

## Dexketoprofen más pamabrom versus acetaminofen en dismenorrea primaria: estudio controlado, randomizado, doble ciego, multicéntrico

Dexketoprofen plus pamabrom versus acetaminophen in primary dysmenorrhea: a controlled, randomized, double-blind, multicenter study

Iván Guayasami Landazuri<sup>1\*,\*\*</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-3735-5054>

Vivian Rivera Ochoa<sup>1,\*\*\*</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-2151-4935>

Yadiel González Fernández<sup>2,\*\*\*</sup>  <https://orcid.org/0000-0001-7008-0999>

Jhonny Campoverde Ayora<sup>1,\*\*\*</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-0510-0206>

Sandra Contreras Umanzor<sup>1,\*\*\*</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-2407-1941>

Roque Reyes Padilla<sup>1,\*\*\*</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-6641-1529>

Carlos Córdova Calderón<sup>1,\*\*\*</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-4175-2079>

<sup>1</sup> Universidad de Ecuador

<sup>2</sup> Universidad de Ciencias Médicas Matanzas, Cuba

\* Autor de la correspondencia: [iguayasamin@yahoo.com](mailto:iguayasamin@yahoo.com)

## RESUMEN

**Introducción:** se sabe que las concentraciones plasmáticas de hormona antidiurética o vasopresina son más altas en las mujeres con dismenorrea primaria (DiPr) y podría ser causa de retención de agua con signos y síntomas concomitantes que agravan su cuadro clínico. La monoterapia con AINEs en ocasiones alcanza solo un alivio parcial porque no incide sobre la vasopresina.

**Objetivo:** evaluar la eficacia y tolerabilidad del dexketoprofeno + pamabrom en la DiPr tomando como referencia el acetaminofén.

**Materiales y Métodos:** estudio doble ciego, controlado, randomizado, en pacientes con DiPr asignados al azar. Fueron aleatorizadas 172 pacientes, 86 en cada grupo 1) Grupo casos (DP): dexketoprofeno + pamabrom o 2) Grupo control (AC): acetaminofén. Se evaluó la evolución de la intensidad del dolor, el alivio del dolor, la gravedad de otros síntomas presentes y la satisfacción global del médico y paciente. Se registró las reacciones adversas.

**Resultados:** la disminución de la intensidad del dolor, de los síntomas acompañantes y el alivio del dolor evaluados por la EVA, la PID, la SPID, el PAR y el TOTPAR respectivamente es mayor y más rápida de modo significativo en todos los tiempos para la combinación DP. Las reacciones adversas fueron mínimas. La satisfacción global de pacientes y médicos respecto al tratamiento es significativa a favor de la combinación DP.

**Conclusiones:** dexketoprofeno + pamabrom es significativamente más eficaz y rápido en el control del dolor y otros síntomas presentes en la dismenorrea primaria que acetaminofén demostrando la validez de añadir un diurético suave a un AINE para incrementar su eficacia. El tratamiento DP es bien tolerado.

**Palabras clave:** dismenorrea primaria, vasopresina, dexketoprofeno, pamabrom, acetaminofén

## ABSTRACT

**Background:** It is known that plasma concentrations of antidiuretic hormone or vasopressin are higher in women with primary dysmenorrhea (DiPr) and could cause water retention with concomitant signs and symptoms that aggravate the illness. Monotherapy with NSAIDs sometimes achieves only partial relief because it does not affect vasopressin.

**Objective:** The aim was to evaluate the efficacy and tolerability of dexketoprofen + pamabrom in DiPr taking as reference acetaminophen.

**Materials and methods:** Double-blind, controlled, randomized study in patients with DiPr random to 1) Case group (PD): dexketoprofen + pamabrom or 2) Control group (CA): acetaminophen. The evolution of pain intensity, pain relief, severity of other present symptoms and overall satisfaction of the doctor and patient were evaluated. Adverse reactions were recorded.

**Results:** 172 patients were randomized, 86 in each group. The decrease in pain intensity, accompanying symptoms and pain relief evaluated by VAS, PID, SPID, PAR and TOTPAR respectively is significantly greater and faster at all times for the combination DP. Adverse reactions were minimal. The overall satisfaction of patients and doctors regarding treatment is significant in favor of the DP combination.

**Conclusions:** Dexketoprofen + pamabrom is significantly more effective and faster in the control of pain and other symptoms present in primary dysmenorrhea than acetaminophen demonstrating the validity of adding a mild diuretic to an NSAID to increase its effectiveness. DP treatment is well tolerated.

**Key words:** Primary dysmenorrhea, Vasopressin, Dexketoprofen, Pamabrom, Acetaminophen.

Recibido: 23/10/2019

Aceptado: 22/11/2020

## INTRODUCCIÓN

La dismenorrea, definida etimológicamente como flujo menstrual difícil, se caracteriza principalmente por la presencia de dolor y periodicidad mensual. La OMS la clasifica en primaria, secundaria y no especificada. Hablamos de dismenorrea primaria (DiPr) cuando no existe una patología pélvica que explique el trastorno. Clínicamente la DiPr se caracteriza por un dolor de tipo cólico, espasmódico, de intensidad variable, producida por una contractilidad uterina excesiva, hipogástrico y que en ocasiones se acompaña de náusea, vómito, diarrea, cefaleas, astenia o sensación de cansancio, lumbalgia, retención de líquidos, hinchazón abdominal, sensibilidad en senos, edema en miembros inferiores, irritabilidad y/o depresión. Es de severidad variable y usualmente genera un impacto negativo en el desempeño cotidiano de quienes la padecen, pudiendo llegar a ser incapacitante, lo cual ocasiona problemas de ausentismo, disminución del rendimiento académico, alteraciones en el estado de ánimo y afectación de las relaciones interpersonales.

El material bibliográfico consultado menciona de un 10 al 15% de ausentismo escolar o laboral por esta causa, y un 5% de incapacidad para el correcto desempeño de las actividades diarias. Estudios realizados en Estados Unidos señalan que anualmente se pierden alrededor de 600 millones de horas laborales y 2.000 millones de dólares como consecuencia de la DiPr.

