

**Revista Colombiana de  
Obstetricia y Ginecología**

Revista Colombiana de Obstetricia y  
Ginecología  
ISSN: 0034-7434  
[rcog@fecolsog.org](mailto:rcog@fecolsog.org)  
Federación Colombiana de Asociaciones de  
Obstetricia y Ginecología  
Colombia

Monterrosa Castro, Alvaro  
Dismenorrea primaria: visión actual  
Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, vol. 52, núm. 4, 2001  
Federación Colombiana de Asociaciones de Obstetricia y Ginecología  
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=195218312004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en [redalyc.org](http://redalyc.org)

**REVISION DEL TEMA**  
**Dismenorrea primaria: visión actual**

*Alvaro Monterrosa Castro\**

---

Recibido: Abril 5/2001 - Revisado: Agosto 21/2001 - Aceptado: Noviembre 13/2001

---

**RESUMEN**

Con el adelanto alcanzado en el conocimiento de todos los aspectos relacionados con la dismenorrea primaria, hoy día se dispone de sustancias y esquemas de tratamiento farmacológico, encaminados a aliviar e incluso prevenir las manifestaciones dolorosas que genera esta condición femenina. Se presentan en la siguiente revisión los conceptos actuales que explican los eventos involucrados en fisiopatología, y se señalan y detallan consideraciones propias con respecto a los beneficios que generan los AINES y los anticonceptivos orales combinados, que son las medidas terapéuticas que se deben utilizar. Se presentan las medidas alternativas de manejo que se han venido postulando en los últimos años.

La severidad del dolor pélvico durante la fase menstrual, definido como dismenorrea primaria, puede minimizarse si el profesional de la salud, tiene una visión clara de la fisiopatología de esta condición, si provee información y educación a sus pacientes con respecto a los aspectos relacionados, y si recomienda y estimula el uso profiláctico de los diferentes agentes que inhiben o impiden la síntesis de prostaglandinas, mientras contribuye a erradicar los mitos presentes en la comunidad, que impiden la correcta comprensión y la toma de medidas verdaderamente eficaces.

**PALABRAS CLAVE:** Dismenorrea, antiinflamatorios no esteroides, AINES, anticonceptivos orales combinados.

**SUMMARY**

With the advance reached in the knowledge of all the aspects related to the primary dysmenorrhea, nowadays there are substances and outlines of pharmacological treatment, guided to alleviate and even to prevent the painful manifestations that generates this feminine condition. It is presented in the following revision the current concepts that explains the events involved in the physiopathology, and the own considerations are pointed out and detailed with regard to the benefits generated by the NSAIDs and the contraceptive oral pills, the therapeutic measures that should be used. The alternative handling measures, proposed in the last years, are presented.

The severity of the pelvic pain during the menstrual phase, defined as primary dysmenorrhea, can be minimized if the health professional has a clear vision of the physiopathology of this condition, if he provides information and education to his patients with regard to the related aspects, and if he recommends and stimulate the preservative use of the different agents that inhibit or impede the synthesis of prostaglandins, while he contributes to eradicate the current myths in the community that impede the correct understanding for adopting truly effective measures.

**KEY WORDS:** Dysmenorrhea, anti inflammatory non-steroids, NSAIDs, contraceptive oral pills, oral contraceptives.

---

\* Profesor Titular. Departamento de Ginecología y Obstetricia.  
Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

## ASPECTOS HISTÓRICOS

La dismenorrea es un desorden ginecológico común en mujeres en edad reproductiva<sup>1-3</sup>. En tiempos remotos se consideraba que la histeria tenía su origen en el útero y que toda mujer que padecía cólicos o calambres durante la menstruación era por histeria. Tal vez estas nada científicas aseveraciones, a la luz de los conocimientos actuales, fueron las que dieron origen al concepto de la existencia de una relación causa efecto, entre alteraciones psicológicas y dolor menstrual. Por largos años, a la par que las anteriores apreciaciones eran tenidas en cuenta, también se sentenciaba que el dolor durante los períodos menstruales era una condición normal y propia de la mujer, por tanto debían acostumbrarse a ello. A su vez, desde siglos anteriores fue puesta en consideración y tenida en cuenta, la teoría de la probable relación entre dolor pélvico durante el período menstrual y la existencia de obstrucción total o parcial a nivel del canal endocervical, por lo cual se definió la dismenorrea como dificultad para el flujo menstrual<sup>4</sup>. Por muchos años ésta fue la causa definida, y en consecuencia, fue sugerida y utilizada la dilatación del canal cervical como la principal y adecuada estrategia terapéutica<sup>5</sup>.

Desde 1810 se viene utilizando el término dismenorrea, palabra derivada del griego y que tiene como significado: menstruación difícil o dificultad para la menstruación<sup>6</sup>.

Es importante destacar entre la larga lista de eventos relacionados con la investigación y los adelantos en el conocimiento de la dismenorrea, los siguientes. En 1872 Schatz intentó realizar mediciones de la actividad uterina<sup>7</sup>. En 1924 Macht y Lubin sentenciaron que en el sangrado menstrual estaban presentes toxinas que desencadenan los episodios de dolor<sup>7</sup>. En 1932 Novac estableció la existencia de relación entre dismenorrea y estados de hiperactividad uterina<sup>5</sup>. Para la misma época Kurzrok y Lieb habían demostrado que el líquido seminal humano era capaz de provocar contracciones en tiras de fibra muscular uterina In Vitro<sup>5</sup>. En 1934 Von Euler introdujo el término prostaglandinas, para designar al principio activo aislado durante el estudio de la acción biológica que el semen ocasionaba sobre el músculo liso en general y sobre el uterino en particular<sup>7</sup>. En 1940 Jacobson<sup>8</sup> establece la existencia de cambios eléctricos y mecánicos en el útero durante la fase menstrual. En 1950 Liesse<sup>9</sup> a partir de estudios de laboratorio asevera que alteraciones electromecánicas son la causa de la dismenorrea. En ese

mismo año Woodbury<sup>10</sup> coloca en consideración la existencia de correlación entre presión, tipos de contracciones miometriales, tono uterino y la presencia de dolor pélvico. Años más tarde, Chambers conceptualiza que la descamación endometrial debe contener sustancias químicas que son potentes estimulantes de la contracción del músculo liso<sup>5</sup>. En 1963 se publican estudios importantes relacionados con Prostaglandinas<sup>11</sup>, y es Picles<sup>12</sup> quien demuestra la presencia de una sustancia lipídica en sangre menstrual con capacidad para estimular la contracción de la fibra muscular uterina, y logró llegar a demostrar que esas sustancias eran prostaglandinas.

La familia de los Eicosanoides incluye a las prostaglandinas, leucotrienos y compuestos similares, que son productos con 20 carbonos y un anillo ciclopentano, que aparecen en los tejidos producidos de forma local y a partir del ácido araquidónico por control de enzimas microsómicas que están agrupadas bajo el término de sintetasa de prostaglandina<sup>5</sup>.

