

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Eficacia de la Nimesulida en el tratamiento de la mastalgia

Dr. JORGE PIÉRART P, Ints. CAMILA PIÉRART y KURT SCHALPER

Escuela de Medicina, Universidad San Sebastián, Concepción, Centro de Mamas, Clínica Sanatorio Alemán

RESUMEN

A pesar de que la mastalgia es una de las causas más frecuentes de consulta de la especialidad, aún no se dispone de un esquema terapéutico razonable. Dada la alta frecuencia de los efectos colaterales significativos con las terapias usuales, teniendo en cuenta que nuevas investigaciones han establecido que la mastopatía fibroquística no tiene un carácter de enfermedad preneoplásica y considerando que no hay una explicación fisiopatológica para la mayoría de las mastalgias, se ha propuesto que el tratamiento de primera línea de esta condición debería ser sintomático, en base a antiinflamatorios no esteroideos. Con el fin de evaluar la utilidad de la Nimesulida en el tratamiento sintomático de las mastalgias funcionales se realiza un estudio experimental doble ciego, comparando el efecto de la droga con placebo en 100 pacientes voluntarias, con mastalgia funcional de moderada a grave. En los controles realizados a los 15 días y 30 días por un mismo evaluador se observó que la reducción de la mastalgia, medida en una escala analógica de dolor, fue altamente significativa en el grupo tratado con Nimesulida y no en el grupo tratado con Placebo, lo que determinó una diferencia significativa en el comportamiento de ambos grupos. Lo mismo ocurrió con el dolor mamario objetivado durante el examen físico. Se concluye que la Nimesulida resulta ser un tratamiento eficaz de la mastalgia funcional en pacientes con dolor moderado a grave.

PALABRAS CLAVES: **Mamas, mastalgia, Nimesulida**

SUMMARY

Although mastalgia is a frequent complaint, no reasonable therapeutic regime is available. Usual therapies cause significant side effects and in most cases no underlying pathology is found. Therefore, the treatment of choice should be symptomatic, based on non-steroidal anti-inflammatory drugs. We performed a double-blind study comparing the effect of Nimesulide to placebo in 100 voluntary patients with moderate to severe functional mastalgia. The same professional in the follow up visits saw the patients at 15 and 30 days. A highly significant reduction of mastalgia was found in the Nimesulide group compared to the control group, measured by a pain analog scale. At physical exam, breast tenderness was lower in the treatment group compared to the placebo group. In conclusion, Nimesulide is an effective treatment for moderate to severe functional mastalgia.

KEY WORDS: **Breast, mastalgia, Nimesulide**

INTRODUCCIÓN

El dolor mamario es una de las causas más frecuentes de consulta en las clínicas de mastología.¹⁻⁵

La mastalgia puede deberse a la presencia de algunas patologías específicas, como los procesos inflamatorios, el desarrollo de macroquistes, ectasia ductal, (mastitis periductal), secuelas de trauma, adenosis esclerosante, cáncer, etcétera.^{2,6-9}

sin embargo, las causas definitivamente más frecuentes son la enfermedad fibroquística y la mastalgia funcional o idiopática.⁹⁻¹³

La causa del dolor en la enfermedad fibroquística es desconocida y, de hecho, hay muchos casos de enfermedad fibroquística clínica y radiológicamente demostradas que cursan sin dolor, de tal forma que el dolor en esta patología también puede considerarse idiopático.

El tratamiento de la mastalgia idiopática está pobremente definido y es, esencialmente, sintomático utilizándose analgésicos y medidas generales.^{9,14-18}

El tratamiento de la enfermedad fibroquística es controvertido. Los estudios en los que se usa como parámetro de respuesta el dolor, informan que los tratamientos propuestos, hormonales o no, tienen un porcentaje de buenos resultados que oscila entre una pobre respuesta¹⁹⁻²⁴ y respuestas sobre el 75% de eficacia,^{4,5,25-30} obteniéndose las mejores respuestas cuando se trata con Bromocriptina, Danazol, *evening-primrose oil* y Tamoxifeno.^{1,3,8,25-35} Aunque la mayoría de ellos coinciden en que las recidivas del dolor alcanzan hasta el 50% después de retirada la terapia.²⁷⁻³⁶

Sin embargo, los índices de respuesta a los tratamientos sintomáticos o "presumiblemente etiológicos" no superan de manera significativa a las respuestas a placebo, cuando la evaluación se hace en base a parámetros objetivos.^{20-24,32,33}

La enfermedad fibroquística ya no es considerada una enfermedad preneoplásica,³⁷⁻³⁹ por lo que no requiere tratamiento si es asintomática. Es decir, sólo requiere tratamiento del dolor y sólo cuando éste esté presente.