Además, las mujeres que trabajan mientras sufren de dolor menstrual tienen menor productividad y menor calidad en el desempeño de sus actividades. Se ha reportado una prevalencia de DiPr en mujeres de hasta un 90% dependiendo de las

características demográficas de las poblaciones incluidas en los diferentes estudios y de los métodos utilizados para su evaluación. Únicamente de un 0.4 a 15.5 % de las pacientes con dismenorrea acude con el personal de salud, el porcentaje restante prefieren hacer uso de automedicación siendo esta la principal forma de tratamiento en la mayoría de las poblaciones.<sup>(1-4)</sup>

Fisiopatológicamente la DiPr es causada por una actividad miometrial anormal que resulta en isquemia uterina que causa dolor. Esta actividad es modulada e incrementada por la síntesis de prostaglandinas particularmente la prostaglandina F<sub>2</sub> (PGF<sub>2</sub>). La hormona antidiurética HAD o vasopresina es otro mediador en la patogénesis de la dismenorrea que se ha relacionado con hiperactividad del miometrio, reducción del flujo sanguíneo uterino y más dolor. Se sabe que las concentraciones plasmáticas de vasopresina están elevadas durante la menstruación y son más altas en las mujeres con dismenorrea primaria. Los niveles altos de hormona antidiurética HAD o vasopresina que se han encontrado en pacientes con DiPr podría ser causa de retención de agua y provocar signos y síntomas, como aumento de peso temporal, "abdomen hinchado", mamas turgentes, sensibles y dolorosas, edema en los miembros inferiores, que agravan el cuadro clínico.<sup>(5-12)</sup>

Las opciones terapéuticas para el tratamiento de la DiPr incluyen analgésicos simples como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o el paracetamol, anticonceptivos hormonales, analgésicos opiáceos, diuréticos suaves, acupuntura, calor local, vitaminas, etc. Si consideramos que la mayor evidencia sugiere que la dismenorrea primaria es causada por la liberación de prostaglandinas, los aines son los fármacos de primera elección para su tratamiento,<sup>(2,8,13-17)</sup> sin embargo algunas mujeres alcanzan solo un alivio parcial y en algunos casos ningún alivio con los aines porque posiblemente no afectan otros factores como la vasopresina que no es bloqueada por los agentes antiprostaglandinas.<sup>(7)</sup>

El presente estudio se realizó con el objetivo de evaluar la factibilidad de mejorar la eficacia y la complacencia en el tratamiento de la DiPr de un AINE noble, rápido y potente como el dexketoprofeno con la adición de un diurético suave, conocido y probado como el pamabrom, tomando como referencia el acetaminofén o paracetamol, uno de los analgésicos más utilizados en el control del dolor incluido la DiPr.<sup>(14-18)</sup>

El dexketoprofeno es el S - enantiómero del ketoprofeno. Su uso como sal de trometamol permite una tasa de absorción más rápida, logrando una concentración plasmática máxima más alta en un tiempo más corto en relación al ketoprofeno. Estudios con el uso de dexketoprofeno en el control de la DiPr reportaron que fue eficaz y bien tolerado.<sup>(9,10,14)</sup>

El pamabrom es un diurético suave que contiene bromotefilina. Los efectos sobre la diuresis de los derivados de la xantina han sido claramente documentados. Está aprobado como producto OTC en USA, Canadá y México entre otros países. Usualmente se emplea para aliviar el dolor y otros síntomas asociados con los periodos premenstrual y menstrual. Para este efecto, el pamabrom se usa solo o en combinación con otras drogas como naproxeno o acetaminofén.<sup>(11-13,17,18)</sup>

Existe investigación de la combinación AINE o acetaminofén más pamabrom sin demostrar problemas de interacción negativa entre los fármacos activos estudiados.<sup>(17,18)</sup> No hemos encontrado estudios clínicos realizados con la asociación dexketoprofeno + pamabrom, de ahí la validez de esta investigación.

## MATERIALES Y METODO

El estudio se diseñó como un ensayo aleatorizado, controlado, doble ciego, multicéntrico (Honduras, Ecuador, Cuba) en grupos paralelos para evaluar la eficacia, rapidez y tolerabilidad de la combinación a dosis fija, en solución oral, de dexketoprofeno 25 mg + pamabrom 50 mg (Grupo DP) en el tratamiento del dolor y otros síntomas producidos por la DiPr y compararla con acetaminofén solución oral (Grupo AC) en monoterapia al finalizar 6 horas de tratamiento. La categoría de riesgo, considerando el tiempo de exposición, podría considerarse al mínimo.

### Pacientes

El cálculo estadístico de la muestra estableció un mínimo de 148 pacientes asumiendo como probabilidad de cometer un Error de Tipo I,  $\alpha = 0,05$  y como probabilidad de cometer un Error de Tipo II,  $\beta = 0,05$ . es decir, una potencia  $1 - \beta$  del 95%. La muestra así considerada tiene un nivel de confianza del 95% y una potencia de contraste del 95%, en prueba de una cola.

Considerando la importancia de introducir criterios distintos desde el punto de vista cultural y formativo se incluyó pacientes de 5 ciudades: San Pedro Sula, Tegucigalpa (Honduras), Guayaquil, Quito (Ecuador) y Matanzas (Cuba), en 7 centros de investigación: 1 Hospital Privado, 1 Dispensario Médico Universitario, 3 Dispensarios Médicos de Salud Ocupacional (2 Fábricas y 1 Banco) y 2 Consultorios Médicos Privados.

La población de pacientes elegibles fue la de aquellas que acudieron a consulta por un cuadro de DiPr (se incluyó a pacientes que estaban utilizando DIU como método anticonceptivo) en las que se justificó un tratamiento analgésico con medicamentos y que además cumplieron con todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

Criterios de inclusión: mujeres ambulatorias que manifestaron dolor agudo, tipo cólico, en abdomen bajo (DiPr) de intensidad al menos moderada, mostrando una distancia mínima en la escala visual analógica (EVA) de 3 a 4 cm y  $\geq 8$  cm. Mujeres mayores de 18 años y menores de 45 años en buen estado de salud que después de una explicación accedieron a firmar el consentimiento informado para participar en el mismo.

Criterios de exclusión: pacientes diagnosticadas o en las cuales se sospechó dismenorrea secundaria y/o se evidenció enfermedad de los órganos reproductivos.

