

## PROSTAGLANDINAS MENSTRUALES Y DISMENORREA

## SU MODULACION POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

GUILLERMO DI GIROLAMO<sup>1</sup>, MARTHA A.F. GIMENO<sup>2</sup>, ALICIA FALETTI<sup>2</sup>, ANTONIO RAUL DE LOS SANTOS<sup>3</sup>,  
MANUEL L. MARTI<sup>3</sup>, ROGELIO ZMIJANOVICH<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Segunda Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, <sup>2</sup> Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CEFYBO),

<sup>3</sup> Primera Cátedra de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires,

<sup>4</sup> Servicio de Ginecología Hospital Militar Campo de Mayo

**Resumen** Se estudió con un diseño prospectivo, doble ciego cruzado, la eficacia y tolerancia analgésica y las modificaciones de las prostaglandinas menstruales inducidas por clonixinato de lisina (CL), controlado con ibuprofeno (I) y placebo (P). El tratamiento comprendió 4 ciclos consecutivos: en el primero todas las pacientes se abstuvieron de tomar medicación; en los tres restantes recibieron dosis fijas, doble ciego de 1 comprimido cada 6 horas conteniendo CL 125 mg o I 400 mg o P en orden al azar, desde 3 días antes del comienzo de la menstruación por un lapso de 8 días. Se efectuaron controles en cada menstruación evaluándose el dolor en escala de 0 a 4, aparición del síntoma premenstrual e intramenstrual, grado de alivio y aparición de efectos adversos. Durante las menstruaciones las pacientes registraron en un diario sus autoevaluaciones de dolor y recolectaron todo el sangrado menstrual durante los 3 primeros días. La intensidad del dolor menstrual no experimentó cambios entre el control de ingreso (3.16) y el del ciclo sin medicación (3.04), pero disminuyó significativamente con P(2.4), CL (1.79) e I (1.54). Los ciclos con medicación activa mostraron intensidades de dolor significativamente menores que con P. Con P 42% refirieron dolor premenstrual, que se redujo significativamente al 17% (CL) y a 12,5% (I). En los ciclos con activo un 21% estuvieron asintomáticas durante el período premenstrual y menstrual y un 71% (CL) y 75% (I) alivio parcial. El diario de la paciente arrojó una reducción significativa con CL e I durante el 1ro. y 2do. día respecto del P, estas diferencias fueron reduciéndose hasta desaparecer al 4to. día. Los niveles de PGs menstruales variaron paralelamente con las intensidades de dolor con reducción respecto al basal de 29% para P (NS); 58% para CL y 61% para I, resultados ambos significativos,  $p < 0.01$ .

**Abstract** *Menstrual prostaglandins and dysmenorrhea: modulation by non-steroidal antiinflammatory drugs.* The analgesic efficacy and tolerance of lysine clonixinate (LC) as well as LC-induced changes

in menstrual prostaglandin levels were studied according to a prospective double-blind randomized crossover design, controlled with ibuprofen (I) and placebo (P). Treatment consisted in 4 consecutive phases: in the first phase, patients refrained from taking medication and during the remaining three phases, they received double-blind fixed doses of 1 tablet of lysine clonixinate 125 mg, I 400 mg or P, q.6h. at random, three days before onset of menses and during 8 days thereafter. Controls were carried out at each menstrual cycle, assessing pain according to a scale from 0 to 4, onset of premenstrual and intramenstrual symptoms, relief of pain and occurrence of side-effects. During menstruation, patients recorded their assessments of pain in a diary and collected the whole menstrual bleeding during the first three days. The intensity of menstrual pain remained unchanged in controls upon admission (3.16) and during the phase with no treatment (3.04), but was significantly reduced with P (2.4), LC (1.79) and I (1.54). Significantly lower pain intensities compared with placebo were seen with active treatment phases. Forty-two percent of patients treated with P reported premenstrual pain which was significantly reduced to 17% with LC and to 12.5% with I. Active treatment phases revealed 21% of asymptomatic patients during premenstrual and menstrual periods and 71% (LC) and 75% (I) of cases with partial relief of pain. Patients' diaries showed significant pain reductions with LC and I, during the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> days compared with P; such differences were gradually reduced to nil by the 4<sup>th</sup> day. Levels of menstrual PGs changed according to pain intensity reductions from baseline (P: 29%, (NS); LC: 58% and I: 61%; both were statistically significant,  $p < 0.01$ ).