Existen varios estudios controlados, en los cuales se usa la Nimesulida como analgésico en diversas patologías, en los que ha demostrado un excelente resultado analgésico y antiinflamatorio, prácticamente sin efectos colaterales^{18,40-46} en comparación con otro antiinflamatorio y/o un placebo en diferentes patologías.

En este estudio se pretende establecer la eficacia de la Nimesulida en el tratamiento de la mastalgia idiopática.

MATERIAL Y MÉTODO

Aspectos generales

Se consideraron para el estudio 100 pacientes entre 25 y 45 años que consultaron por mastalgia de moderada a grave (5 puntos o superior en la escala analógica visual de dolor) como síntoma

principal, independientemente de si han recibido algún tratamiento previo.

En todas se hizo un examen físico y mamográfico para descartar la presencia de una causal específica de dolor. Se consideró causal de exclusión la presencia de patología específica, el uso reciente de ACO y el uso de anovulatorios inyectables.

A todas las pacientes que cumplieron los requisitos exigidos se les ofreció la posibilidad de participar en el estudio, explicándoles el objetivo, el método y la duración. A todas aquellas que aceptaron se les llenó una ficha ad-hoc en la que se consignó además de datos generales, los siguientes datos referidos al dolor:

- Intensidad estimada por la paciente, medida con escala analógica visual con gradación entre 0 y 10 puntos.

- distribución del dolor, considerando las siguientes posibilidades: dolor global, dolor solo en un cuadrante, dolor sólo en el pezón y si es uni o bilateral.

- Duración del dolor: permanente, ocasional o sólo premenstrual.

- Dolor durante el examen expresado en los siguientes términos: no perturba el examen, la paciente se queja, la paciente se defiende, la paciente rechaza el examen.

Posteriormente, cada paciente se asignó al azar a uno de los grupos.

Aleatorización de pacientes y fármacos

Las pacientes ingresaron al estudio con un número correlativo lo que permitió que se le administrara los medicamentos rotulados con el mismo número, el que había sido asignado al azar entre las cajas de medicamento de prueba (Nimesulida proporcionada sin rotulación por el Laboratorio Pharma Investi) y de placebo (confeccionado en base a glucosa y almidón en el Departamento de Farmacotecnia de la Universidad de Concepción) por un sujeto externo a la investigación. El número correspondiente quedó escrito en su ficha.

Aplicación del tratamiento

A todas las pacientes se les entregó un carné de control que contenía:

- Un listado de indicaciones generales: uso correcto del sostén (explicado) y supresión del consumo de metilxantinas.

- La forma y el horario de uso del medicamento.

- La fecha y lugar del próximo control.

Los controles se hicieron cada 15 días. Los

medicamentos se les entregaron en cantidad exacta hasta el próximo control.

Se realizó un total de 2 controles por paciente, con lo que se completó un mes de tratamiento. En cada control se evaluó el dolor referido por la paciente midiendo la intensidad con una escala analógica visual, con graduación 0 a 10 puntos; se consideró además la distribución y la duración del dolor.

Se analizó el dolor objetivado en el examen físico de acuerdo a pauta definida en el protocolo.

Análisis de los resultados

Una vez completado el período de estudio de todas las pacientes, se revisó el listado de aleatorización de los medicamentos y se registró en la ficha de cada paciente el grupo al que pertenecía.

Se organizó una base de datos que incluyó el grupo de correspondencia, los hallazgos iniciales y los resultados de cada control.

Se evaluó en cada grupo los cambios de intensidad del dolor, los cambios en la distribución y en la duración del dolor, la latencia hasta el inicio de los cambios, la presencia de efectos colaterales y los cambios del dolor al examen.

Se comparó los resultados del grupo de prueba con los del grupo control tratado con placebo.

RESULTADOS

La edad promedio en el grupo de pacientes tratadas con Nimesulida fue de 31 años (DE 2,65) y la del grupo tratado con placebo fue 32 años (DE 3,2).