Mujeres en las que el tratamiento con AINEs incluido dexketoprofeno, pamabrom o acetaminofén había fracasado anteriormente o que habían interrumpido el tratamiento debido a reacciones adversas. Pacientes que usaban a largo plazo analgésicos o AINES, tranquilizantes, relajantes musculares, antidepressivos tricíclicos o neurolépticos. Mujeres que sufrían de alguna enfermedad sistémica grave a más del cuadro de dismenorrea primaria. Pacientes que habían tomado algún medicamento por una condición médica específica o enfermedad dentro de los 7 últimos días antes de ser incluidos en el estudio, mujeres que tenían alguna enfermedad grave, sangrado digestivo o tenían las funciones renales o hepáticas significativamente anormales. Pacientes en las que estaba contraindicado la prescripción de dexketoprofeno y/o pamabrom o acetaminofén. Pacientes con antecedentes de abuso de sustancias o

abuso crónico de alcohol. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia o en las que se podía sospechar la posibilidad de embarazo.

#### Aleatorización y enmascaramiento

Cada investigador recibió un número de tratamientos dispuestos al azar, siguiendo una distribución 1:1, en grupos de 4 tratamientos (sticks) de los cuales 2 correspondían a la combinación dexketoprofeno + pamabrom y 2 correspondían a acetaminofén. De cada bloque de 4 tratamientos, el investigador escogió un tratamiento (un stick) de manera randomizada para entregar a cada paciente incluido en el estudio. La medicación en estudio y de control, similares físicamente para garantizar el doble enmascaramiento (doble ciego) y empacados al azar en bloques de cuatro tratamientos cada uno, fueron suministrados por Gutis Ltda. de Costa Rica.

#### Medicación y posología

Grupo en estudio o casos (DP): 1 stick que contiene dexketoprofeno 25 mg + pamabrom 50 mg en solución por 10 ml para administración oral.

Grupo control (AC): 1 stick que contiene acetaminofén (paracetamol) 500 mg en solución por 10 ml para administración oral.

La posología en ambos grupos fue de 1 stick STAT al momento de ingreso al estudio.

A partir del comienzo de la investigación quedo prohibido el uso de cualquier otro medicamento durante la fase de estudio que no sea la medicación de rescate y no se prescribieron medidas no farmacológicas como complemento al tratamiento indicado.

#### Medicación de rescate

En caso que, durante el tiempo de investigación, el efecto analgésico no sea suficiente, la paciente podía agregar al tratamiento tramadol gotas 25 mg por vía oral. La medicación de rescate fue entregada por la Compañía Gutis Ltda. de Costa Rica.

#### Evaluación de la eficacia

Las variables de eficacia evaluadas fueron

a) El grado de la intensidad del dolor global valorado mediante la puntuación de la Escala Visual Analógica (EVA) que va desde 0=ausencia de dolor hasta 10=el peor dolor imaginable (muy severo) antes del tratamiento (H0 / Línea de base), durante el tratamiento (H0.5, H1, H2, H4 / 0.5, 1, 2 y 4 horas) y al final del tratamiento (H6 / 6 horas),

b) El grado de alivio de la intensidad del dolor evaluado mediante la Escala de Alivio Verbal del dolor (Basada en IMOS / Integrative Medicine Outcome Scale) 0=No alivio / fracaso, 1=Leve alivio, 2=Moderado alivio, 3=Significativo alivio y 4=Completo alivio, antes del tratamiento (H0), durante el tratamiento (H1, H2) y al final del tratamiento (H6)

c) La evolución de la gravedad de otros síntomas presentes en el cuadro clínico de DiPr: dolor de mamas, abdomen inflamado (hinchazón abdominal), dolor lumbar, irritabilidad, cefalea y otros, por medio de una escala de 4 puntos 0=No tiene, 1=Leve: los signos y síntomas pueden tolerarse fácilmente cuando la paciente está distraída, puede pasar por alto los síntomas y éstos desaparecer, 2=Moderado: los síntomas causan malestar, pero son tolerables, no pueden pasarse por alto y alteran la concentración del sujeto y 3=Severo: los síntomas condicionan las actividades diarias, antes del tratamiento (H0) y al final del tratamiento (H6),

d) La diferencia de puntuación en la evolución del dolor en cada uno de los tiempos con respecto al tiempo basal (PID / Pain Intensity Difference) y su sumatoria (SPID / Sum of the Pain Intensity Difference) y e) Alivio total del dolor (TOTPAR / TOTAl PAIn Relief) como la suma de las puntuaciones de alivio del dolor (PAR) en cada tiempo ponderadas según el intervalo de tiempo transcurrido entre las observaciones.

#### Evaluación de la tolerabilidad

- La variable primaria de seguridad fue el registro y valoración de la incidencia de reacciones adversas.

#### Evaluación del tratamiento y grado de satisfacción

Se valoró la satisfacción global con el tratamiento por parte del investigador y el paciente al finalizar la sexta hora / H6 a través de la Escala de Impresión Cualitativa IMPSS (Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale) que contempla las siguientes alternativas: muy satisfecho, satisfecho, neutro, insatisfecho, muy Insatisfecho.

#### Aspectos éticos

El protocolo completo fue presentado y aprobado por el Comité de Bioética, HDE, Instituto Hondureño de Seguridad Social de la Ciudad de Tegucigalpa, Honduras, y el estudio se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki y el documento de Buenas Prácticas Clínicas, Documento de las Américas / OPS. Contó con el auspicio de la Sociedad Hondureña de Ginecología y Obstetricia.

#### Análisis estadístico

Para estimar la homogeneidad entre las dos poblaciones al inicio del estudio (H0) se utilizó análisis univariado para las variables cuantitativas mediante estadísticas descriptivas (promedio, desviación estándar, mínimo, máximo, cuantiles); para relacionar la asociación entre dos variables cualitativas se utilizó la prueba chi-cuadrado y para la comparación de promedios entre dos variables cuantitativas continuas el análisis de varianza (ANOVA).