**Key words:** prostaglandins, dysmenorrhea, lysine clonixinate, ibuprofen, NSAIDs

La dismenorrea es la afección ginecológica más frecuente en mujeres jóvenes. Consiste en dolor pelviano

Recibido: 1-X-1998

Aceptado: 3-III-1999

**Dirección postal:** Dra. Martha AF Gimeno, CEFYBO, Serrano 669, 1414 Buenos Aires, Argentina  
Fax: 54-11-4856-2751. E-mail: gdiro@intramed.net.ar

cíclico, relacionado con las menstruaciones, sin base orgánica evidenciable, acompañado a menudo de náuseas, cefaleas, irritabilidad, vómitos y ocasionalmente diarrea.

Se han identificado, en pacientes portadores de dismenorrea primaria, las siguientes anomalías que serían responsables del dolor menstrual: elevación del

tono miométrial de reposo en 10 mmHg y de la presión miométrial, de 120 a 150 mmHg, durante la contracción; incremento en la frecuencia y disritmia de las contracciones uterinas.

Se ha postulado que estos cambios conducen a una reducción del flujo sanguíneo uterino que a través de la hipoxia, induce un incremento en la síntesis de diferentes mediadores lipídicos como prostaglandinas (PGs), endoperóxidos, leucotrienos (LTs) y factor activador plaquetario (PAF). Estos autacoides sensibilizan las terminaciones libres de fibras de dolor a la acción de la bradicina u otros estímulos físicos o químicos<sup>1</sup>.

La producción endometrial de PGE<sub>2</sub> y especialmente de PGF<sub>2α</sub> se incrementa durante la fase luteal y el período menstrual de ciclos ovulatorios<sup>2, 3</sup>, lo que es consistente con la ocurrencia de dismenorrea primaria en ciclos bifásicos.

Diferentes AINES como: fenamatos, derivados de los ácidos propiónico e indolacético y los oxicamos han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la dismenorrea<sup>5, 6</sup>.

En razón que sólo del 70 al 80% de las pacientes tratadas experimentan alivio de los síntomas con estas drogas<sup>6, 7</sup>, otros mediadores no influidos por los AINES clásicos como: leucotrienos (LTs)<sup>8, 9</sup>, PAF y vasopresina se han responsabilizado de la hiperestimulación contráctil uterina.

El clonixinato de lisina (CL) es un antiinflamatorio no esteroideo, que ha demostrado en estudios in vitro e in vivo, a concentraciones similares a las alcanzadas por dosis terapéuticas una inhibición selectiva de la COX<sub>2</sub>, sin afectar la actividad COX<sub>1</sub><sup>15, 16</sup>.

Su acción analgésica y antiinflamatoria demostrada en ensayos clínicos controlados de dolor crónico<sup>10</sup> y agudo<sup>11, 13</sup> está asociada a una muy buena tolerancia gastrointestinal<sup>10</sup>.

La actividad en el tratamiento de la dismenorrea primaria fue establecida en un estudio previo doble ciego cruzado, contra placebo, en donde demostró mayor eficacia en el control del dolor y de los síntomas, asociados con una buena tolerancia<sup>14</sup>.

El objetivo de este estudio fue establecer mediante un ensayo clínico prospectivo randomizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo (P) e ibuprofeno (I) la eficacia analgésica, la incidencia de efectos adversos y las modificaciones en los niveles de prostaglandinas en sangre menstrual en pacientes portadoras de dismenorrea primaria.

## Pacientes y métodos

Se incluyeron 24 pacientes, mayores de 18 años portadoras de dismenorrea primaria, con dolor de tipo cólico o continuo, localizado en el abdomen inferior e irradiado a miembros inferiores, de más de 1 año de evolución; con ciclos bifásicos

regulares, buen estado psicofísico y estabilidad emocional y libres de toda patología estructural en el aparato genital.

