dolor en al menos el 50%

Esta proporción de pacientes fue de 80,6% (79/98) en el grupo de naproxeno sódico, paracetamol y pamabrom y 87,9% (80/91) en el grupo de paracetamol, pirilamina y pamabrom. No hubo una asociación significativa entre grupo de tratamiento y reducción del dolor de al menos 50% ( $p=0,2318$ ).

#### Síntomas post-tratamiento de la dismenorrea

La Tabla 3 muestra los síntomas post tratamiento de la dismenorrea por grupo de tratamiento. No se encontró asociación significativa entre los grupos de tratamiento y los síntomas post tratamiento de la dismenorrea.



Sintomatología		NPP n (%)	PPP n (%)	Valor de P
Dolor cólico en abdomen bajo	Ninguno	16 (16,3)	13 (14,3)	0,899
	Leve	41 (41,8)	39 (42,9)	
	Moderado	35 (35,7)	31 (34,1)	
	Severo	6 (6,1)	8 (8,8)	
Abdomen inflamado	Ninguno	19 (19,4)	16 (17,6)	0,822
	Leve	42 (42,9)	44 (48,4)	
	Moderado	30 (30,6)	27 (29,7)	
	Severo	7 (7,1)	4 (4,4)	
Irritabilidad	Ninguno	56 (57,1)	47 (51,6)	0,115
	Leve	28 (28,6)	25 (27,5)	
	Moderado	8 (8,2)	17 (18,7)	
	Severo	6 (6,1)	2 (2,2)	
Depresión	Ninguno	76 (77,6)	65 (71,4)	0,732
	Leve	16 (16,3)	19 (20,9)	
	Moderado	5 (5,1)	5 (5,5)	
	Severo	1 (1,0)	2 (2,2)	
Dolor o molestia en mamas	Ninguno	54 (55,1)	54 (59,3)	0,291
	Leve	31 (31,6)	32 (35,2)	
	Moderado	11 (11,2)	5 (5,5)	
	Severo	2 (2,0)	0 (0,0)	
Dolor lumbar	Ninguno	49 (50,0)	38 (41,8)	0,224
	Leve	34 (34,7)	41 (45,1)	
	Moderado	10 (10,2)	11 (12,1)	
	Severo	5 (5,1)	1 (1,1)	
Alteraciones gastrointestinales	Ninguno	74 (75,5)	65 (71,4)	0,662
	Leve	16 (16,3)	18 (19,8)	
	Moderado	5 (5,1)	7 (7,7)	
	Severo	3 (3,1)	1 (1,1)	
Cefalea	Ninguno	66 (67,3)	66 (72,5)	0,900
	Leve	24 (24,5)	18 (19,8)	
	Moderado	6 (6,1)	5 (5,5)	
	Severo	2 (2,0)	2 (2,2)	
Edema de piernas	Ninguno	84 (85,7)	72 (79,1)	0,343
	Leve	10 (10,2)	16 (17,6)	
	Moderado	4 (4,1)	3 (3,3)	
	Severo	0 (0,0)	0 (0,0)	

NPP: combinación de naproxeno, paracetamol y pamabrom.  
 PPP: combinación de paracetamol, pamabrom y pirilamina.

**Tabla 3.** Sintomatología en las mujeres con dismenorrea al final de los tratamientos.

### Evaluación global del paciente de la eficacia del tratamiento

La mayoría de las mujeres evaluaron la eficacia de su tratamiento con "respuesta moderada" y "respuesta satisfactoria" en ambos grupos (naproxeno sódico,

paracetamol y pamabrom y paracetamol, pirilamina y pamabrom) (Tabla 4). Sin embargo, no hubo una asociación significativa ( $p=0,7096$ ) entre la evaluación global de la paciente y los grupos de tratamiento.

	NPP n (%)	PPP n (%)
Ninguna respuesta al tratamiento (nula)	2 (2,0)	1 (1,1)
Baja respuesta al tratamiento	9 (9,2)	11 (12,1)
Respuesta moderada al tratamiento	44 (44,9)	35 (38,5)
Respuesta satisfactoria al tratamiento (completa)	43 (43,9)	44 (48,4)

NPP: combinación de naproxeno, paracetamol y pamabrom.  
PPP: combinación de paracetamol, pamabrom y pirilamina.