Para comparar el promedio de los eventos Evolución del dolor, Alivio del dolor (PAR y TOTPAR), otros síntomas acompañantes, Satisfacción de los pacientes y de los médicos como muestras independientes, se utilizó la prueba t-Student, comprobando los supuestos de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Francia y en caso de no cumplirse este supuesto se utilizó la prueba no paramétrica suma de rangos de Wilcoxon (Mann-Whitney). El PID y el SPID se midieron mediante la prueba t para muestras dependientes. Las pruebas realizadas para establecer si los grupos difieren

estadísticamente entre sí fueron realizadas con un nivel de confianza del 95%, nivel de significación = 0,05.

## RESULTADOS

El procesamiento de datos, sumarización y análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico informático Stata versión 14.

### Caracterización de los grupos de estudio

Fueron evaluados para elegibilidad, 234 pacientes, 172 de los cuales cumplieron con los requisitos para ingresar al estudio. Los pacientes elegidos se asignaron aleatoriamente a dos grupos:

- Grupo DP 86 pacientes que recibieron la medicación en estudio
- Grupo AC 86 pacientes que recibieron la medicación de control

Un solo paciente asignado al grupo control AC se retiró del estudio por eficacia insuficiente, los 171 pacientes restantes terminaron la investigación y cumplieron con las exigencias para entrar en el análisis estadístico. Se consideró un análisis por intención de tratar AIT (Intention-to-treat analysis ITT) ya que solo un paciente no ingreso al análisis lo que no influye estadísticamente en los resultados.

El porcentaje de casos DP y controles AC en cada uno de los países participantes en el estudio fue similar. El 46,8% de las participantes eran de Honduras, Ecuador aportó con el 36.8% y Cuba con el 16.4% de los pacientes.

Las características demográficas y clínicas básicas incluido el uso de anticonceptivos, nos señalan que las dos poblaciones en estudio, antes de la toma de la medicación HO, son similares estadísticamente, lo que garantiza la homogeneidad de los grupos.

Se observa el diagrama de flujo de pacientes. ([Fig. 1](#))

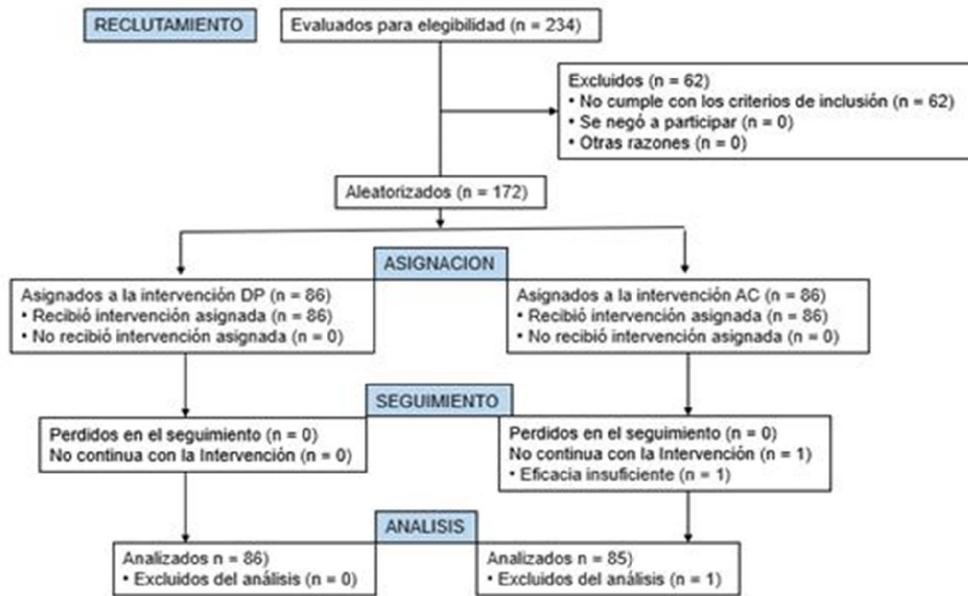


Fig. 1. Diagrama de flujo de pacientes

El porcentaje de casos DP y controles AC en cada uno de los países participantes en el estudio fue similar. El 46,8% de las participantes eran de Honduras, Ecuador aportó con el 36,8% y Cuba con el 16,4% de los pacientes.

Las características demográficas y clínicas básicas incluido el uso de anticonceptivos, nos señalan que las dos poblaciones en estudio, antes de la toma de la medicación H0, son similares estadísticamente, lo que garantiza la homogeneidad de los grupos. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Características demográficas / Línea de base H0

Variable	DP ±DS	AC ±DS	Vabr p
N	86	85	
Edad (años)	28,1 ± 6,2	30,0 ± 8,0	0,0891
Peso (kg)	66,9 ± 16,2	64,6 ± 10,8	0,2945
Talla (m)	1,61 ± 0,07	1,59 ± 0,06	0,1265
IMC			0,4970
Insuficiencia ponderal (%)	3,5	3,5	
Normal (%)	47,7	38,8	
Sobrepeso (%)	48,8	57,6	
Temperatura (°C)	36,8 ± 0,3	36,9 ± 0,4	0,5657
FC (x min)	76,2 ± 6,6	75,4 ± 6,9	0,4372
P.A.S. (mm de Hg)	112,5 ± 11,6	112,1 ± 10,0	0,8161
P.A.D. (mm de Hg)	71,2 ± 7,5	70,1 ± 7,8	0,3471
Uso anticonceptivos (%)	50,6	49,4	0,4130

## Eficacia

La evolución de la intensidad del dolor valorada a través de la EVA nos muestra que antes de iniciar el tratamiento (H0) la población de los grupos presento un grado de dolor promedio similar sin una diferencia estadísticamente significativa. A partir de la media hora (H0.5) el dolor disminuye en ambos grupos, pero de una manera estadísticamente significativa a favor del grupo DP en todos los tiempos evaluados.