Pickles<sup>13</sup> en 1968 encontró que la concentración de la prostaglandina F estaba notablemente aumentada en el flujo menstrual de mujeres con Dismenorrea, y sentenció que existía una relación causa efecto<sup>4,14</sup>. La prostaglandina F-2 alfa se encuentra en el flujo menstrual, en el lavado de la cavidad endometrial y en biopsias del endometrio secretor<sup>15</sup>. En 1980, Smith administrando prostaglandina endovenosa reproduce el cuadro clínico de dismenorrea<sup>14</sup>. En la década de los 90s, se señala que la 15 ceto,13,14, dihidro prostaglandina F-2 alfa, está muy aumentada en la menstruación y en el endometrio de pacientes con dismenorrea y tiene relación con el incremento en la contracción uterina<sup>15</sup>. A la vez, desde hacía varios años se habían presentado algunas consideraciones sobre la relación entre elevación de la vasopresina y aumento en la contracción uterina<sup>16</sup>. Al respecto Brouard et al<sup>17</sup>, realizan y publican en BJOG en año 2000, las primeras evaluaciones terapéuticas con el SR49059, un antagonista del receptor de vasopresina V-1A, activo por vía oral, en mujeres con edades de 18 a 35 años de edad que padecen dismenorrea primaria. Ellos aseveran que el producto es bien tolerado, no hay efectos adversos significativos sobre los patrones de sangrado y señalan que es significativamente más efectivo que el placebo. Enfatizan que se requieren futuros estudios para determinar los mecanismos involucrados así como la dosis efectiva. No obstante Valentin et al aseveran en otro estudio, igualmente reciente, que

la vasopresina no está involucrada en la etiología de la dismenorrea, que las concentraciones de vasopresina son similares en mujeres con dismenorrea y en controles, y que el atosiban, un antagonista de la vasopresina no tiene efectos en el dolor menstrual, en la presión Intrauterina ni en el índice de pulsatilidad de los vasos sanguíneos uterinos de mujeres con dismenorrea.

En la última década, se ha observado que la hiperactividad de la vía 5-lipo-oxigenasa lleva a una mayor producción de los lucotrienos<sup>5-19</sup>, los cuales también se han correlacionado con aumento de la contracción uterina durante el periodo menstrual. Se ha demostrado un notable aumento de los leucotrienos en el endometrio de mujeres con dismenorrea primaria, sobre todo en aquellas que no responden al tratamiento con inhibidores de las prostaglandinas<sup>20</sup>. Harel et al<sup>21</sup> encontraron que los niveles urinarios de Leucotrienos (LTE-4) están incrementados en adolescentes que presentan dismenorrea, sugiriendo que estos mediadores pueden estar involucrados en la generación de los síntomas de dismenorrea en adolescentes.

Publicaciones de los últimos años sugieren la existencia de susceptibilidad genética para la dismenorrea recurrente<sup>22</sup>. También se ha señalado que la disminución en la síntesis de óxido nítrico endógeno, induce contracciones miometriales<sup>23</sup>.

Con todo este conocimiento alcanzado se tienen importantes evidencias que señalan que la dismenorrea no es un evento para tolerar sin alternativas; tampoco una consecuencia de un desorden psicológico, sino una condición biológica, donde la síntesis, liberación y acción de las prostaglandinas endometriales promueven notables cambios y estados en las células musculares uterinas, lo que conlleva a una génesis de dolor pélvico durante la fase menstrual con el establecimiento de incapacidad, a veces severa, que puede tener repercusiones en la esfera psicológica y/o afectiva<sup>24-26</sup>. Con el adelanto alcanzado y basado en pruebas científicas, se dispone de un tratamiento farmacológico encaminado a aliviar e incluso prevenir las manifestaciones dolorosas<sup>23,27-28</sup>. Es importante erradicar los mitos presentes en la comunidad, que impiden la correcta comprensión y la toma de medidas verdaderamente eficaces<sup>29-30</sup>. A su vez, debido a que la dismenorrea puede generar incapacidad para las actividades habituales en un número considerable de mujeres, y ya que ellas en los últimos años han entrado a la actividad laboral, llegando incluso a convertirse en una enorme fuerza, son muchas las horas

laborales que se pierden a consecuencia de dismenorrea, lo que viene a ser una circunstancia más y de gran validez, para que estén disponibles y se utilicen, unas estrategias amplias y adecuadas de prevención y tratamiento<sup>19,23,25,31-32</sup>.

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

El dolor pélvico crónico es una condición debilitante que afecta a millones de mujeres en todo el mundo<sup>31-32</sup>, es aquel dolor pélvico de más de seis meses de evolución de curso cíclico o acíclico con respecto a la menstruación y que produce repercusión leve, moderada o severa de actividad diaria<sup>33</sup>. El dolor pélvico crónico puede responder a causas orgánicas o psicológicas<sup>25,27</sup>. Las causas orgánicas a su vez pueden ser ginecológicas o no ginecológicas. Entre las condiciones ginecológicas que pueden producir dolor pélvico crónico se incluyen dismenorrea, endometriosis, dispareunia, enfermedad pélvica inflamatoria, miomatosis uterina, adenomiosis varicocele femenino. Entre las causas no ginecológicas según áreas comprometidas, se consideran las siguientes: urológicas, gastro-intestinales y osteo-musculares<sup>26,31</sup>. Tabla 1.

Dismenorrea es el dolor pélvico crónico de origen ginecológico, que se presenta durante el periodo menstrual, siendo también considerado como calambres cónicos menstruales o menstruación dolorosa, afectando a un gran número de mujeres durante el periodo reproductivo<sup>2,15,19,31</sup>. El dolor puede ser en ocasiones tan incapacitante que afecta negativamente la actividad cotidiana de la mujer, limitándole su accionar en el ámbito social, profesional y personal, siendo en esta última instancia el área sexual, la frecuentemente afectada<sup>26,30,34</sup>.

La dismenorrea se clasifica en dismenorrea primaria y dismenorrea secundaria<sup>15</sup>. En dismenorrea primaria el cuadro de dolor pélvico se presenta durante la fase menstrual y están ausentes anormalidades tanto a la exploración clínica como paraclinica<sup>2</sup>. O sea, no existe una alteración orgánica como causa aparente<sup>5</sup>. En dismenorrea secundaria, el cuadro de dolor pélvico durante la fase menstrual está asociado a una causa identificada en los órganos pélvicos, ya sea por interrogatorio, examen físico o método de diagnóstico<sup>5</sup>. Debe realizarse una pronta identificación y un diagnóstico correcto, si el padecimiento es una dismenorrea primaria o secundaria y de ser esa última, establecer las causas directas

**Tabla No. 1**  
**Dismenorrea primaria: visión actual. Dolor pélvico Crónico. Diagnóstico diferencial**

1. CAUSAS GINECOLÓGICAS
  - Dismenorrea primaria.
  - Mittelschmerz.
  - Endometriosis
  - Malformaciones genitales:  
(Himen imperforado, tabiques vaginales).
  - Tumores de las vías genitales:  
(miomas, adenomiosis, quistes ováricos).
  - Enfermedad pélvica inflamatoria (E.P.I).
  - Varicocele femenino.
  - Uso de dispositivo intrauterino.
2. CAUSAS UROLÓGICAS
  - Infección urinaria.
  - Síndrome uretral crónico.
  - Litiasis renal.
  - Cistitis intersticial.
  - Diverticulosis.
  - Neoplasia vesical
3. CAUSAS GASTROINTESTINALES
  - Síndrome de colon irritable.
  - Diverticulitis.
  - Hernias.
  - Enfermedad inflamatoria intestinal.
  - Constipación crónica
  - Neoplasias.
  - Endometriosis intestinal
4. CAUSAS MÚSCULO-ESQUELETICAS
  - Desviaciones de la columna lumbar
  - Hernia discal
  - Lesiones músculo - esqueléticas
5. CAUSAS PSICÓGENAS

Monterrosa A.<sup>33</sup>

mente involucradas<sup>25,32</sup>. Así se realizará el tratamiento a partir de sólidos conocimientos científicos, desechando mitos que están sembrados en todas las culturas, revalidando conceptos antiguos y prácticas del orden terapéutico que hoy día carecen de fundamentos<sup>25,32,35-36</sup>.