No hubo diferencias en los hallazgos mamográficos entre ambos grupos, en lo que se refiere a

la presencia de aumento de la densidad glandular o a patrones de hiperplasia fibrosa.

1. Características de las pacientes al inicio

En la Tabla I se presentan las características del dolor de las pacientes en el momento de su incorporación al estudio.

La antigüedad del dolor mostró una amplia variabilidad en ambos grupos y fue moderadamente mayor en las pacientes del grupo con Nimesulida ($p < 0,01$). No hubo diferencias significativas en la intensidad del dolor percibida por las pacientes ni en las características anamnéticas de la mastalgia. Sin embargo, la reacción al examen físico fue moderadamente más intensa en el grupo de pacientes asignadas al tratamiento con Nimesulida.

2. Cambios en las pacientes tratadas con Nimesulida

2.1. Cambios en la intensidad del dolor

La intensidad promedio del dolor antes de iniciar el tratamiento fue de 7 (DE 1,5) puntos en la escala analógica visual. Después de 15 días de tratamiento el promedio de intensidad fue de 3 puntos (DE 2,6) y al mes el promedio fue de 1 punto (DE 1) ($p < 0,0001$). En realidad, a los 15 días un 19% de las pacientes manifestó no tener dolor en absoluto y al mes sólo una de las pacientes del grupo mantenía una molestia discreta.

2.2. Cambios en la distribución del dolor

Al inicio del estudio, el 38% de las pacientes tenían dolor unilateral, a los 15 días el 56% tenía dolor unilateral y al mes la única paciente que aún

Tabla 1

<i>Características del dolor</i>	<i>Con Nimesulida</i>		<i>Con placebo</i>	
	<i>Promedio</i>	<i>Devst</i>	<i>Promedio</i>	<i>Devst</i>
Antigüedad	228 días	345	160 días	221
Intensidad	7	1,5	6,33	1,11
Distribución: bilateral	63%		75%	
unilateral	38%		25%	
Sector: global	33%		38%	
parcial	67%		75%	
Días del mes	18	10	12,95	11,74
Al examen: rechazo	33%		13%	
defensa	31%		17%	
queja	69%		52%	
sin dolor	6%		22%	

tenía molestias las tenía sólo en una mama. Lo mismo ocurrió con el sector sensible, ya que al inicio el 35% manifestaba dolor global de la mama afectada, lo que disminuyó al 25% a los 15 días y a 0% al mes.

2.3. Cambios al examen físico

Los cambios observados durante el examen físico se presentan en la Tabla 2. A los 15 días el 75% de las pacientes no tenía dolor durante el examen lo que aumentó a 94% al mes.

3. Cambios en las pacientes tratadas con placebo

3.1. Cambios en la intensidad del dolor

La intensidad promedio del dolor antes de iniciar el tratamiento fue de 6,33 (DE 1,11) puntos en la escala analógica visual. Después de 15 días de tratamiento el promedio de intensidad fue de 5,61 puntos (DE 2,85) y al mes el promedio fue de 4,98 puntos (DE 2,12) (ns). A los 15 días un 9% de las pacientes manifestó no tener dolor en absoluto y al mes un 6% de las pacientes del grupo no tenía dolor.

3.2. Cambios en la distribución del dolor

Al inicio del estudio, el 25% de las pacientes tenían dolor unilateral, a los 15 días el 32% tenía dolor unilateral y al mes el 37% tenía dolor sólo en una mama. Al inicio el 38% manifestaba dolor global de la mama afectada, lo que disminuyó al 32% a los 15 días y a 30% al mes.

3.3. Cambios al examen físico

Los cambios observados durante el examen físico se presentan en la Tabla 3. A los 15 días el 25% de las pacientes no tenía dolor durante el examen lo que disminuyó a 19% al mes.

Tabla 2

CAMBIOS EN LA REACCIÓN AL EXAMEN FÍSICO EN PACIENTES CON MASTALGIA TRATADAS CON NIMESULIDA

Reacción	Inicio	Primer control	Segundo control
Rechazo	33%	0%	0%
Defensa	31%	0%	0%
Queja	30%	25%	6%
Sin dolor	6%	75%	94%

Tabla 3

CAMBIOS EN LA REACCIÓN AL EXAMEN FÍSICO EN PACIENTES CON MASTALGIA TRATADAS CON PLACEBO

Reacción	Inicio	Primer control	Segundo control
Rechazo	13%	10%	10%
Defensa	17%	18%	16%
Queja	52%	47%	55%
Sin dolor	22%	25%	19%

4. Diferencias entre los grupos

4.1. Diferencias en los cambios experimentados por la mastalgia

Con el fin de comparar de manera más adecuada la variación en el dolor percibido por las pacientes y expresado en puntaje de la escala analógica visual se utilizó un índice que representa la cantidad de dolor total presente en el grupo el que surge de la multiplicación de la intensidad promedio por el número de pacientes afectadas.