Los valores descendieron rápidamente en el grupo DP hasta valores cercanos a cero a partir de las 2 horas, mientras en el grupo AC también disminuyo, pero más lentamente y no llegó a valoraciones de cero en ninguna de las horas evaluadas. Los promedios tienden a acercarse a las 6 horas, pero en ningún momento se pierde la diferencia estadística. Comparación de la evolución del dolor según la EVA para tratamiento recibido y tiempo H0 a H6. ([Tabla 2](#))

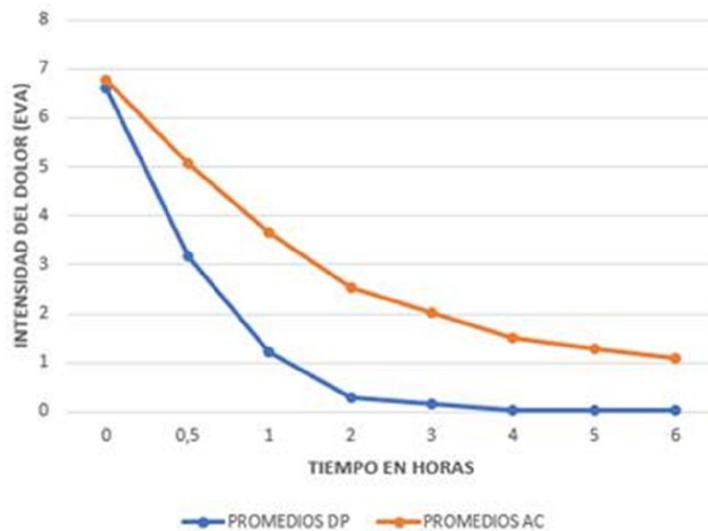
**Tabla 2.** Comparación de la evolución del dolor según la Escala Visual Analógica

	DP $\pm$ DE	IC 95%	en%	AC $\pm$ DE	IC 95%	er % ( )	Vabr p
H0	6,60 $\pm$ 1,29	6,33 - 6,88		6,76 $\pm$ 1,04	6,54 - 6,99		0,3749
H0,5	3,16 $\pm$ 2,37	2,65 - 3,67	-52,1	5,08 $\pm$ 1,96	4,66 - 5,51	-24,9	0,0000*
H1	1,22 $\pm$ 1,81	0,83 - 1,61	-81,5	3,65 $\pm$ 2,33	3,14 - 4,15	-46,0	0,0000*
H2	0,28 $\pm$ 0,98	0,07 - 0,49	-95,8	2,54 $\pm$ 2,41	2,02 - 3,06	-62,4	0,0000*
H4	0,03 $\pm$ 0,24	-0,02 - 0,09	-99,6	1,49 $\pm$ 1,93	1,08 - 1,91	-77,9	0,0000*
H6	0,01 $\pm$ 0,11	-0,01 - 0,03	-99,9	1,09 $\pm$ 1,85	0,69 - 1,49	-83,9	0,0000*

\* Diferencias significativas al 5%

Evolución de la intensidad del dolor según la EVA para tratamiento recibido y tiempo. A partir de la H0.5 la diferencia es significativa al 5% entre promedios DP y AC.

Si miramos la disminución de la intensidad del dolor PID en porcentaje, considerando los promedios EVA, visualizamos que a la media hora en el grupo DP la intensidad del dolor disminuye a la mitad (-52.12%) y a las dos horas disminuye el 95.76%, a diferencia del grupo AC que a la media hora disminuye 24.85% y a las dos horas 62.43%. ([Fig. 2](#))



**Fig. 2.** Evolución de la intensidad del dolor según la Escala Visual Analógica

La comparación de las puntuaciones promedio de la SPID entre grupos nos indica que es estadísticamente significativa al 5% en cada diferencia de tiempo en beneficio del grupo DP. (Tabla 3)

**Tabla 3.** SPID promedio de la evolución de la intensidad del dolor según tiempo basal – tiempo H(t) y tratamiento recibido

	DF	±DE	IC 95%	AC	±DE	IC 95%	Valbr p
H0-H0,5		3,44±2,21	2,97-3,92		1,68±1,78	1,30-2,07	0,0000*
H0-H1		5,38±1,87	4,98-5,78		3,12±2,25	2,63-3,60	0,0000*
H0-H2		6,32±1,52	6,00-6,65		4,22±2,44	3,70-4,75	0,0000*
H0-H4		6,57±1,31	6,29-6,85		5,27±2,12	4,81-5,73	0,0000*
H0-H6		6,59±1,32	6,31-6,88		5,67±2,09	5,22-6,12	0,0000*

\*Diferencias significativas al 5%

El promedio del grado de alivio de la intensidad del dolor evaluado mediante la Escala de Alivio Verbal del Dolor fue mayor en los tres momentos de medición (H1, H2, H6), para el grupo DP en relación al grupo AC, las diferencias son estadísticamente significativas en todos los tiempos. A la H1 el promedio ubica al grupo DP en “significativo alivio” (3.15/4) mientras el promedio del grupo AC lo ubica en “leve alivio” (1.81/4) según la significación de la escala. Al terminar el estudio el grupo DP prácticamente se ubica en “completo alivio” (3.99/4) y el grupo AC en “significativo alivio” (3.32/4). Si analizamos porcentualmente considerando los promedios, vemos que el alivio del dolor a la H1 es mayor un 74.0% en el grupo DP que en el grupo AC; a las H6 es + 52.6% y al terminar el estudio tienden a acercarse las cifras del promedio: + 20.2%. (Tabla 4)

**Tabla 4.** Comparación del grado de alivio del dolor según tratamiento recibido y tiempo

	DF	±DE	IC 95%	AC	±DE	IC 95%	% Alivio ( DP/AC )	Valbr p
H1		3,15± 1,16	2,90- 3,40		1,81± 1,33	1,52- 2,10	+74,0	0,0000*
H2		3,77± 0,63	3,63- 3,90		2,47± 1,41	2,17- 2,77	+52,6	0,0000*
H6		3,99± 0,11	3,96- 4,01		3,32± 1,10	3,08- 3,55	+20,2	0,0000*

\* Diferencias significativas al 5%

El alivio total del dolor TOTPAR calculado tanto ponderado como sin ponderar muestra una diferencia estadísticamente significativa de las dos valoraciones en beneficio del grupo DP, lo que avala los datos anteriores respecto al grado de alivio del dolor. ([Tabla 5](#))

**Tabla 5.** Alivio total del dolor TOTPAR según tratamiento

TOTPAR	DP	$\pm D\xi$	IC 95%	AC	$\pm D\xi$	IC 95%	Valbr p
Ponderado	35,6	$\pm 2,3$	34,1-37,1	27,7	$\pm 9,6$	26,2-29,1	<0,0001*
Sin ponderar	10,9	$\pm 1,7$	10,3-11,5	7,6	$\pm 3,3$	7,0 -8,2	<0,0001*