**Tabla 4.** Respuesta clínica final a los tratamientos.

### Hallazgos de seguridad

En el período de estudio y de las 200 mujeres, dos (2,0%) pacientes experimentaron tres eventos adversos durante el tratamiento de paracetamol, pirilamina y pamabrom y cuatro (4,0%) experimentaron cinco eventos adversos durante el tratamiento de naproxeno sódico, paracetamol y pamabrom. Los eventos adversos más comúnmente reportados en el estudio fueron dolor de cabeza (un caso) y dolor abdominal (dos casos) en el grupo de paracetamol, pirilamina y pamabrom. Se informó somnolencia (un caso), dolor de cabeza (un caso), mareos (un caso), aumento de sed (un caso) y diarrea (un caso) en el grupo naproxeno sódico, paracetamol y pamabrom. Ningún evento adverso grave fue registrado en este estudio.

### Discusión

Los medicamentos y los tratamientos alternativos son las principales estrategias terapéuticas para aliviar los signos y síntomas causados por la dismenorrea primaria. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos son los medicamentos de primera elección en el tratamiento de la dismenorrea primaria. Ello se apoya en los resultados que han demostrado que las prostaglandinas son las principales sustancias que intervienen en la patogénesis de la dismenorrea primaria [3],[4],[7]. Las pacientes que sufren de dismenorrea primaria no suelen ir al médico para recibir atención. En lugar de ello, recurren a remedios no farmacológicos y la automedicación. Varios estudios han encontrado un fracaso terapéutico o sólo un efecto analgésico pequeño de la utilización de fármacos antiinflamatorios no esteroideos en monoterapia [1],[2],[3],[5]. Por lo tanto, es necesario recurrir a otras medidas terapéuticas para eliminar o mejorar los síntomas que sufren las mujeres con dismenorrea primaria. En

nuestro presente estudio, y de acuerdo con el análisis de las variables de eficacia primaria y secundaria, se encontró que los medicamentos con la combinación naproxeno sódico, paracetamol y pamabrom y la combinación paracetamol, pirilamina y pamabrom redujeron significativamente la intensidad del dolor en un período de 72 horas ( $p<0,0001$ ). Además, no se encontraron diferencias significativas en las otras medidas de eficacia secundaria entre los dos grupos de tratamiento ( $p>0,05$ ).

El uso clínico de analgésicos y/o fármacos antiinflamatorios no esteroideos en combinación ha aumentado significativamente en las últimas décadas. El propósito es asociar dos o tres fármacos con diferentes mecanismos de acción para lograr una interacción sinérgica, produciendo un efecto analgésico suficiente con dosis bajas y por lo tanto reducir la intensidad y la incidencia de efectos desfavorables [9],[10]. Estudios anteriores han demostrado la eficacia del paracetamol en el alivio de los síntomas causados por dismenorrea primaria [7],[8].

Existen pruebas de que el paracetamol es un inhibidor débil de síntesis de prostaglandinas [17]. Se ha demostrado previamente la capacidad de paracetamol para disminuir la producción de prostaglandina F2 $\alpha$  en el fluido menstrual y, por ende, los síntomas en mujeres con dismenorrea primaria [9],[10]. Del mismo modo, el paracetamol inhibe la síntesis de óxido nítrico de la médula espinal y refuerza las vías descendentes serotoninérgicas inhibitorias del dolor [18],[19]. Los datos experimentales muestran que el metabolito del paracetamol el N-araquidonoilaminofenol inhibe la recaptura y la degradación de la anandamida, la cual produce la acción analgésica del paracetamol a través del receptor CB1 [20]. Es probable, que estas acciones del

paracetamol intervengan para disminuir el dolor en pacientes con dismenorrea primaria.