Se excluyeron aquellas que presentaran dismenorrea secundaria, de origen ginecológico o extraginecológico, enfermedad gastrointestinal u osteoarticular, medicadas en el mes previo con anticonceptivos orales o que lo utilizaran como método de planificación familiar; asma bronquial, urticaria u otra manifestación alérgica conocida de los inhibidores de la ciclooxigenasa, enfermedad renal o hepática, alteración psíquica o neurológica que le impidiera expresar la intensidad del dolor o de cooperar durante los 5 meses del ensayo, y aquellas que estuvieran medicadas con AINES o corticosteroides. Las pacientes incorporadas dieron su conformidad por escrito a participar en el ensayo. El protocolo fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Militar Campo de Mayo.

La intensidad del dolor menstrual se evaluó mediante un score de 0 a 4, para 0 = ausente, 1 = leve (referida como una ligera molestia), 2 = moderado (dolor circunscripto a la zona pelviana), 3 = intenso (dolor que compromete el estado general), 4 = muy intenso (dolor que imposibilita realizar las tareas habituales y exige reposo en cama).

El ensayo se extendió a 4 ciclos menstruales consecutivos; durante el primer ciclo las pacientes no ingirieron ninguna medicación, en los 3 ciclos restantes recibieron con dispositivo doble ciego al azar secuencias sorteadas al azar de clonixinato de lisina (Dorixina®, Lab. Roemmers) (CL) e ibuprofeno (I buprofeno, Lab. Roemmers) (I).

La medicación se administró en dosis fija de un comprimido cada 6 horas, comenzando 72 horas antes de la fecha posible del inicio de la menstruación y extendiéndose por 5 días o hasta la finalización de la misma.

Los comprimidos fueron de igual aspecto y tamaño, para asegurar el diseño doble ciego, conteniendo 125 mg de CL, 400 mg de I o P, confeccionados con el excipiente de los productos activos.

No se autorizaron durante el ensayo psicofármacos ni morfinosimiles. Desde 5 días antes y durante el ciclo de tratamiento no se permitió el consumo de medicación analgésica o antiinflamatoria.

Los controles de cada ciclo fueron realizados el 5to. día del período. En cada visita se evaluó la intensidad del dolor menstrual y su extensión en los períodos premenstrual, menstrual y postmenstrual, la respuesta al tratamiento (sin modificaciones, alivio parcial, alivio total) y la reaparición del dolor entre dosis, que se consideró precoz cuando lo hizo antes de las 4 horas de la dosis o tardó cuando fue posterior.

Se indagaron además, las modificaciones en la duración de los ciclos, cantidad de sangrado, modificaciones en la sintomatología local y general asociadas a la dismenorrea y la aparición de posibles efectos adversos mediante interrogatorio abierto y cerrado.

Cada paciente consignó en un diario la intensidad del dolor con la última dosis de ese día durante los primeros 4 días de la menstruación.

Conjuntamente con el seguimiento diario las pacientes fueron instruidas para la recolección de todo el sangrado menstrual durante los primeros 3 días mediante el uso de tampones de diferentes tamaños: grande, mediano o chico (según la paciente) que una vez utilizados, fueron colocados en frascos de vidrio debidamente rotulados conteniendo 40 ml de solución fisiológica, conservados en heladera hasta su traslado al laboratorio para la determinación de prostaglandinas.

### Procesamiento de la muestra

Los frascos debidamente rotulados y conteniendo las respectivas muestras fueron pesados antes de procesarlos (M). Se comprimó cada tampón para extraer el máximo del líquido

absorbido en el mismo. Se descartó el tampón, y el líquido menstrual obtenido más la solución salina contenida en los frascos se colocaron en tubos volumétricos de centrifuga de 50 ml. Los frascos que contenían las muestras fueron nuevamente pesados conteniendo 40 ml de solución salina ( $m_1$ ). Se centrifugaron las muestras obtenidas a 3000 rpm y los sobrenadantes resultantes se utilizaron para la extracción de  $PGF_{2\alpha}$ . El total del volumen obtenido de cada muestra se extrajo 3 veces con acetato de etilo a pH 3 y el extracto se llevó a sequedad en estufa de vacío a temperatura ambiente previo agregado de  $Na_2SO_4$  anhidro y filtrado para eliminar restos de humedad. El extracto evaporado obtenido se guardó a  $-20^\circ C$  hasta la determinación de  $PGF_{2\alpha}$  por radioinmunoensayo. Por otro lado los tampones fueron pesados antes de entregar a los pacientes para obtener un peso promedio ( $m_1$ ).