#### INCIDENCIA

Si bien la dismenorrea primaria es la alteración más frecuente que acompaña a la menstruación<sup>35</sup>, es poco frecuente en los primeros seis ciclos post menarquia, dado ello en virtud de la elevada frecuencia de ciclos anovulatorios que se presentan en este período. No se

presenta dismenorrea primaria en ciclos anovulatorios, ya que en tales casos es mínima la síntesis de prostaglandinas<sup>15</sup>.

La dismenorrea se incrementa con la edad y con maduración sexual. La frecuencia de dismenorrea primaria entre adolescentes puede llegar a ser de 50%<sup>4,37-38</sup>. Por su parte Balbi et al<sup>39</sup> estudiando 356 estudiantes adolescentes encontraron una frecuencia de dismenorrea primaria de 85%. Se considera que entre el 30 y 50% de las mujeres en edad reproductiva pueden presentar cuadros de dismenorrea y 40 a 60% de las mujeres la han presentado alguna vez en su vida<sup>35</sup>. La máxima incidencia referida para la dismenorrea es entre los 20 y 25 años de edad, y en muy raros casos se inicia después de los treinta años. Puede aseverarse que la dismenorrea primaria, es en principio un problema de mujeres jóvenes<sup>5,40</sup>.

Los cuadros de dismenorrea pueden llegar a ser severos. Entre el 10 y 15% de todas las mujeres que padecen, puede presentar cuadros severos de dolor<sup>20,35</sup>, en el 5% puede ser tan severo que genere notoria incapacidad para las actividades diarias, siendo importante causa de ausentismo académico y/o laboral<sup>24,35,40-41</sup>. Dawood<sup>5,38,43</sup> señala que en los Estados Unidos cada año se pierden 600 millones de horas laborales y 2 mil millones de dólares a consecuencia de la dismenorrea primaria. Sentencia además el mismo autor<sup>5,38,43</sup> que aquellas mujeres que insisten en trabajar mientras sufren de dolor menstrual, generan menor productividad y posiblemente tienen incrementado el riesgo de accidentes laborales y la calidad del trabajo es menor.

Sundell<sup>42</sup> y Harlow<sup>35</sup> aseveran que se puede encontrar un incremento en la frecuencia de la dismenorrea entre mujeres que han tenido su menarquia a edades tempranas. Igual asevera Balbi et al<sup>39</sup>. Los episodios de sangrado menstrual de mayor duración también van a incrementar la probabilidad de la presencia de dolor pélvico y dolor de inicio premenstrual, de notable severidad en los síntomas, particularmente si la mujer tuvo una edad de menarquia temprana<sup>35,39,42,44</sup>.

La dismenorrea primaria afecta más frecuentemente a mujeres solteras (61%) que a las casadas (51%). En un estudio adelantado ya hace algunos años en Suecia<sup>45</sup> se encontró que un 30% de las pacientes que presentan dismenorrea pueden experimentar mejoría del cuadro doloroso inmediatamente después del parto<sup>4</sup>.

La sintomatología dolorosa menstrual no suele modificarse después que se han iniciado actividades coitales, y tampoco parece que se mejore después que las pacientes han presentado aborto espontáneo o provocado<sup>4</sup>. Otros autores<sup>45</sup> aseveran que de la totalidad de mujeres que presentan dismenorrea, sólo el 31% lo reporta a su médico, lo cual pudiese reflejar que la mujer aceptase esta manifestación dolorosa como un hecho normal.

Se ha observado que las hijas de mujeres con dismenorrea son más propensas a desarrollarla. A la vez se observa una alta frecuencia de dismenorrea, y sobre todo episodios de dolor prolongado, en mujeres fumadoras y entre aquellas que consumen grandes cantidades de alcohol<sup>35,44</sup>. Chen et al<sup>1</sup> después de realizar un estudio en el cual mujeres jóvenes fueron expuestas al tabaco, aseveran que existe relación directa y dosis - respuesta, entre la exposición al tabaco y la incidencia e dismenorrea.

Por su parte la actividad física se ha asociado a una disminución en la prevalencia de dolor entre mujeres atletas, pero no en la población general<sup>34-35,42</sup>. Existe una importante asociación entre sobrepeso y la ocurrencia de cólicos menstruales<sup>34-35,46</sup>. Así mismo se ha establecido que en adolescentes, el bajo consumo de pescado, huevos y frutas, así como la alta ingesta de vino, son factores de riesgo para dismenorrea primaria<sup>39</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

En la segunda fase del ciclo menstrual, después de la ovulación, se configura anatómica y funcionalmente el cuerpo lúteo, el cual es el encargado de producir fundamentalmente progesterona, sustancia que se encargará de actuar, entre otros sitios, en el endometrio, donde producirá conversión de proliferativo a secretor, a las dos capas funcionales endometriales. A la vez la progesterona estimulará la síntesis de Fosfolipasa A-2 en los lisosomas de las células endometriales, e incluso la síntesis de prostaglandinas de vida media muy corta y de acción fugaz<sup>15</sup>. Este tejido endometrial se modificará a medida si el tenor progestacional es cada vez más elevado, en respuesta a la presencia en la circulación de gonadotropina coriónica, expresión de la existencia de un producto gestacional en fase de crecimiento y anidación. Si no se produce gestación, se activan todos los mecanismos relacionados con la apoptosis de las células luteales, lo que llevará a la regresión del cuerpo amarillo con la subsiguiente

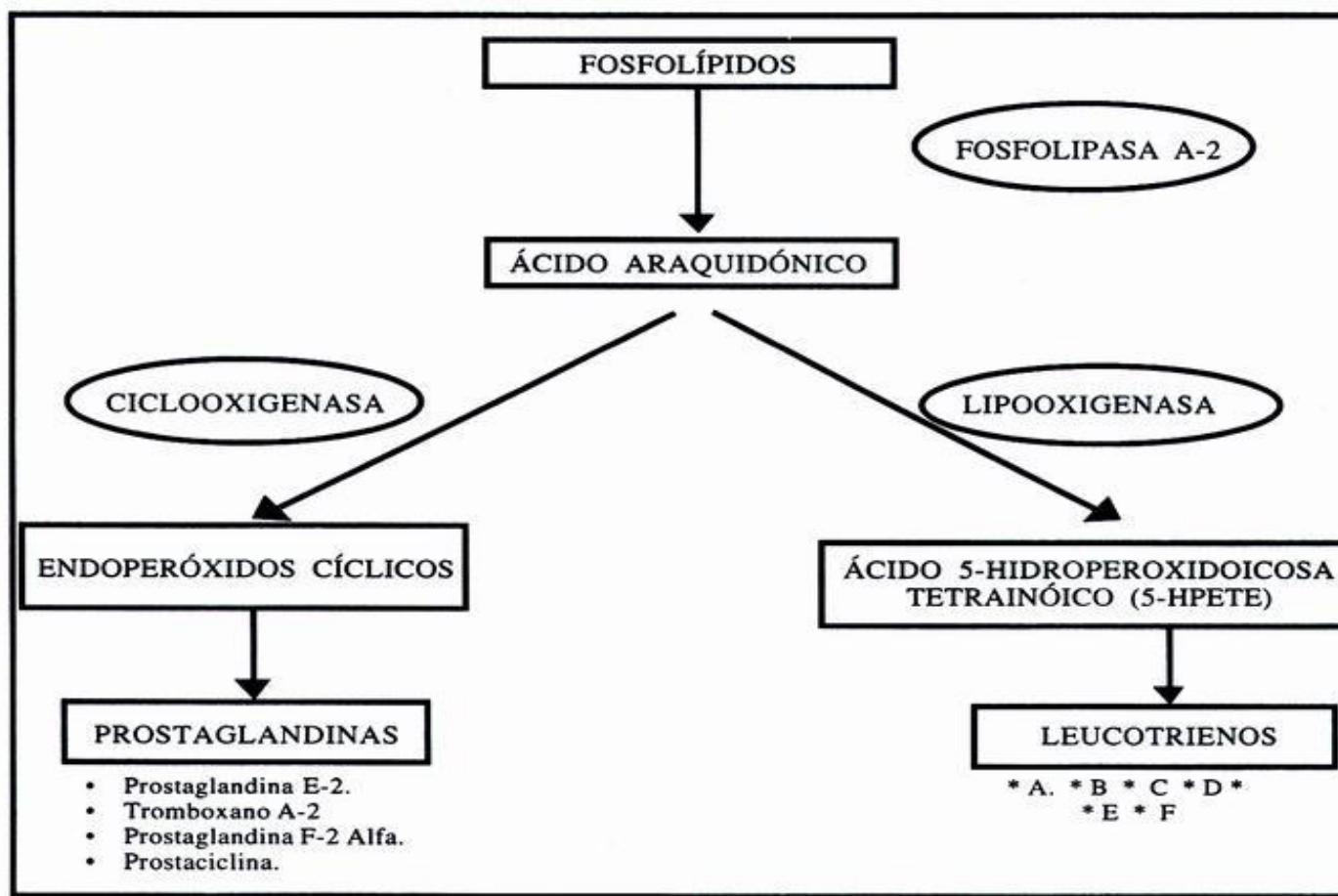
disminución en la producción de progesterona, iniciándose fenómenos líticos a nivel endometrial, ruptura de arquitectura endometrial, produciéndose descamación del endometrio, liberación de Fosfolipasa A-2, ruptura vascular y presencia de sangrado menstrual como manifestación cíclica de la fase menstrual y el inicio de un nuevo ciclo menstrual.