Por otro lado, se ha informado que la histamina produce actividad contráctil de tejido uterino de la mujer embarazada y este efecto es bloqueado por pirilamina, el cual es un antagonista del receptor a histamina H<sub>1</sub> [21],[22]. Recientemente, nuestro grupo demostró que la pirilamina fue capaz de bloquear el efecto de contracción inducida por KCl (60 mm) en tiras uterinas de mujeres no embarazada, y se sugirió que este efecto fue a través de un mecanismo diferente al antagonismo del receptor H<sub>1</sub> [23]. Es posible que el efecto analgésico observado en el presente estudio por la mezcla de paracetamol, pirilamina y pamabrom, se debió al efecto sinérgico entre los mecanismos de acción diferentes de paracetamol y pirilamina mencionados anteriormente. La interacción sinérgica para relajar tejido uterino de concentraciones bajas de la combinación de paracetamol y pirilamina apoya los hallazgos anteriores [23]. Por lo tanto, esta asociación representa una ventaja terapéutica para el tratamiento clínico de la dismenorrea primaria.

Alternativamente, el pamabrom, químicamente 2-amino-2-metil-propanol 8-bromo teofilina es un diurético débil que es eficaz en el tratamiento de dismenorrea primaria y síndrome premenstrual [24]. La teofilina es la xantina activa de pamabrom. Ésta ha demostrado aliviar el dolor en el pecho de tipo angina inducida por la adenosina, dolor de cabeza posterior a la punción dural y el dolor durante la isquemia experimental en humanos [25],[26],[27]. Hay evidencia experimental que sugiere que las actividades analgésicas producidos por la teofilina implican la participación de fosfodiesterasas y receptores a adenosina [25],[26]. En conjunto, es posible sugerir que los efectos farmacológicos de pamabrom se combinaron con las actividades producidas por paracetamol y pirilamina en la eficacia producida para la mezcla paracetamol, pirilamina y pamabrom observada en el presente estudio. La participación real de los distintos mecanismos de acción de cada fármaco en la mezcla de paracetamol, pirilamina y pamabrom requiere elucidación futura.

El naproxeno y naproxeno sódico son fármacos analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos muy potentes, que se utilizan para el tratamiento de condiciones dolorosas como la artritis y la gota [28],[29]. Las propiedades antiinflamatorias y analgésicas de naproxeno se han atribuido a la inhibición de la ciclo-oxigenasa y la consiguiente inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas [28].

Previamente se demostró la eficacia analgésica de naproxeno en mujeres con dismenorrea primaria. Marjoribanks y colaboradores [5] publicaron un metanálisis para comparar los fármacos antiinflamatorios no esteroideos utilizados en el tratamiento de la dismenorrea primaria. Los autores encontraron que el naproxeno fue significativamente más eficaz que el placebo en producir un alivio de moderado a excelente del dolor dismenorreico (*Odds ratio* 3,67; intervalo de confianza del 95%: 2,94-4,58). En el mismo estudio, se encontró que el naproxeno

fue significativamente más eficaz que el paracetamol en la disminución de la sintomatología de dismenorrea primaria [5].

En un estudio anterior, nuestro grupo demostró que la automedicación de naproxeno fue estadísticamente más eficaz en el alivio del dolor dismenorreico que la mezcla de paracetamol, pirilamina y pamabrom ( $p=0,006$ ) o el medicamento de venta libre de metamizol (analgésico antiinflamatorio no esteroideo) con bromuro de butilhioscina ( $p=0,004$ ) [1].

En nuestro estudio, la dosis de paracetamol (300 miligramos) empleada en la mezcla naproxeno sódico, paracetamol y pamabrom fue menor que la dosis de paracetamol (500 miligramos) que se utiliza en la combinación de paracetamol, pirilamina y pamabrom. Sobre la base de estos resultados, se sugiere que el efecto analgésico producido por la combinación del naproxeno sódico, paracetamol y pamabrom podría ser sinérgica. Además, proponemos que la eficacia de la combinación naproxeno sódico, paracetamol y pamabrom en nuestro estudio se debió a la capacidad de naproxeno para inhibir la biosíntesis de prostaglandinas y la probable activación de los mecanismos de acción de paracetamol y pamabrom ya mencionados.