El fluido menstrual de cada muestra (fm) se expresó en gramos mediante el siguiente cálculo:  $fm (g) = M_1 - m_1 - m_1$ .

*Radioinmunoensayo para  $PGF_{2\alpha}$*

$PGF_{2\alpha}$  fue cuantificada por un radioinmunoensayo específico utilizando un anticuerpo producido en conejo adquirido a Sigma Chemical Co (St Louis, MO, USA). Los residuos de las muestras y todos los reactivos se reconstituyeron en buffer fosfato salino 0.01 M (pH = 7.4) que contenía 0.15 M de NaCl, 0.1% de suero de albúmina bovina (BSA) y 0.1% de azida sódica. Las fracciones de los testigos o de las muestras (100  $\mu$ l) se incubaron con el anticuerpo (500  $\mu$ l) por 30 minutos a  $4^\circ C$ . La dilución final del anticuerpo fue 1:100 y la sensibilidad del ensayo fue 12.5 pg/tubo. Cumplido los 30 minutos de preincubación con el anticuerpo se les agregó a cada tubo 100  $\mu$ l de [ $^3H$ ] -  $PGF_{2\alpha}$  (4.500 cpm de actividad específica = 160-190 Ci/mmol, adquirido a Amersham Life Science, Buckinghamshire, Inglaterra) y se los incubó durante 60 minutos a  $4^\circ C$ . La separación de las especies unidas y libre se realizó con el agregado de 200  $\mu$ l de una suspensión de carbón: dextrán (1%: 0.1%). Las reacciones cruzadas fueron 60% con  $PGF_{1\alpha}$  y menos de 0.1% con otras PGs. El coeficiente de variación intra-ensayo e inter-ensayo fueron 6.0 y 12% respectivamente. Los niveles obtenidos de cada muestra se expresaron como pg (picogramos) de  $PGF_{2\alpha}$ /g fluido menstrual.

*Metodología estadística*

Los datos obtenidos fueron cargados, validados y analizados mediante el programa Statistica de Statsoft, IncTulsa OK: C 1994.

Se practicaron pruebas paramétricas y no paramétricas: ANOVA de Kruskal Wallis, Friedman, ANOVA para mediciones repetidas con comparaciones Post hoc de las medias, test de Student-Newman-Keuls de comparaciones múltiples, test de Mc Nemar y test de Ji cuadrado.

Las diferencias encontradas fueron consideradas como estadísticamente significativas cuando el valor de p fue menor del 5%.

**Resultados**

Fueron estudiados 24 pacientes con menarca a los  $12 \pm 1.2$  años, fecha de inicio de la dismenorrea a los  $17.5 \pm 3.3$  años y ciclos regulares de 28 a 29 días con  $4.1 \pm 1$  de sangrado menstrual.

La totalidad manifestó dolor intramenstrual, en 7 de las 24 se extendió también al período premenstrual y sólo 1 refirió el síntoma que abarcó el período premenstrual, menstrual y postmenstrual.

A la totalidad de las variables utilizadas para evaluar la eficacia y tolerancia analgésica de los 3 tratamientos, le fue practicado un análisis de varianza para diseño cruzado, descartándose el efecto de la secuencia del tratamiento en los resultados.

Como se aprecia en la Fig. 1, la intensidad del dolor menstrual disminuyó de manera no significativa, de  $3.16 \pm 0.48$  en el control de ingreso, a  $3.04 \pm 0.55$  en el 1er. ciclo sin medicación, por lo que puede atribuirse al azar.

En cambio se observó una franca diferencia, con significación estadística entre los ciclos no tratados y el medicado con P ( $2.41 \pm 0.71$ ) ( $p < 0.001$  test de Newman Keuls).