Con la descamación endometrial y la ruptura celular se produce liberación de los diversos fosfolípidos presentes en la membrana celular. Estos fosfolípidos presentes en el tejido endometrial en descamación, por acción de la enzima Fosfolipasa A-2 serán transformados en ácido araquidónico. Esta última sustancia puede seguir la línea metabólica de la ciclooxygenasa con la formación de productos inestables denominados endoperóxidos cíclicos, los cuales, por acción enzimática específica, producirán las diferentes sustancias de acción local, que son conocidas como prostaglandinas<sup>4</sup>. El ácido araquidónico también puede seguir la línea metabólica de la lipooxygenasa, con la posterior formación de lipoxenos y leucotrienos, que son compuestos vasoactivos vasoconstrictores potentes, de gran importancia por ser mediadores en procesos inflamatorios y alérgicos<sup>4,7,20</sup>. Al nivel endometrial parece ser la línea de los endoperóxidos cíclicos la de mayor relevancia, y la que guarda relación directa con la aparición clínica de la dismenorrea. La presencia de algunas prostaglandinas jugarían un papel importante como factores desencadenantes<sup>13-14</sup>.

En la vía de la ciclooxygenasa, la prostaglandina sintetasa convierte al endoperóxido cíclico prostaglandina I-2 (PGI-2), la isomerasa sintetiza lo pasa a prostaglandina E-2, la isomerasa reduce lo convierte en prostaglandina F-2 alfa y la tromboxano sintetasa convierte al endoperóxido cíclico a tromboxano<sup>14-15</sup>. Cuadro 1.

Las prostaglandinas con mayor presencia al nivel endometrial son la prostaglandina E-2 y F-2 alfa. La primera produce notable vasodilatación y disminuye la agregabilidad plaquetaria, jugando un papel importante en el establecimiento de las características normales propias del sangrado menstrual. La otra prostaglandina presente en el tejido endometrial en fase de descamación, es un potente estimulante de la contractilidad uterina, que produce vasoconstricción marcada que finalmente viene a ser la generadora de la isquemia tanto miometral como endometrial<sup>4,14-15,36</sup>. La mayor producción de prostaglandinas y su liberación po-

**Cuadro 1**  
Dismenorrea primaria: visión actual. Biosíntesis de prostaglandinas y leucotrienos



Smith R.<sup>7</sup>.

el tejido endometrial, constituyen condición causal para la dismenorrea primaria<sup>5,23</sup>.

La ciclooxygenasa hoy día está bien identificada, existiendo dos isoformas<sup>3,28</sup>. La ciclooxygenasa-1 (COX-1), la cual es constitutiva y presente en el endotelio, estómago y riñones, conlleva a la formación y presencia en tubo digestivo de prostaglandina E-2 y prostaglandina I-2, que tienen un papel especialmente protector de la mucosa gástrica. La otra isoforma, la ciclooxygenasa-2 (COX-2), es inducida su formación y presencia por citoquinas proinflamatorias y endotoxinas, hallándose presente fundamentalmente en tejidos inflamatorios, y contribuye a la formación de prostaglandinas del grupo F<sup>3,28</sup>. A

nivel endometrial es producida especialmente prostaglandina F-2 alfa, la cual es metabolizada 15 ceto,13,14, dihidro-prostaglandina F-2 alfa, cual continua siendo un importante estimulante de la contractilidad uterina.

La producción de prostaglandina F-2 alfa sintetizada y liberada a nivel endometrial, actúa sobre los receptores presentes en los vasos rectos provocando vasoconstricción marcada que llevará a necrosis endometrial<sup>5,7</sup>. A la vez induce severas modificaciones en la contractilidad de fibra uterina y algún grado de relajación cervical. Esta contractilidad uterina generará isquemia interior del miometrio uterino y la contracción miometrial será de tal intensidad que producirá

aumento en la presión intrauterina hasta 200 ó 300 mm de Hg, la cual es mayor que la sucedida durante el parto, acompañándose de aumento en el tono basal y de disminución en el nivel de relajación entre contracciones. Es frecuente que se presenten de 20 a 40 contracciones por hora<sup>5,15</sup>.

Wu et al<sup>22</sup> aseveran que la presencia de los genotipos CYP2D6 y GSTMI, están asociados con un incremento en el riesgo de dismenorrea recurrente. Para el CYP2D6 el OR es de 1.7 y para GSTMI el OR es de 1.8; cuando ambos genotipos son considerados juntos, es mucho mayor el riesgo de dismenorrea recurrente. OR= 3.1. No existe una apreciable relación entre la presencia de estos genotipos y la dismenorrea ocasional.

### CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

La dismenorrea primaria es un dolor pélvico crónico, de origen ginecológico, de curso cíclico, o sea, asociado siempre a la fase menstrual; de inicio de 3 a 4 días antes del despeño menstrual, relacionado siempre con la presencia de ciclos Ovulatorios y con una intensidad que puede ser desde leve hasta incapacitante<sup>26,32,35</sup>. Como característica típica, el dolor se inicia antes de presentarse el sangrado menstrual y suele prolongarse de horas a días, por lo general no más de dos<sup>5</sup>. El dolor pélvico que se inicia después de establecida la regla y/o que persiste por todo el lapso de la menstruación, quizás no sea dismenorrea primaria sino secundaria.

El dolor suele ser referido por la mujer como cólico, sensación de calambre o pesadez a nivel del hipogastrio en la región pélvica, irradiado a la región dorsal, muslos sacro y muy frecuentemente asociado a vómitos, náuseas, cefaleas, calambres abdominales, calambres en las piernas, dolor de espalda, diarreas, sudoraciones y en algunos casos desvanecimientos o colapsos<sup>25,31</sup>.

El diagnóstico de la dismenorrea primaria se hace por exclusión, al descartarse todas las patologías orgánicas de orden ginecológico. Con la ayuda de la anamnesis, para precisar características semiológicas, y con adecuado examen clínico se alcanzan precisiones diagnósticas<sup>5</sup>. La ecografía y la laparoscopia son métodos diagnósticos auxiliares que en algunas circunstancias se deben utilizar.