En la Figura 1 se observa el comportamiento del dolor en cada grupo, haciendo evidente que el tratamiento con Nimesulida produjo una reducción del dolor significativamente diferente del placebo ($p < 0,0001$).

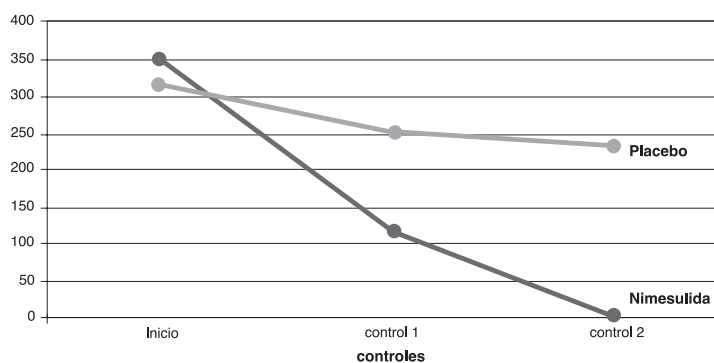


Figura 1. Cambios en el dolor mamario en pacientes tratadas con Nimesulida y con placebo.

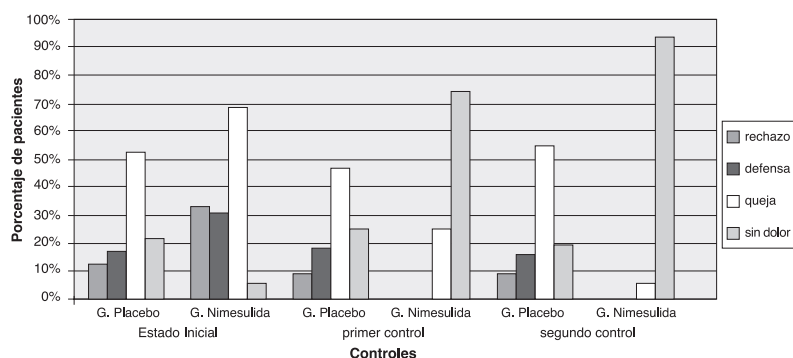


Figura 2. Cambios en el dolor experimentado durante el examen físico en pacientes tratadas con Nimesulida y con placebo.

4.2. Diferencias en los cambios experimentados en el dolor objetivo

En la Figura 2 se muestra las diferencias en el dolor mamario evidenciado durante el examen físico, demostrándose que ya a los 15 días, la mayoría de las pacientes del grupo tratado con Nimesulida no acusaban dolor durante el examen o a lo sumo una discreta queja. En el grupo tratado con placebo también se produjo una reducción del dolor objetivo, aunque persistían casos con dolor intenso manifestado por defensa ante el examen o franco rechazo. Al mes las diferencias son aún más destacadas, ya que el 94% de las pacientes tratadas con Nimesulida no tenían dolor durante el examen y esto sólo ocurrió en el 19% de las tratadas con placebo. Estas diferencias son altamente significativas.

DISCUSIÓN

Prácticamente todos los tratamientos planteados para la mastalgia tienen en común el hecho de requerir una latencia prolongada antes de percibirse su efecto, larga duración para que el efecto sea sostenido y un alto índice de efectos colaterales indeseables, entre los que se cuentan: náuseas, vómito, mareo, cefalea y epigastralgia cuando se usa un supresor de la prolactina (Bromocriptina).^{31,32,47,48} Aumento de peso, irregularidades menstruales, amenorrea, acné, seborrea, bochornos, etcétera, cuando se usa antigonadotrofinas (Danazol).^{27,28,32,49,50} Contracepción, aumento de peso, acné y seborrea, cuando se usa progestágenos.³² Bochornos, irregularidad menstrual, depresión, cefalea, taquicardia, etcétera, cuando se usa Tamoxifeno.^{3,51}