Las comparaciones entre los ciclos con drogas activas y P arrojaron disminuciones significativas de la intensidad de dolor con CL:  $1.79 \pm 0.88$  ( $p < 0.00001$ ) e I:

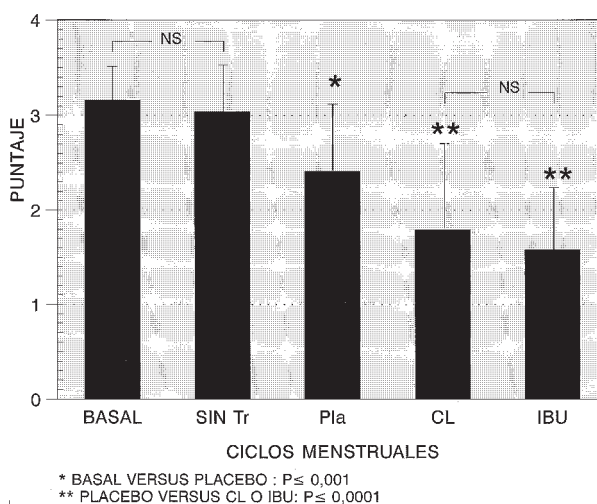


Fig. 1.- Dolor menstrual

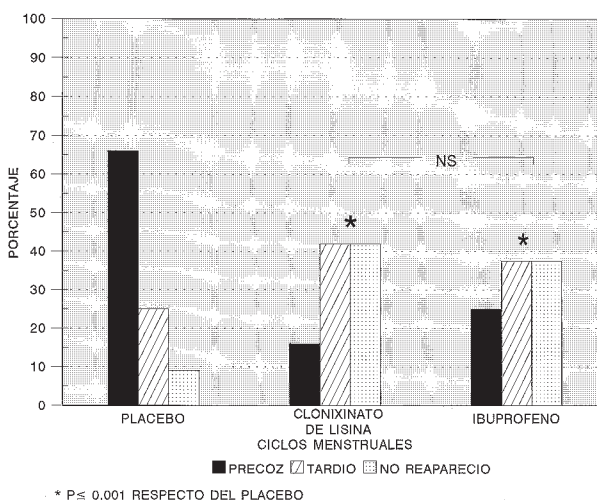


Fig. 2.- Reaparición del dolor entre dosis

1.58 ± 0.65 (p < 0.00001) respecto del P, no demostrándose diferencias entre sí.

Ninguna paciente en el ciclo P alcanzó un alivio total del dolor, que sí ocurrió en el 21% durante los ciclos con CL e I. Como dato complementario se observó alivio parcial más frecuente durante los ciclos con CL (71%) e I (75%) que con P (54%), que es estadísticamente significativo (p < 0.001).

El 100% de las pacientes presentaron dolor intramenstrual que se extendió en 10 de las 24 (42%) al período premenstrual durante el ciclo con P. Estos porcentajes difirieron en forma significativa (p < 0.05) durante los ciclos con activo en los que 21% de las pacientes (5/24) estuvieron libres de dolor y 17% (4/24) con CL y a 12.5% (3/24) con I presentaron dolor premenstrual.

En la Fig. 2, se muestra que el 67% (16/24) de las pacientes bajo tratamiento con P refirieron reaparición precoz del síntoma comparados con sólo 17% (4/24) con CL y 25% (6/24) con I (p < 0.001).

Los porcentajes de pacientes libres de dolor fueron significativamente superiores durante los ciclos con droga activa (p < 0.001). Así un 42% (10/24) de las tratadas con CL y 37% (9/24) de las medicadas con I refirieron ausencia de dolor interdosis comparado con sólo el 8.5% (2/24) durante el ciclo con P.

Las modificaciones en la intensidad del dolor obtenidos a partir del diario del paciente (Fig. 3) arrojan durante el ciclo con P una reducción significativa al 2do y 2er día menstrual comparado con el ciclo sin tratamiento.

Cuando se analizaron los resultados obtenidos durante los ciclos con CL e I se apreció una reducción significativa del dolor al 1º y 2º día respecto del ciclo sin tratamiento y con P.