La severidad en la dismenorrea primaria ha sido clasificada por Andersch y Milsom<sup>45</sup>, quienes la clasifican desde grado 0 hasta grado 3. Tabla 2.

### PAUTAS DE TRATAMIENTO

Si bien anteriormente numerosas formas de tratamiento fueron propuestas, muchas de ellas, con el tiempo demostraron ser ineficaces. Hoy día el tratamiento está fundamentalmente dirigido a inhibir la síntesis de prostaglandinas a nivel endometrial<sup>4,23,38</sup>. Las estrategias terapéuticas recomendadas son los antiinflamatorios no esteroides (AINES) y los anticonceptivos orales combinados.

**Tabla 2.**

Dismenorrea primaria: visión actual. Evaluación de la severidad de la dismenorrea

GRADO DE SEVERIDAD	ACTIVIDAD LABORAL	SÍNTOMAS SISTÉMICOS	NECESIDAD DE ANALGÉSICOS
Grado 0	No afectada	No dolor menstrual	No requeridos
Grado 1	Raramente afectada	Sin efecto sistémico Dolor leve tolerable	Raramente requeridos
Grado 2	Actividad moderadamente afectada	Efectos sistémicos escasos. Moderado dolor	Siempre requeridos
Grado 3	Actividad claramente afectada	Efectos sistémicos severos: náuseas, vómitos, colapsos.	Siempre requeridos ocasionalmente con pobre respuesta

dos, ya que definitivamente para el manejo sea exitoso, se deben suprimir las prostaglandinas endometriales<sup>23,35,47</sup>. Desde hace años se ha evidenciado que las mujeres que padecen cuadro de dismenorrea primaria presentan niveles de prostaglandinas significativamente elevados en el flujo menstrual al ser comparados con mujeres normales. Cuando se administran AINES o anticonceptivos orales combinados, ocurre una disminución significativa de las prostaglandinas en el flujo menstrual, hasta niveles más bajos que los existentes en mujeres sin dismenorrea y concomitantemente se va a producir alivio en los síntomas relacionados con la dismenorrea primaria<sup>2</sup>.

Los antiinflamatorios no esteroides (AINES) tienen ventajas sobre los anticonceptivos orales combinados, ya que sólo necesitan ser administrados por dos o tres días al mes y al disminuir la hipercontractilidad miometrial, mejoran otras manifestaciones de la dismenorrea como: vértigos, náuseas y vómitos<sup>48</sup>. El aumento en la tasa de éxito con el uso de los AINES, ha llevado a que hoy día sean los medicamentos de primera línea y a que una larga lista de productos estén comercialmente disponibles para el manejo de la dismenorrea primaria<sup>48</sup>. Aquellos casos de falla en la respuesta a los AINES, son los que llevan a pensar que otros mediadores, como los leucotrienos, estén presentes en la fisiopatología de la dismenorrea primaria.

En años recientes han sido publicados estudios donde se evalúan otras alternativas terapéuticas, que son agrupadas bajo el término de alternativas, que si bien no disponen al presente de estudios amplios para ser considerados normas para aplicar, son alternativas para casos seleccionados, mientras se realizan nuevos y más amplios estudios. Los analgésicos narcóticos para el manejo de la dismenorrea serán sólo considerados en circunstancias muy extremas<sup>4</sup>.

## ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINES)

Los antiinflamatorios no esteroides (AINES) son de las drogas más ampliamente prescritas en todo el mundo<sup>28</sup>. Son productos que disminuyen la síntesis de prostaglandinas, por inhibir la acción de la ciclooxygenasa y se constituyen hoy día en el tratamiento de elección para el manejo de la dismenorrea primaria<sup>4</sup>. Teniendo en cuenta que la liberación de prostaglandinas en el flujo menstrual llega al máximo en las horas previas o en las

primeras horas de iniciada la menstruación, los AINES deberán administrarse por 3 o 4 días iniciándose antes de la aparición de los síntomas<sup>49</sup>.

Al grupo de los antiinflamatorios no esteroides pertenecen una larga lista de productos que generalmente son agrupados de la siguiente manera:

1. Derivados del ácido salicílico (ácido acetilsalicílico y salicilato de sodio). Sustancias que fueron las primeras en sintetizarse y utilizarse en la dismenorrea, pero a la fecha sin indicación respecto, por los mayores beneficios y menores efectos secundarios de las más recientes moléculas disponibles.
2. Derivados del ácido acético. Entre ellos citamos Indometacina, Tolmetin, Sulindac, Diflunisal, Diclofenac, Etodolac, Ketonolac y Zimepirac.
3. Derivados del ácido propiónico. Son muy importantes y con los cuales existe amplia experiencia clínica, sobre todo en manejo de la dismenorrea: Ibuprofén, Naproxén, Fenoprofén, Ketoprofén, Pirprofeno<sup>37-38</sup>.
4. Derivados de los Fenamatos. Con una mayor y más amplia aplicación como antiinflamatorio: ácido mefenámico y ácido meclofenámico<sup>48</sup>.
5. Derivados del ácido enólico. Entre estos podemos destacar: Piroxicán, Tenoxicán y Meloxicam, sustancias de amplio uso en la actualidad.
6. Derivados de otros grupos. Nabumeton, Nimesulide, Celecoxib y Rofecoxib. Son los de más reciente síntesis, de amplio uso y atractivos por la menor severidad de los efectos secundarios debido a la especificidad en el efecto sobre la COX-2<sup>28,49-50</sup>.

Como se ha señalado, los AINES tienen un primer mecanismo de acción en el sistema ciclooxygenasa (COX), inhibiendo la producción de las prostaglandinas<sup>28</sup>. Se ha sugerido que la favorable acción antiinflamatoria analgésica de los AINES es debida a la inhibición de la actividad de la ciclooxygenasa-2 (COX-2), mientras que los efectos indeseables son debidos a la concomitante inhibición del sistema ciclooxygenasa-1 (COX-1)<sup>28,49-50</sup>.

Aquellos AINES que inhibían de forma selectiva la COX-2, inhibirán la síntesis de citoquinas y prostaglandina F-2 alfa en tejidos inflamatorios y conservarán la línea de la COX-1, evitándose

destrucción de prostaglandina E-2 y prostaciclina que tienen un papel fisiológico<sup>3,15</sup>. Warnet et al<sup>28</sup>, de acuerdo a la especificidad para inhibir la COX-2, y respetar a la COX-1, clasifica a los AINES en tres grupos. (A) Inhibidores específicos de la COX-2, siendo el principal exponente el Rofecoxib. (B) Preferenciales específicos de la COX-2, integrados por el Nimesulide, Meloxicam y Celecoxib. (C) No específicos, donde están incluidos todos los demás AINES. Tabla 3.

Morrison et al<sup>3</sup> aseveran que la administración de Refecoxib a dosis de 25 y 50 mgs ejercen una acción similar a la del Naproxén 550 mgs, para mejorar los síntomas relacionados con la dismenorrea primaria, siendo ambos mucho más eficaces que el placebo. Zhang<sup>48</sup> publicó un metaanálisis donde sentencia que el Naproxén, Ibuprofén, Ácido Mefanámico y Aspirina, todos son efectivos en dismenorrea primaria, mientras que el Acetaminofén aparenta ser en gran medida, menos efectivo.