\* Diferencias significativas al 5%

La prevalencia de síntomas asociados al dolor menstrual muestra que el abdomen inflamado es el síntoma de mayor presencia en ambos grupos, le sigue el dolor lumbar, la irritabilidad, el dolor de mamas y la cefalea. La diferencia entre grupos no es significativa estadísticamente a la H0. A las seis horas H6 luego de la toma de la medicación, la disminución de la gravedad de los síntomas en el grupo DP es mayor que en el grupo AC, siendo la diferencia estadísticamente significativa en todos los síntomas, excepto en el dolor de mamas. ([Tabla 6](#))

**Tabla 6.** Evolución de la gravedad de los síntomas acompañantes según tratamiento y tiempo

Síntoma/Tiempo	DP ±DS	erf%	AC	±DS	erf%	Valor p
* AI (n/%)	65 / 75,6%		66 / 77,65%		0,7178	
H0	2,09±0,72		2,23±0,70		0,2787	
H6	0,13±0,35	-93,78	0,73±0,95	-67,26	0,0000*	
† DL (n/%)	55 / 63,95%		54 / 63,53%		0,7869	
H0	2,14±0,78		2,26±0,83		0,4617	
H6	0,13±0,43	-93,93	0,63±0,96	-72,12	0,0006*	
‡ I (n/%)	42 / 48,84%		43 / 50,59%		0,9567	
H0	1,86±0,84		1,77±0,81		0,6186	
H6	0,09±0,48	-95,16	0,49±0,84	-72,32	0,0097*	
§ DM(n/%)	36 / 41,86%		32 / 37,65%		0,8682	
H0	1,67±0,72		1,81±0,86		0,4483	
H6	0,25±0,50	-85,03	0,53±0,15	-70,72	0,0944	
C (n/%)	34 / 39,53%		38 / 44,71		0,6556	
H0	1,79±0,85		1,95±0,87		0,4515	
H6	0,06±0,24	-96,65	0,50±0,92	-74,36	0,0085*	

\* AI: Abdomen Inflamado; † DL: Dolor Lumbar, ‡ I: Irritabilidad, § DM: Dolor de Mamas, || C: Cefalea.

\* Diferencias significativas al 5%

Si consideramos el porcentaje de disminución de la gravedad de los síntomas acompañantes comparando los promedios, se nota que todos los síntomas a las seis horas H6 en el grupo DP disminuyen en gravedad por encima del 90%, excepto del dolor de mamas que lo hace en un 85%. Las cifras porcentuales del grupo AC son menores.

#### Seguridad

Las reacciones adversas reportadas son mínimas y están dentro de lo que se podría esperar al utilizar este tipo de fármacos: sueño y náusea en el grupo DP casos (2.3%) y sueño en el grupo AC control (1.2%). Las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada, de corta duración, aparecieron entre los 15 y 20 minutos después de la toma de la medicación, fueron de causalidad posible y no requirieron tratamiento.

#### Satisfacción por el tratamiento asignado

Al comparar el grado satisfacción global por el tipo de tratamiento entre el grupo casos DP y el grupo controles AC según la valoración de pacientes y médicos, se encontró una diferencia significativa estadísticamente a favor del grupo DP. De acuerdo a los pacientes. el 98,8% del grupo DP y el 62.4% grupo AC se manifestó entre “satisfecho y muy satisfecho” y entre los médicos investigadores el 97,7% del grupo DP y el 62.4% del grupo AC indicó sentirse entre “satisfecho y muy satisfecho” con el tipo de tratamiento prescrito. (Fig. 3 y Fig. 4)

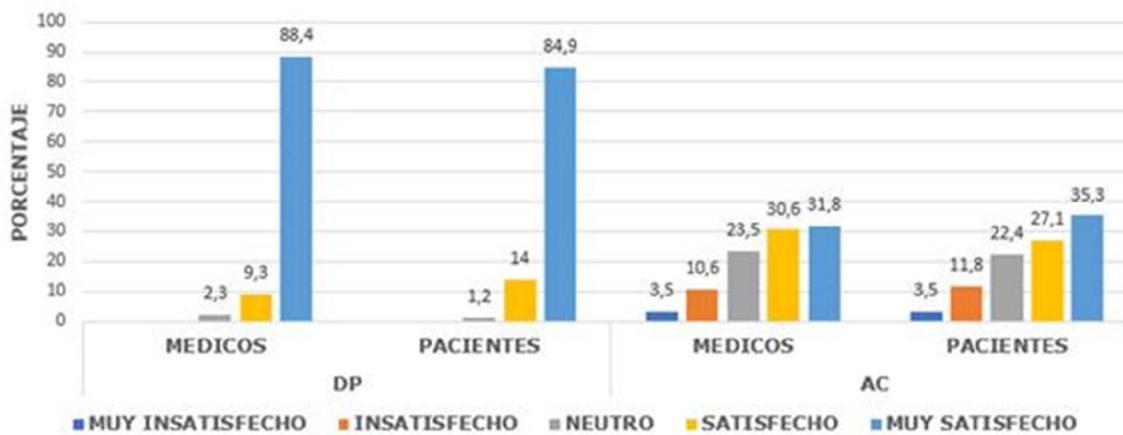


Fig. 3. Satisfacción por el tratamiento asignado según médicos y pacientes

Evaluador	DP( $\bar{x} \pm DS$ )	IC 95%	AC( $\bar{x} \pm DS$ )	IC 95%	Valor de p
Pacientes	4,84 $\pm$ 0,40	4,75 - 4,92	3,79 $\pm$ 1,15	3,54 - 4,04	0,0000*
Médicos	4,86 $\pm$ 0,41	4,77 - 4,95	3,76 $\pm$ 1,12	3,52 - 4,01	0,0000*

Fig. 4. Satisfacción por el tratamiento asignado según médicos y pacientes  
\* Diferencias significativas al 5%

## DISCUSIÓN

El desarrollo del estudio cumplió con los aspectos éticos necesarios, el número de pacientes aleatorizados según lo determinado en el cálculo muestral y los requisitos establecidos para estudios aleatorizados doble ciego en grupos paralelos. Tres países distintos aportaron pacientes para estudio de una manera equilibrada entre casos y controles. Los grupos DP y AC formados aleatoriamente fueron homogéneos desde el punto de vista demográfico y clínico básico a la H0, línea de base, antes del tratamiento, con una diferencia no significativa que avala los resultados del efecto farmacológico de los medicamentos en los pacientes investigados y su análisis comparativo.