En el 3er. día las diferencias se mantuvieron cuando se compararon con el ciclo sin tratamiento, pero desa-

parecieron cuando se compararon ambos ciclos activos con el P.

En el 4to. día no se detectaron diferencias en las intensidades de dolor, hubieran recibido o no tratamiento.

La evaluación del dolor menstrual a lo largo de los 4 días, no arrojó diferencias en el grado de control del síntoma entre el CL y el I.

No se demostraron diferencias significativas en la incidencia de cefaleas (18/24), mastalgia (17/24) y sensación de malestar (18/24) entre el ciclo sin tratamiento y aquel con P (16/24, 16/24 y 20/24, respectivamente).

La incidencia de estos síntomas se redujo significativamente (Mc Nemar, p < 0.01) bajo el tratamiento con CL (cefaleas 6/24, mastalgia 6/24 y sensación de malestar 8/24) e I (5/24, 6/24 y 7/24 respectivamente), no demostrándose diferencias entre sí.

La incidencia de efectos adversos fue similar en todos los ciclos terapéuticos e involucró la esfera gastrointestinal. Cuatro pacientes refirieron epigastralgia en el ciclo sin tratamiento, 3 con P y 2 en ambos ciclos activos.

Ninguna paciente abandonó el estudio por intolerancia.

No se detectaron entre las diferentes fases del ensayo modificaciones en la duración del ciclo menstrual, en la extensión de la menstruación, ni en el volumen del sangrado durante el ensayo.

En la Fig. 4 se consignan los valores promedio y error standard de los niveles de PGF<sub>2α</sub> obtenidos del sangrado menstrual durante los 3 días de cada ciclo de tratamiento. Cada valor surge de promediar los niveles de PGs obtenidos de los tampones utilizados cada día y se expresan como pg de PGF<sub>2α</sub>/g fluido menstrual/ciclo.

El análisis de varianza demostró una reducción estadísticamente significativa de los niveles de PGs tanto durante el ciclo de tratamiento con CL (58%) como con I (61%) respecto de los niveles sin tratamiento.

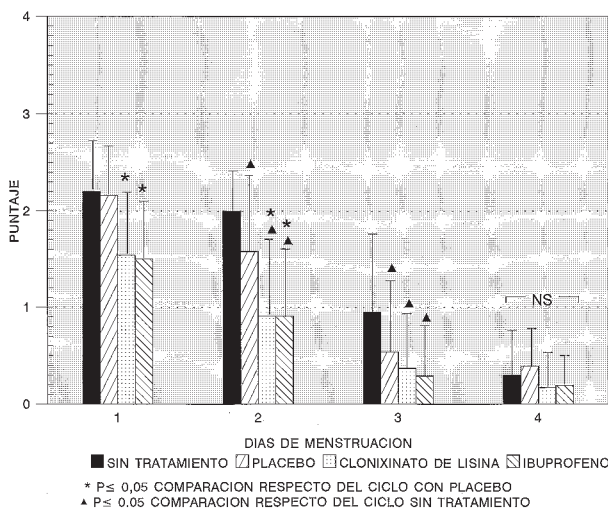


Fig. 3.- Dolor menstrual. Diario de la paciente

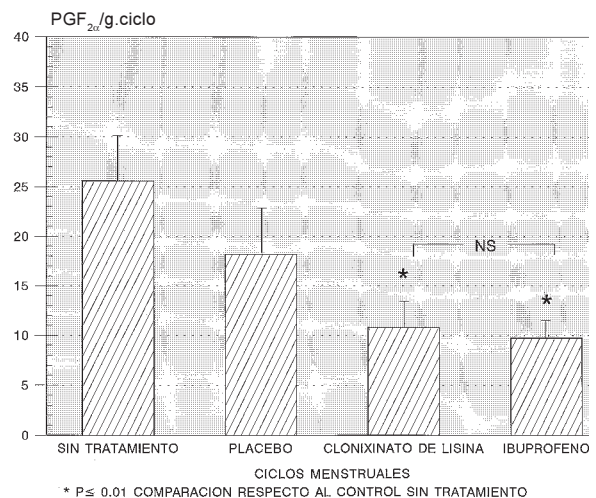


Fig. 4.- Niveles promedio de PGF<sub>2α</sub> en sange menstrual



Las comparaciones entre CL e I no arrojaron diferencias estadísticas.