Los AINES disminuyen el tono uterino, disminuyen la frecuencia y amplitud de las contracciones uterinas, disminuyen la isquemia a nivel de la fibra uterina y tejido endometrial, y por todo lo anterior disminuyen la severidad del cuadro de dismenorrea<sup>23</sup>. Cuando los AINES son iniciados desde el día previo al inicio de la menstruación y administrados por dos o tres días del ciclo, ofrecen una respuesta satisfactoria entre el 75 y 99% de los casos<sup>15</sup>, como se ha demostrado con el

**Tabla 3.**  
Dismenorrea primaria: visión actual. Clasificación de los AINES según especificidad en inhibición de la COX-2

Especificidad	AINES
Inhibidor específico COX-2	Rofecoxib
Inhibidor preferencial COX-2	Meloxicam Nimesulide Celecoxib
No específicos Inhibidores tanto COX-1 como COX-2	Diclofenaco Sulindac Piroxicam Diflunisal Indometacina Naproxeno Ibuprofeno Ketoprofeno Ácido acetil salicílico Ketorlaco

Warner T.<sup>28</sup>.

Ibuprofeno, Naproxén e Indometacina<sup>5,51</sup>. Abu Konje<sup>20</sup> también sostienen que se ha estimado que de 10 a 30% de las pacientes con menstruaciones dolorosas, no mejoran con los inhibidores de sintetasa de la prostaglandina, y para ellas pueden ser importantes en un futuro, los nuevos antagonistas de los receptores de leucotrienos. Los AINES contraindican en pacientes con antecedentes de úlceras gastrointestinales o en casos de hipersensibilidad<sup>5</sup>.

## ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS

Por su acción sobre el eje hipotálamo - hipófisis - ovario, los anticonceptivos orales combinados disminuyen la proliferación endometrial, y por la repercusión generada sobre el folículo ovárico disminuyen la síntesis de progesterona con lo cual se tiene un menor sustrato para formación de fosfolípidos, menor síntesis de la ciclooxygenasa, menor concentración de prostaglandinas y despeños menstruales mucho más escasos<sup>4-5,15</sup>. En general se considera que se produce mejoría en el 90% de las pacientes<sup>47,52</sup>, siendo por tanto los anticonceptivos orales combinados de microdosis, la primera alternativa de anticoncepción en aquellas mujeres que presentan dismenorrea primaria y que desean a la vez realizar planificación familiar<sup>4</sup>. Este bien demostrado efecto benéfico de los anticonceptivos orales combinados sobre la dismenorrea primaria, es uno de los beneficios más importantes de los anticonceptivos orales combinados que tiene la píldora, y que debe ser difundido entre los trabajadores del área de la salud<sup>52</sup>. No está aún demostrado que los anticonceptivos orales combinados de muy baja dosis, de ultra baja dosis o los anticonceptivos orales trifásicos ejerzan una igual eficacia desde el punto de vista de la mejoría de la dismenorrea.

Si no hay mejoría significativa de la dismenorrea con el uso de los anticonceptivos orales combinados, después de tres meses de uso, pueden agregarse AINES siguiendo los criterios ya establecidos.

## OTRAS ALTERNATIVAS

Si la mujer no mejora con los AINES o con los anticonceptivos orales combinados, es necesario en primera instancia, una revaloración para colocar en evidencia la posibilidad de alteraciones ginecológicas, o no ginecológicas, siendo el cuadro realmente una dismenorrea secundaria<sup>5</sup>. La laparoscopia tiene en estos momentos una indiscutible indicación. Dawood<sup>5</sup> asevera que al momento de practicar

la laparoscopia es conveniente dilatar el cuello hasta el dilatador 10 de Heggar, lo cual lleva al alivio temporal de la dismenorrea por destrucción de fibras y plexos cervicales, con la consiguiente desnervación parcial cervical. Considera además el mismo autor<sup>5</sup> que la dilatación aumenta temporalmente el diámetro del conducto endocervical y mejora la expulsión del fluido menstrual, disminuyendo el tiempo de contacto entre las prostaglandinas endometriales y la pared uterina.

Se han propuesto varias alternativas terapéuticas para el manejo de la dismenorrea primaria<sup>53-58</sup>. En una de ellas, Weingad et al<sup>53</sup>, después de realizar un estudio randomizado y placebo - controlado, aseveran en la publicación de marzo del 2001, que el calor continuo y tópico a nivel de hipogastrio es una terapia tan efectiva como el Ibuprofén para el tratamiento de la dismenorrea. Si bien, al igual que el anotado, existen otros estudios publicados a nivel mundial<sup>54,57-59</sup>, no están disponibles los suficientes resultados con el suficiente argumento que permitan recomendar su uso de forma rutinaria. Las siguientes son las estrategias terapéuticas más difundidas, sin olvidar que deben ser consideradas como alternativas y como tal individualizadas.

**1. Neurectomía presacra y ablación de los nervios uterinos.** En pacientes con dismenorrea primaria, la neurectomía presacra y la ablación de los nervios uterinos, son procedimientos quirúrgicos que deben tenerse en cuenta solamente cuando se ha presentado falla en la respuesta a los tratamientos médicos. La primera técnica fue en los inicios descrita por Jabousay y Ruggi<sup>55</sup>. La desnervación quirúrgica de la pelvis, conllevaría a la interrupción de la gran mayoría de las fibras nerviosas sensitivas, disminuyéndose por tanto el dolor menstrual. Desde la disponibilidad de la endoscopia operatoria, a la neurectomía presacra por laparotomía se le agregó la realizada por laparoscopia, siendo ambas rutas alternativas importantes para el manejo del dolor pélvico crónico. Fang-ping Chen y Yung-Kueit Song<sup>55</sup> en un estudio encontraron mejoría significativa del síntoma doloroso en 64 (77%) de 83 pacientes que presentaban dismenorrea primaria, al ser tratadas con neurectomía presacra por vía laparoscópica. Aseveran los autores<sup>55</sup> que las complicaciones agudas y a largo plazo son raras. Por su parte, Wilson et al<sup>2</sup> evaluaron las técnicas de interrupción quirúrgica de los nervios de la pelvis, identificando en bases de datos mundiales, los estudios relevantes y adecuadamente controlados, y concluyen en Database Cochrane, que a corto término no hay diferencias

entre ablación de los nervios uterinos y neurectomía presacra. Finalizan su artículo sentenciando que son algunas las evidencias que respaldan la efectividad de estos procedimientos quirúrgicos en manejo de la dismenorrea.

**2. Tamoxifeno.** El Tamoxifeno tiene propiedades antistrogénicas a nivel del útero, por tanto, es un importante inhibidor de la contractilidad del miometrio, y de la vasoconstricción de las arterias uterinas de mujeres no embarazadas. Kostrzewska et al<sup>56</sup>, confirman los anteriores conceptos estudiando In - Vitro tiras de fibras musculares uterinas obtenidas por histerectomía de mujeres premenopáusicas, y postulan que Tamoxifeno pudiese llegar a tener una potencial importancia para el tratamiento de la dismenorrea. No existen estudios clínicos al respecto.

**3. Estimulación eléctrica transcutánea de los nervios.** La estimulación eléctrica transcutánea de los nervios, TENS (Transcutaneus Electric Nerve Stimulation) no utiliza medicamentos, y es una técnica frecuentemente utilizada por terapeutas físicos. Se considera que el TENS alivia la dismenorrea primaria, ya que el estímulo eléctrico de alta frecuencia bombardea las fibras preganglionares con lo cual se saturan las neuronas del asta dorsal medular y se bloquea la propagación de los impulsos dolorosos. Además el TENS induce la liberación de endorfinas en dichas neuronas y ello contribuye adicionalmente a aliviar el dolor<sup>5</sup>. En un estudio, Dawood y Ramos<sup>11</sup> utilizando estímulo eléctrico transcutáneo de nervios, en 32 mujeres por 2 ciclos, obtuvieron excelente mejoría en el 42.2% de las pacientes con dismenorrea primaria. Milsom et al compararon en mujeres con dismenorrea primaria, los cambios en la presión intrauterina y la severidad del dolor menstrual, cuando se utilizaba TENS o Naproxén. El Naproxén por vía oral suprimió todos los parámetros de actividad uterina y el dolor comenzó a reducir entre los 15 y los 120 minutos post administración. Con el TENS el dolor se redujo también significativamente, iniciándose mejoría entre 30 y 60 minutos post aplicación, pero no hubo cambios en la actividad uterina, lo que permite sustentar que el mecanismo involucrado es una disminución en la transmisión del dolor en el sistema espinal o supraespinal.