Con el diseño experimental utilizado en el presente estudio, no es posible determinar superioridad o inferioridad de los fármacos individuales versus alguna de las combinaciones. En este sentido, sería de gran importancia realizar otro estudio clínico en el que se comparara la efectividad y seguridad de alguna de las combinaciones (naproxeno sódico, paracetamol y pamabrom por ejemplo) versus naproxeno y paracetamol de manera individual. Otra limitante del presente estudio, es que no se incluyó un grupo placebo para determinar la eficacia intrínseca de ambos medicamentos. Esto, debido a que en su diseño no se consideró ético el uso del placebo por tratarse de un estudio relacionado con el dolor. Además, las pacientes fueron seleccionadas dentro de un rango de edad y otras condiciones fisiológicas, de acuerdo a los criterios inclusión y exclusión del protocolo por lo que los resultados de este estudio pudieran no ser generalizables a toda la población objetivo.

## Conclusión

Los resultados muestran que ambas combinaciones de medicamentos no difirieron en reducir el dolor dismenorreico, y por lo tanto, el medicamento de prueba naproxeno sódico, paracetamol y pamabrom no es inferior al medicamento de referencia (paracetamol, pirilamina y pamabrom). Por este motivo sugerimos que los medicamentos con las combinaciones de naproxeno sódico, paracetamol y pamabrom, así como paracetamol, pirilamina y pamabrom; son opciones igualmente eficaces y seguras para el tratamiento de la dismenorrea primaria.

## Notas

### Agradecimientos

Esta investigación y su publicación fueron apoyadas por Laboratorios Liomont, S.A. Ciudad de México, México.

### Declaración de conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE traducido al castellano por *Medwave*, y declaran haber recibido financiamiento para la realización del reporte por parte de Laboratorios Liomont, S.A. Ciudad de México, México; Mario I. Ortiz es empleado de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca, México; Gabriela Murguía-Cánovas es empleada de la Universidad del Fútbol y Ciencias del Deporte, Pachuca, Hidalgo, México; Rodolfo Silva es empleado de Laboratorios Liomont, S.A. Ciudad de México, México; Mario González-de la Parra es empleado de Biokinetics, S.A. de C.V., Ciudad de México, México. Los formularios pueden ser solicitados contactando al autor responsable o a la dirección editorial de la *Revista*.

### Aspectos éticos

De acuerdo a la Legislación Sanitaria de México, en primer lugar el protocolo de estudio fue aprobado por un Comité de Ética local (Universidad del Fútbol y Ciencias del Deporte (Hidalgo, México). El mismo protocolo de estudio fue sometido para su evaluación y autorización por Comités de Ética e Investigación independientes de la máxima autoridad sanitaria de México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (México) en 2013. Todos los procedimientos realizados en el estudio estaban en conformidad con las normas éticas de comités de investigación institucional y/o nacional y con la Declaración de Helsinki y sus modificaciones posteriores, o normas éticas comparables. El consentimiento informado firmado se obtuvo de todos los participantes individuales incluidos en el estudio.

### Financiamiento

Esta investigación y su publicación fueron apoyadas por Laboratorios Liomont, S.A. Ciudad de México, México.