Bajo el ciclo con P los niveles de PG se redujeron en un 29% pero esta disminución no alcanzó a la significación estadística.

## Discusión

La utilización de un diseño prospectivo, doble ciego cruzado, controlado con P e I, utilizando a cada paciente como control de sí misma, elimina los factores de variación interindividuales, dejando como única fuente de variación de tratamiento a la intraindividual, que incidiría por igual debido a que la secuencia de tratamientos fue al azar.

Del análisis del dolor menstrual, en la Fig. 1, surge que no existen modificaciones espontáneas en la intensidad del síntoma entre el control de ingreso y el ciclo sin tratamiento; que sí se reduce significativamente, en un 24% durante el tratamiento con P. Llamativamente este efecto analgésico se acompaña de una reducción del 29% en los niveles de PGs. En razón que el efecto analgésico del P podría explicarse a través de un incremento en los niveles de opiáceos endógenos<sup>18</sup> y habiendo demostrado en publicaciones previas que los opiáceos reducen la síntesis ovárica y uterina de PGs<sup>19</sup>, cabría la hipótesis que los opiáceos podrán mediar tanto el efecto analgésico como la reducción de PGs menstruales del P.

El CL indujo una respuesta analgésica favorable en un 92% de las pacientes, similar al 96% alcanzado por el I. Esta mejoría clínica se correlacionó con reducción significativa de los niveles de PGs en el sangrado menstrual (Fig. 4), que no difirieron entre sí.

Ambos tratamientos aseguraron una acción analgésica sostenida que se tradujo en la ausencia del dolor entre dosis y que alcanzó alrededor del 40% de las pacientes.

A partir de los datos obtenidos del diario del paciente surge que la intensidad del dolor menstrual se redujo en alrededor del 50% con ambos tratamientos activos, respecto de la evolución espontánea del síntoma durante los primeros 3 días de la menstruación (Fig. 3). Estos hallazgos son coincidentes con datos bibliográficos que demuestran que la mayor cantidad de PGs son liberadas durante las primeras 48 horas de la menstruación<sup>5,7</sup>.

Las pacientes refirieron tanto con CL como con I una significativa reducción en la incidencia de cefaleas, mastalgia y sensación vaga de malestar cuando se compararon con los ciclos sin tratamiento o con P.

La incidencia de efectos adversos no difirió de la alcanzada por el P. La baja incidencia de efectos adversos gastrointestinales podría correlacionarse con una mayor actividad inhibitoria del CL sobre la COX 2<sup>15,16</sup> que

sobre la COX 1, sumada a una probable acción inhibitoria sobre la 5-lipooxigenasa<sup>17</sup>.

Los resultados de este estudio demuestran que la administración premenstrual e intramenstrual de clonixinato de lisina redujo significativamente la incidencia de dolor premenstrual y la intensidad del síntoma durante las primeras 48 horas de menstruación, de manera similar al ibuprofeno, con muy buena tolerancia.