Respecto a la eficacia, los resultados nos comunican que la disminución de la intensidad del dolor valorada por la EVA, la PID y la SPID es mayor y más rápida de manera significativa para la combinación dexketoprofeno + pamabrom (DP) que para acetaminofén en monoterapia. De igual manera el alivio del dolor PAR y el alivio total TOTPAR son estadísticamente significativos a favor de la combinación DP confirmando su mayor eficacia. El análisis de la evolución de los síntomas acompañantes también nos indica que existe un alivio mayor para pacientes que tomaron la combinación DP que para las pacientes en las que se administró acetaminofén siendo la diferencia estadísticamente significativa en todos los síntomas excepto del dolor de mamas que, aunque es mayor, la diferencia no es significativa. Las reacciones adversas reportadas no son nada especial, son mínimas y están dentro de lo esperado para este tipo de fármacos. Con lo mencionado respecto a eficacia y seguridad, la impresión global que tienen los pacientes y médicos respecto del tratamiento recibido es significativo a favor de la combinación de dexketoprofeno + pamabrom. Todos los resultados del estudio en las diversas variables estudiadas son consistentes y no presentan notables e inesperadas variaciones. El objetivo de demostrar que la adición de pamabrom al dexketoprofeno mejora la eficacia en el control del dolor y otros síntomas de la DiPr se cumple.

Estudios señalan que las dismenorreas constituyen un motivo frecuente de consulta de las mujeres en ginecología y medicina general. Alteran la calidad de vida de las pacientes y a menudo se experimentan como algo inevitable. Una anamnesis detallada y una exploración física, cuando las pacientes no son vírgenes, son las bases del diagnóstico de una posible causa secundaria. Pueden resultar necesarias otras pruebas como la ecografía pélvica. Se debe investigar en concreto la existencia de una endometriosis en caso de signos asociados como disuria, disquecia, dispareunias o infertilidad sin otra causa detectada. Según el carácter primario o secundario de las dismenorreas, el tratamiento incluye los antiinflamatorios no esteroideos, la prescripción continuada de la píldora anticonceptiva, un apoyo psicológico y el tratamiento de una posible patología subyacente.<sup>(2)</sup>

Algunos autores plantean otras terapias no farmacológicas de apoyo. Como en el grupo de terapia manual se observó una mejora en la severidad de dolor; en el grupo de acupuntura se mostró una mejora significativa en la intensidad del dolor y en los síntomas dismenorréicos; en el grupo de electroterapia se observó una disminución significativa en la severidad del dolor y del dolor general; en el grupo de acupresión se mostró una mejora significativa en la intensidad del dolor, duración del dolor y en la mayoría de los dominios de la calidad de vida y en el grupo de ejercicios se observó una disminución significativa en la intensidad del dolor. Conclusiones: esta revisión sistemática encontró mejoras significativas en la intensidad del dolor al realizar

diferentes intervenciones (terapia manual, acupuntura, electroterapia, acupresión y ejercicios) en pacientes con dismenorrea primaria.<sup>(4)</sup>

La mejor eficacia esperada de la terapia combinada de dexketoprofeno + pamabrom podría estar justificada por los diferentes mecanismos de acción de los fármacos: el bloqueo en la producción de prostaglandinas por parte del dexketoprofeno y el efecto diurético por parte del pamabrom que ayuda a disminuir la retención de líquidos y coadyuva sobre el control de la hiperactividad del miometrio y de algunas de las molestias adicionales al dolor. Esto hace de la combinación fija dexketoprofeno + pamabrom una combinación racional y coherente.

Con los resultados enunciados es posible inferir que los tratamientos sean más cortos, con la potencial reducción del consumo de fármacos y disminución de la incidencia de reacciones adversas, aparte que un mejor tratamiento restringe el impacto en la capacidad de llevar a cabo las tareas cotidianas reduciendo el costo económico que las limitaciones implica. Sin embargo, la generalización de los resultados de este estudio podría verse limitada por varios problemas como el no seguimiento a más largo plazo de las pacientes con dosis múltiples en el tiempo, el uso preventivo premenstrual, la toma conjunta con anticonceptivos hormonales, aspectos que deberían considerarse para la realización de nuevos estudios de apropiado diseño.

Los datos obtenidos en la presente investigación están acordes con la información de estudios anteriores corroborando y aumentando las experiencias previas documentadas que revelan una potenciación de la acción analgesia del AINE con el pamabrom en el tratamiento de la dismenorrea primaria.

Dexketoprofeno 25 mg + pamabrom 50mg en combinación a dosis fija es significativamente más eficaz y rápido en el control del dolor y otros síntomas presentes en la dismenorrea primaria que acetaminofén 500mg, demostrando la validez de añadir un diurético suave a un analgésico para incrementar su eficacia en este tipo de patología. El tratamiento con la combinación dexketoprofeno + pamabrom no reporta reacciones adversas graves.

#### Uso clínico en la práctica

Considerando los resultados del estudio, se recomienda la prescripción de la combinación a dosis fija de dexketoprofeno + pamabrom como una conveniente alternativa al uso en monoterapia de un AINE o analgésico periférico en el manejo del dolor presente en la dismenorrea primaria, particularmente cuando el cuadro algésico se acompaña de otros síntomas como hinchazón abdominal, mastalgia, dolor lumbar, etc.