## Referencias

- Ortiz MI, Rangel-Flores E, Carrillo-Alarcón LC, Veras-Godoy HA. Prevalence and impact of primary dysmenorrhea among Mexican high school students. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 Dec;107(3):240-3. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Ortiz MI. Primary dysmenorrhea among Mexican university students: prevalence, impact and treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Sep;152(1):73-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Latthe PM, Champaneria R, Khan KS. Dysmenorrhoea. *BMJ Clin Evid*. 2011 Feb 21;2011. pii: 0813. | [PubMed](#) |
- Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A, Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. *Contraception*. 2010 Mar;81(3):185-96. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 30;(7):CD001751. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- 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 Mar;5(3):561-70. | [PubMed](#) |
- Dawood MY, Khan-Dawood FS. Clinical efficacy and differential inhibition of menstrual fluid prostaglandin F2alpha in a randomized, double-blind, crossover treatment with placebo, acetaminophen, and ibuprofen in primary dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Jan;196(1):35.e1-5. | [PubMed](#) |
- Ayan M, Taş U, Söğüt E, Arıcı S, Karaman S, Esen M, Demirtürk F. [Comparing efficiencies of diclofenac sodium and paracetamol in patients with primary dysmenorrhea pain by using Visual Analog Scale]. *Agri*. 2013;25(2):78-82. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Eisenberg E, Suzan E. Drug combinations in the treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2014 Dec;18(12):463. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Dahl JB, Nielsen RV, Wetterslev J, Nikolajsen L, Hamunen K, Kontinen VK, et al. Post-operative analgesic effects of paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014 Nov;58(10):1165-81. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Gerlinger C, Schumacher U, Faustmann T, Colligs A, Schmitz H, Seitz C. Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 Nov 24;8:138. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Philip BK. Parametric statistics for evaluation of the visual analog scale. *Anesth Analg*. 1990 Dec;71(6):710. | [PubMed](#) |
- Dexter F, Chestnut DH. Analysis of statistical tests to compare visual analog scale measurements among groups. *Anesthesiology*. 1995 Apr;82(4):896-902. | [PubMed](#) |
- Myles PS, Troedel S, Boquest M, Reeves M. The pain visual analog scale: is it linear or nonlinear? *Anesth Analg*. 1999 Dec;89(6):1517-20. | [PubMed](#) |
- Kannan S, Gowri S. Visual analog scale: Verify appropriate statistics. *Perspect Clin Res*. 2015 Apr-Jun;6(2):120. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Greenhouse SW, Geisser S. On methods in the analysis of profile data. *Psychometrika* 1959; 24(2):95-112. | [CrossRef](#) |
- Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J*. 2004 May;18(7):790-804. | [PubMed](#) |
- Godfrey L, Bailey I, Toms NJ, Clarke GD, Kitchen I, Hourani SM. Paracetamol inhibits nitric oxide synthesis in murine spinal cord slices. *Eur J Pharmacol*. 2007 May 7;562(1-2):68-71. | [PubMed](#) |
- Pickering G, Estève V, Lorient MA, Eschalier A, Dubray C. Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Jul;84(1):47-51. Epub 2007 Oct 24. | [PubMed](#) |
- Umathe SN, Manna SS, Utturwar KS, Jain NS. Endocannabinoids mediate anxiolytic-like effect of

- acetaminophen via CB1 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Oct 1;33(7):1191-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
21. 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):1-4. | [PubMed](#) |
  22. Bytautiene E, Vedernikov YP, Saade GR, Romero R, Garfield RE. Degranulation of uterine mast cell modifies contractility of isolated myometrium from pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Nov;191(5):1705-10. | [PubMed](#) |
  23. Ortiz MI, Ponce-Monter HA, Mora-Rodríguez JA, Barragán-Ramírez G, Barrón-Guerrero BS. Synergistic relaxing effect of the paracetamol and pyrilamine combination in isolated human myometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Jul;157(1):22-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  24. Seetman SC. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 37th ed. London: The Pharmaceutical Press; 2011:112, 1499. | [Link](#) |
  25. Rao SS, Mudipalli RS, Remes-Troche JM, Utech CL, Zimmerman B. Theophylline improves esophageal chest pain--a randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2007 May;102(5):930-8. | [PubMed](#) |
  26. Mahoori A, Hassani E, Noroozinia H, Javaheri N, Hatami S. Theophylline versus acetaminophen in the treatment of post-dural puncture headache (PDPH). *Middle East J Anaesthesiol*. 2013 Oct;22(3):289-92. | [PubMed](#) |
  27. Segerdahl M, Karelov A. Experimentally induced ischaemic pain in healthy humans is attenuated by the adenosine receptor antagonist theophylline. *Acta Physiol Scand*. 2004 Mar;180(3):301-6. | [PubMed](#) |
  28. Duggan KC, Walters MJ, Musee J, Harp JM, Kiefer JR, Oates JA, Marnett LJ. Molecular basis for cyclooxygenase inhibition by the non-steroidal anti-inflammatory drug naproxen. *J Biol Chem*. 2010 Nov 5;285(45):34950-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  29. Bjarnason I, Thjodleifsson B. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 May;38 Suppl 1:24-32. | [PubMed](#) |

**Correspondencia a:**

[1] Área Académica de Medicina del Instituto de Ciencias de la Salud  
 Universidad Autónoma Del Estado de Hidalgo  
 Eliseo Ramírez Ulloa 400  
 Colonia Doctores  
 Pachuca  
 Hidalgo  
 México



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.