**4. Acupuntura.** En 1987, Helms<sup>58</sup> publicó resultados utilizando esta milenaria terapéutica y concluye que la acupuntura puede ser exitosa para el manejo de la dismenorrea, al observar que

en 43 pacientes, el 90.9% presentó mejoría del cuadro doloroso.

**5. Dispositivos intrauterinos (DIU) liberadores de levonorgestrel.** Existe una amplia investigación relacionada con los dispositivos intrauterinos, en especial con respecto a los síntomas dolorosos que el dispositivo intrauterino liberador de cobre produce. Entre los mecanismos de acción propuestos se establece que el DIU, T de cobre, produce una endometritis aseptica, la cual está relacionada directamente con el aumento del dolor durante el sangrado menstrual. Siendo incluso este método, importante causa de dismenorrea secundaria. Recientemente ha sido introducido el dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel, con el cual se busca fundamentalmente mejorar los efectos secundarios del dispositivo de cobre, como son el aumento del sangrado así como la dismenorrea. El gestágeno de liberación paulatina produce un menor crecimiento endometrial, generándose una pseudo decidualización, la cual disminuye el sustrato para la formación de prostaglandinas con lo cual se mejoran los episodios de dolor<sup>59</sup>. El dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel es una importante alternativa para aquellas pacientes que deseen planificar y no utilizan anticonceptivos orales combinados, o tienen contraindicaciones para este método de planificación. También se puede utilizar el dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel, en aquellas mujeres que presentan dismenorrea primaria severa, o dismenorrea secundaria asociada a endometriosis o al uso del dispositivo intrauterino liberador de cobre.

**6. Parches de trinitrato de glicerina.** Pitrof Et al<sup>60</sup> aseveran que el dolor que caracteriza a la dismenorrea está asociado con incremento en la presión intrauterina y los tratamientos efectivos se deben relacionar con relajación de la fibra uterina. Los mismos autores<sup>60</sup> consideran que el trinitrato de glicerina es un relajante de la contractilidad uterina, que tiene vida medio corta y una rápida dispersión en el torrente circulatorio. Ninguna de las contraindicaciones que tienen los AINES y los anticonceptivos orales combinados, se aplican al trinitrato de glicerina, y por tanto en estas circunstancias pueden ser llamados a tener en cuenta, ya que administrados por vía transdérmica son efectivos para aliviar los síntomas dolorosos relacionados con la dismenorrea. Maya Et al<sup>23</sup> establecen que el trinitrato de glicerina transdérmico estimula el óxido nítrico endógeno, siendo entonces modulador de la contractilidad uterina, y una alternativa terapéutica diferente.

**7. Suplementación de Omega-3, un ácido graso poliinsaturado.** Los ácidos grasos Omega-3, ácido eicosapentanoico y ácido decosahexanoico, compiten con el ácido graso Omega-6, para disminuir la producción de prostaglandinas y leucotrienos<sup>40</sup>. El ácido graso omega-3 puede inhibir la formación de ácido araquidónico resultando en menor producción de prostaglandinas y leucotrienos. Herel Et al<sup>40</sup> sugieren que la dieta suplementada con ácidos grasos poliinsaturados Omega-3, que están contenidos en aceite de pescado, son efectivas para aliviar los síntomas de la dismenorrea en adolescentes. No hay suficiente información científica publicada al respecto, por lo que muchos estudios, en diferentes poblaciones son necesarios para determinar la concentración, la frecuencia y la duración en el uso dietario de estas sustancias, para tener un efecto benéfico desde el punto de vista clínico.

## CONCLUSIONES

Es imprescindible el adecuado estudio de la paciente que presenta dolor pélvico menstrual. Es fundamental indispensable alcanzar un diagnóstico diferencial entre la dismenorrea primaria y la dismenorrea secundaria, aunque en ocasiones sea difícil de realizar. La correcta y completa realización de la historia clínica es la piedra angular. Debido a la semiología aplicarse en toda su magnitud, lo cual intuye un detallado y juiciosamente aplicado interrogatorio, que permita ubicar en su verdadera dimensión a los diferentes síntomas y signos, haciéndose las precisiones respectivas<sup>25,31-32</sup>. Es el examen físico fundamental en la valoración del dolor pélvico crónico para diferenciar las causas ginecológicas de las no ginecológicas. La valoración pélvica con el uso de la especuloscopia y tacto bimanual, así como el tacto rectal, aportan datos orientadores de importancia, y nunca se debe en primera instancia reemplazar por diversos métodos diagnósticos como la ecografía. La semiología aporta los puntos de partida para la solicitud, ahora sí, de diversos estudios paraclínicos que nos van a llevar a establecer las diferencias entre dismenorrea primaria y secundaria, teniendo presente que algunas de ellas potencialmente pueden producir un impacto negativo en la salud sexual y reproductiva<sup>41</sup>.