## AGRADECIMIENTO

Expresamos nuestra gratitud al M.SC. Juan Carlos Vanegas Pissa, Bioestadístico de la Universidad de Ciencias Médicas UCIMED – Costa Rica, por su apoyo con el análisis

estadístico, así como a Gutis Ltda. por la donación de los fármacos en estudio y medicación de rescate.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lay panel L, Debaina E, Sauvanetab E, et al. Del síntoma al diagnóstico. Dismenorrea. EMC - Tratado de Medicina. [Internet]. March 2017 [citado 18/10/2019]; 21 (1): 1-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1636541016818000>
2. Morgan-Ortiz F, Morgan-Ruiz F, Báez-Barraza J, et al. Dismenorrea: una revisión. Rev Med UAS [Internet]. 2015 Ene-Mar [citado 18/10/2019]; 5(1):29-42. Disponible en: <http://hospital.uas.edu.mx/revmeduas/pdf/v5/n1/dismenorrea.pdf>
3. Ortiz MI. Eficacia de un programa fisioterapéutico para la atención de dismenorrea primaria. Revista Mexicana de Investigación en Cultura Física y Deporte [Internet]. 2016 [citado 18/10/2019]; 7(9):1-18. Disponible en: <http://ened.conade.gob.mx/Documentos/REVISTA%20ENED/Revista9/articulo1.pdf>
4. López Méndez C, Girón Damas P, Molina Gómez MC, et al. Efectividad de la Fisioterapia en la dismenorrea primaria. Revisión sistemática. Cuestiones de fisioterapia. Revista Universitaria de Información e Investigación en Fisioterapia [Internet]. 2020 [citado 18/10/2019]; 49(3): 36-40 Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7562464>
5. Brouard R, Bossmar T, Fournié-Lloret D, et al. Effect of SR49059, an orally active V1a vasopressin receptor antagonist, in the prevention of dysmenorrhoea. BJOG [Internet]. 2000 May [citado 18/10/2019]; 107(5):614-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10826575>
6. Strömberg P, Akerlund M, Forsling ML, et al. Vasopressin and prostaglandins in premenstrual pain and primary dysmenorrhea. Acta Obstet Gynecol Scand [Internet]. 1984 [citado 18/10/2019]; 63(6):533-8. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.3109/00016348409156715>
7. Muñoz Cedeño P K, Camacho Desiderio JE, Alvarado Chiquito O, et al. La dismenorrea como principal causante de periodos menstruales doloroso. RECIAMUC [Internet]. 2019 [citado 18/10/2019]; 3(3): 769-788. Disponible en: [https://doi.org/10.26820/reciamuc/3.\(3\).julio.2019.769-788](https://doi.org/10.26820/reciamuc/3.(3).julio.2019.769-788)
8. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015 Jul [citado 18/10/2019]; 30(7):CD001751. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001751.pub3>

9. Hanna M, Moon JY. A review of dexketoprofen trometamol in acute pain. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2018 Apr [citado 18/10/2019]; 35(2): 189-202. Disponible en DOI: <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1457016>
10. Ezcurdia M1, Cortejoso FJ, Lanzón R, et al. Comparison of the Efficacy and Tolerability of Dexketoprofen and Ketoprofen in the Treatment of Primary Dysmenorrhea. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 1998 Dec [citado 18/10/2019]; 38(S1):65S-73S. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9882084>
11. Lucio-Maldonado S, Cruz-Salinas MA, López-Bojórquez E, et al. Bioanalytical Method for Pamabrom (Determined as 8-Bromotheophylline) and its Application to a Pharmacokinetic Study. *J Bioequiv Stud* [Internet]. 2017 Mar [citado 18/10/2019]; 3(1): 101. Disponible en: DOI: <http://doi.org/10.15744/2575-551x.3.101>
12. Núñez-Claudiel B, Cáceres-Matos R, Vázquez-Santiago S, et al. Consecuencias de la dismenorrea primaria en adolescentes y mujeres. *Revisión Sistemática Exploratoria* [Internet]. 2020[citado: 18/10/2019]; (3): 132-147. <https://doi.org/10.6018/igual.402211>
13. Patil MV, Kolekar GB. Binding of Drug Pamabrom to Human Hemoglobin: Structural and Thermodynamic Characterization Studies. *IJSR* [Internet]. 2014 Nov [citado 18/10/2019]; 3(11): 3095-3109. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/9f8b/b74dd28b46ba709b51fc33256980baa4885d.pdf>
14. Serinken M, Eken C, Karcio lu Ö. Intravenous Dexketoprofen versus Intravenous Paracetamol for Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. [Balkan Med J](#) [Internet]. 2018 Jul [citado 18/10/2019]; 35(4):301-305. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2016.0536>
15. Núñez-Claudiel B, Cáceres-Matos R, Vázquez-Santiago S, et al. Consecuencias de la dismenorrea primaria en adolescentes y mujeres. *Revisión Sistemática Exploratoria. IQual. Revista De Género E Igualdad*[Internet]. 2020[citado 18/10/2019] ;3: 132-147. Disonible en: <https://doi.org/10.6018/igual.402211>
16. Ali Z, Burnett I, Eccles R, et al. Efficacy of a paracetamol and caffeine combination in the treatment of the key symptoms of primary dysmenorrhea. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2007 Apr [citado 18/10/2019]; 23(4):841-51. Disonible en: DOI: <http://doi.org/10.1185/030079907x182239>
17. Di Girolamo G, Sánchez AJ, De Los Santos AR, et al. Is acetaminophen, and its combination with pamabrom, an effective therapeutic option in primary dysmenorrhoea? *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2004 Mar [citado: 18/10/2019]; 5(3):561-70. Disponible en DOI: <https://doi.org/10.1517/14656566.5.3.561>
18. Ortiz M, Murguía-Cánovas G, Vargas-López LC, et al. Naproxen, paracetamol and pamabrom versus paracetamol, pyrillamine and pamabrom in primary dysmenorrhea: a randomized, double-blind clinical trial; *Medwave* [Internet]. 2016 Oct [citado: 18/10/2019]; 16(9): e6587. Disponible en: DOI: <http://doi.org/10.5867/medwave.2016.09.6587>

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses

\*\* Iván Guayasami Landazuri .Autor principal de la investigación y trabajo en para Grünenthal Ecuatoriana y Gutis Ltda. en la Dirección Médica y Capacitación.

\*\*\* El resto de los autores participaron en la redacción del artículo.

### **CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO**

Guayasami Landazuri I, Rivera Ochoa V, González Fernández Y, et al. Dexametopropfen más paracetamol versus acetaminofen en dismenorrea primaria: estudio controlado, randomizado, doble ciego, multicéntrico. Rev Méd Electrón [Internet]. 2020 Nov.-Dic. [citado:        fecha        de        acceso];42(6). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3516/4983>