## Bibliografía

1. Dawood MY. Dysmenorrhea. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33: 168-78.
2. Dawood MY. Hormones. Prostaglandins and dysmenorrhea. In: Dawood MY editors. *Dysmenorrhea*. Williams and Wilkins, Baltimore and London. 1981. p. 21.
3. Rees MCP, Anderson ABM, Demers LM, Turnbull A. Endometrial and myometrial prostaglandin release during the menstrual cycle in relation to menstrual blood loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 813.
4. Lumsden MA, Kelly RW, Baird DT. Primary dysmenorrhea: the importance of both prostaglandin E<sub>2</sub> and F<sub>2α</sub>. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 1135.
5. Dawood MY. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and changing attitudes toward dysmenorrhea. *Am J Med* 1988 (Suppl 5A); 84: 23.
6. Owen PR. Prostaglandin synthetase inhibitors in the treatment of primary dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 96.
7. Smith RP. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in primary dysmenorrhea. *Ill Med J* 1986; 169: 22.
8. Carraher R, Hahn DW, Ritchie DM, McGuire JL. Involvement of lipoxygenase products in myometrial contractions. *Prostaglandins* 1983; 26: 23.
9. Rees MCP, DiMarzo V, Tippins JR, Morris HR, Turnbull AC. Leukotriene release by endometrium and myometrium throughout the menstrual cycle in dysmenorrhea and menorrhagia. *J Endocrinol* 1987; 113: 291.
10. Cayetti LM, de los Santos AR, Martí ML, Di Girolamo G, Niselman V. Lysine clonixinate versus aspirin in the treatment of gonarthrosis. *Curr Ther Res* 1995; 56: 894-905.
11. Fraga C, Pezza JA, Martí ML, de los Santos AR, Di Girolamo G, Gechter RW. Clonixinato de lisina en el tratamiento de dolores agudos tras extracción del tercer molar. Estudio multicéntrico prospectivo doble ciego de grupos paralelos controlados con Ibuprofeno. *Prensa Med Argent* 1993; 88: 695-702.
12. Martí ML, de los Santos AR, Di Girolamo G, Gil M, Madero EO, Fraga C. Lysine clonixinate in minor dental surgery: double-blind randomized parallel study versus paracetamol. *Int J Tissue React* 1993; 15: 207-13.
13. de los Santos AR, Di Girolamo G, Martí ML. Efficacy and tolerance of lysine clonixinate versus paracetamol/codeine following inguinal hernioplasty. *Int J Tissue React* 1998; 20: 71-81.
14. Di Girolamo G, Zmijanovich R, de los Santos AR, Martí ML, Terragno A. Lysine clonixinate in the treatment of primary dysmenorrhea. *APPTLA* 1996; 46: 223-32.
15. Franchi AM, Di Girolamo G, de los Santos AR, Martí ML, Gimeno MAF. Effects of Lysine clonixinate on cyclooxygenase I and II in rat lung and stomach preparations. *Prostaglandins* 1998; 58: 421-4.
16. Franchi AM, Di Girolamo G, de los Santos AR, Martí ML, Gimeno MAF. Effect of Lysine clonixinate (LC) and

- indomethacin in vivo on cyclooxygenase-I (COX-I) and III (COX-II) in rat lung and stomach preparation. 4th International Congress on Essential Fatty Acids and Eicosanoid, Edinburgh, Scotland, July 20-24, 1997. p. 238.
17. Franchi AM, Di Girolamo G, de los Santos AR, Martí ML, Gimeno MAF. Efecto del Clonixinato de lisina y la indometacina sobre la actividad de la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa de colon aislado de pacientes con neoplasias. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 291-4.
  18. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978; 2: 654-7.
  19. Faletti A, Jawerbaum A, Viggiano J, Gimeno MAF. Nal-trexone enhances ovulation and prostaglandin synthesis in the rat ovary. *Prostaglandins* 1997; 54: 665-75.

-----

*La historia no progresa. Fue el gran Gianbattista Vico el que lo dijo: "Corsi e recorsi". La historia está regida por un movimiento de marchas y contramarchas, idea que retomó Schopenhauer y luego, Nietzsche. El progreso es únicamente válido para el pensamiento puro. Las matemáticas de Einstein son evidentemente superiores a las de Arquímedes. El resto, prácticamente lo más importante, ocurre de la corteza cerebral para abajo. Y su centro es el corazón. Esa misteriosa víscera, casi mecánica bomba de sangre, tan nada al lado de la innumerable y laberíntica complejidad del cerebro, pero que por algo nos duele cuando estamos frente a grandes crisis. Por motivos que no alcanzamos a comprender, el corazón parece ser el que más acusa los misterios, las tristezas, las pasiones, las envías, los resentimientos, el amor y la soledad, hasta la misma existencia de Dios o del Demonio. El hombre no progresa porque su alma es la misma.*

Ernesto Sábato

*Antes del fin.* Buenos Aires: Seix Barral, 1998, p 114