Es importante considerar la necesidad de laparoscopia en forma temprana en algunas circunstancias, sobre todo si se sospecha la existencia de endometriosis, y siempre que no se consigan buenos resultados con las medidas terapéuticas generales ya señaladas<sup>4</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chen C, Cho S, Damoskosh Al. Prospective study of exposure to environmental tobacco smoke and dysmenorrhea. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (11): 1019-1022.
2. Wilson ML, Farquhar CM, Sinclair OJ. Surgical interruption of pelvic nerve Pathways for primary and secondary dysmenorrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001896.
3. Morrison B, Daniel S, Kotev P, et al. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase 2 inhibitor, inprimary dismenorrhea: A Randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999; 94(4): 504-508.
4. Schroeder B, Sanfilippo J. Dysmenorrhea and pelvic pain in adolescents. *Pediatrics Clinics of North America*. 1999; 46(3): 555-571.
5. Dawood MY. Dismenorrea. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*. 1990; 1: 167-176.
6. Mish PC (eds): Webster's Ninth New Collegiate Dictionary, Springfield, Massachusetts, Merriam-Webster Inc,1986; 331.
7. Smith Rp. Dolor pélvico cíclico y dismenorrea. *Clínicas de Ginecología y Obstetricia Temas Actuales*.1993;4: 739-750.
8. Jacobson E, Lackner JE, Sinykin. Electrical and mechanical activity of the human non-pregnancy uterus. *AM J Obstet Gynecol* 1939; 38: 1008-1011.
9. Liessé A. L'activité électrique del'utérus dans la dysmenorrhea fonctionnelle. *Gynecolet Obstett*. 1948 47: 850-854.
10. Woodbury RA, Torpin R, Child GP, et al. Miometrial physiology and its relation to pelvic pain. *JAMA* 1947; 134: 1081.
11. Dawood MY, Ramos J. Transcutaneous electrical nerve simulation (TENS) for the treatment of primary dysmenorrhea. A randomized crossover comparison with placebo, TENS and ibuprofen. *Obstet Gynecol*, 1190; 75: 656-662.
12. Pickles VR, Hall WJ, Best FA. Prostaglandin's in endometrium and menopausal fluid from normal and dysmenorrhea subjects. *J Obstet Gynecol Br Comm*. 1965; 72: 185-193.
13. Pickles VR. Prostaglandin's and dysmenorrhea: historical survey. *Act Obstet Gynecol Scand* 1979; 87 (suppl): 58: 7-12.
14. Dawood MY. Dysmenorrhea and Prostaglandin's: Pharmacological and therapeutic considerations. *Drugs* 1981; 22: 42-52.
15. Sánchez F. Dismenorrea. IN: Botero J, Jubiz A, Henao G. *Obstetricia y Ginecología*. Texto integrado 6a Edición. Medellín 1999.
16. Akerlund M, Stromberg P, Forling MD. Primary dysmenorrhea and vasopresin. *Br J Obstet Gynecol* 1979; 86: 184-192.
17. Brouard R, Bossman T, Fournie-Loret D, et al. Effects of SR49059, an orally active V1a vasopressin receptor antagonist, in the prevention of dysmenorrhea. *BJOG* 2000; 107(5): 614-619.
18. Valentin L, Sladkevicius P, Kindahl H, et al. Effect of a vasopressin antagonist in women with dysmenorrhea. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50(3) 170-177.
19. Wiener J. Chronic pelvic pain. *Practitioner* 1994;238:352-355.
20. Abu JL, Konje JC. Leukotrienes in gynecology: the hypothetical value of anti- Leukotrienes therapy in dysmenorrhea and endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2000; 6(2): 200-205.
21. Harel Z, Lilly C, Riggs S, et al. Urinary Leukotrienes (LT3 4) in adolescents with dysmenorrhea: a pilot study. *J Adolesc Health* 2000; 27(3): 151-154.
22. WU D, Wang X, Chen D, et al. Metabolic gene polymorphism's and risk of dysmenorrhea. *Epidemiology* 2000; 11(6): 648-653.
23. Maya RA, Moisa CF, Morales F, et al. Transdermal glyceryl trinitrate in the management of primary dysmenorrhea. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 69(2): 113-118.
24. Mathias SD, Kuppermann M, Liberman RF, et al. Chronic pelvic pain: prevalence, health related quality of life and economic correlates. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 321-327.
25. Nolan TE, Elkins TE. Chronic pelvic pain. Differentiation of anatomic from functional causes. *Postgrad Med*. 1993; 94: 121-128.
26. Jamieson DJ, Steege JF. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain and irritable bowel syndrome in primary care practices. *Obstet Gynecol* 1996; 1: 55-59.
27. Mahmood TA, Templeton AA, Thomsom L, et al. Menstrual symptoms in women with pelvic endometriosis. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 558-563.
28. Warner T, Giuliano F, Voinovic I, et al. Nonsteroid drugs selectivity's for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci*. 1999; 96: 7563-7568.
29. Fry RP, Crisp AH, Beard RW, et al. Psychosocial aspects of chronic pelvic pain, with special reference to sexual abuse. A study of 164 women. *Postgrad Med J* 1993; 69: 566-574.
30. Waller KG, Shaw RW. Endometriosis, pelvic pain and psychological functioning. *Fertil Steril* 1995; 63: 566-574.
31. Zondervan K, Yudkin P, Vessey MP. The prevalence of chronic pelvic pain in women in the United Kingdom: A systematic review. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 93-99.
32. Beard RW, Reginald PW. Chronic pelvic pain. IN: Shaw RW, Soutter P, Stanton SI (Eds). *Gynecology*. Edinburgh. Churchill Livingstone 1992: 777-789.
33. Monterrosa A. Dolor pélvico crónico: Diagnóstico diferencial. *Selecta Médica*. 1997; 8(1): 26-29.
34. Wilson C, Emans SJ, Mansfield J, et al. The relationship between calculated percent body fat, sports participation, age, and place of residence on menstrual patterns in healthy adolescent girls at an independent New England high school. *J Adolesc Health Care* 1984; 5: 248-253.
35. Harlow S, Park M. A longitudinal study of risk factors for the occurrence, duration and severity of menstrual cramps in a cohort of college women. *Br J Obstetric and Gynaecol* 1996; 103: 113-1142.
36. Dmitrovic R. Transvaginal color Doppler study of uterine blood flow in primary dysmenorrhea. *Act Obstet Gynecol Scand* 2000; 79 (12): 1112-1116.
37. Jay MS, Durant RH, Shoffitt T, et al. Differential response of adolescents to naproxen sodium therapy for spasmodic and congestive dysmenorrhea. *J Adolesc Health Care* 1986; 7 (6): 394-400.
38. Dawood MY. Dysmenorrhea. *J Reprod Med*. 1985; 30: 154-162.
39. Balbi C, Musone R, Menditto A, et al. Influence of menstrual factors and dietary habits on menstrual pain in adolescence aged 12-14 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000; 91(2): 143-148.
40. Herel Z, Biro F, Kottnhahn R, et al. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of dysmenorrhea in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1335 - 1338.
41. Davies L, Gangar KF, Drummond M, et al. The economic burden of intractable gynecological pain. *J Obstet Gynecol* 1992; 12 (Suppl): 54-56.
42. Sundell G, Milsom I, Andersch B. Factors influencing the prevalence and severity of dysmenorrhea in young women. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97: 588-594.
43. Dawood My. Ibuprofen and dysmenorrhea. *Am J Med*. 1984; 75: 87-92.

44. Parazzini F, Tozzi L, Mezzopane R, et al. Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of primary dysmenorrhea. *Epidemiology* 1994; 5: 469-472.
45. Andersch B, Milsom I. An epidemiology study of young women with dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 655-661.
46. Harlow SD, Matanoski GM. The association between weight, physical activity and stress and variation in the length of the menstrual cycle. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 38-49.
47. Sulak P, Ceressman B, Waldrop E, et al. Extending the duration of active oral contraceptive pills to manage hormone withdrawal of active oral contraceptive pills to manage hormone withdrawal symptoms. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 179-183.
48. Zhang WY, Wan P. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhea: a systematic review. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 780-789.
49. Brooks P. Use and benefits of Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104(3S): 9-13.
50. Frohlich JC. Prostaglandin endoperoxide synthetase iso enzymes: the clinical relevance of selective inhibition. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 942-943.
51. Chan WY, Fuchs F, Powel AM. Effects of Naproxen sodium on menstrual prostaglandin's and primary dysmenorrhea. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 285-293.
52. Monterrosa A. Nuevos conceptos en Anticonceptivos orales combinados. 3a Eds. Bogotá. 2001.
53. Akin MD, Weingand DA, Hengehold DA, et al. Continuous low-level topical heat in the treatment of dysmenorrhea. *Obstet Gynecol* 2001; 97(3): 343-349.
54. Nezhat CH, Seidman D, Nezhat F, et al. Long term outcome of laparoscopic presacral neurectomy for the treatment of central pelvic pain attributed to endometriosis. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 701-704.
55. Fang-Ping C, Yung-Kuei S. The efficacy and complications of laparoscopic presacral neurectomy in pelvic pain. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 974-977.
56. Kostrzewska A, Laudański T, Batra S. Potent inhibition by tamoxifen of spontaneous and agonist induced contractions of the human myometrium and intramyometrial arteries. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 381-386.
57. Milsom I, Hedner N, Mannheimer C. A comparative study of the effect of high intensity transcutaneous nerve stimulation and oral naproxen on intrauterine pressure and menstrual pain in patients with high primary dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 166(1 pt1): 123-129.
58. Helms J. Acupuncture for the management of primary dysmenorrhea. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 61-69.
59. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, et al. A Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1998; 72: 505-508.
60. Pitroff R, Lees C, Thompson C, et al. Crossover study of glyceryl trinitrate patches for controlling pain in women with severe dysmenorrhea. *BMJ* 1996; 312: 884.