Debido a la pobreza de los efectos logrados, a la concepción de que no es necesario tratar los cambios fibroquísticos y a la adaptabilidad que las mujeres tienen a las molestias discretas vinculadas

al ciclo menstrual, en los últimos años se ha considerado que el mejor tratamiento para la mastalgia es el uso de anti-inflamatorios;^{52,53} y dentro de éstos los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) parecerían los más adecuados. Actualmente, existe un AINE sintetizado en los últimos años que pertenece al grupo de los sulfonalídicos,⁵⁴ que actúa inhibiendo la ciclo oxidasa y reduciendo los radicales libres de oxígeno,^{55,56} el que se ha denominado NIMESULIDA. Este ha sido estudiado y comparado con otros obteniéndose excelentes resultados clínicos y de tolerabilidad.

El mecanismo de acción de la Nimesulida consiste en:^{57,58}

- Inhibiendo selectiva en la síntesis de prostaglandinas.
- Reducción de la generación del anión superóxido por estimulación de los polimorfonucleares.
- Inhibición de la síntesis del factor de agregación plaquetaria por activación celular (basófilos).
- Reducción del ácido hipoclorídico sin afectar la función de los neutrófilos.
- Prevención de la inactivación del inhibidor de la proteasa.
- Inhibición de las proteasas (ej. elastasa, colagenasa).
- Inhibición de la liberación de histamina.
- Inhibición de la proteinquinasa C, a través de la inhibición de la fosfodiesterasa tipo IV.
- Reducción de la degradación de la matriz cartilaginosa a través de la inhibición de la síntesis de metaloproteasas.

En cuanto a la farmacocinética de la Nimesulida, se realizó un estudio en voluntarios sanos,⁵⁹ en el cual, luego de la administración de 100 mg de Nimesulida en tabletas o supositorios, la droga fue rápidamente absorbida; los picos medios de concentración de 2,86 a 4,58 mg/l se consiguieron alrededor de 1,22 a 3,⁴³ horas luego de su administración; demostrándose que la presencia de alimentos en el

estómago no reduce el rango de absorción; en la administración de supositorios el pico de concentración plasmático es mayor pero ocurre más tarde que por la vía oral. La Nimesulida se liga extensamente a las proteínas del plasma siendo sus rangos de concentración entre 0,5 y 10 mg/l y la fracción libre varía entre 0,7 y 4%. Luego de la administración oral, la concentración declina monoexponencialmente luego de su nivel pico, estimándose que la vida media varía entre 1,96 y 4,73 h. La eliminación de la droga se hace mayoritariamente en forma de metabolitos, en un 80% por la orina y un 20% por las heces. La eliminación de la droga no metabolizada por estas dos vías es indetectable.

Para valorar su tolerabilidad y especialmente su efecto nocivo sobre el sistema gastrointestinal se realizó un estudio⁶⁰ en el cual se compara dos diferentes dosis de Nimesulida vs un placebo en 30 pacientes dispépticos; se administra 100 y 200 mg de Nimesulida 2 veces al día por 7 días y a otro grupo un placebo durante el mismo período. Antes de iniciar el tratamiento y al finalizar éste se realiza endoscopia digestiva alta. Un paciente en cada grupo de Nimesulida y dos en el grupo placebo evidenciaron algún grado de lesión gástrica. Concluyendo que la incidencia de efectos adversos es comparable en todos los grupos. Por otra parte, el tratamiento no se asocia a modificaciones significativas si se considera parámetros hematológicos y hematocímicos.

Existen varios estudios comparativos entre la Nimesulida y otros anti-inflamatorios en el tratamiento de pacientes sometidos a algún tipo de acto quirúrgico o de patología que amerite el uso de analgésicos anti-inflamatorios. Por ejemplo:

– Toscani F, *et al.*⁴⁰ compararon la Nimesulida con el naproxeno en 68 pacientes portadores de cáncer avanzado que presentaban dolor, obteniendo una respuesta favorable en el 65% de los pacientes tratados con Nimesulida y un 70% en los tratados con Naproxeno, con escasos efectos colaterales entre los cuales se destaca dolor gástrico, náusea y vómito.

– Ramella G *et al.*⁴¹ compararon la Nimesulida con el Diclofenaco en 40 pacientes sometidos a esplenectomía o hernioplastia inguinal, obteniendo una disminución significativa del dolor, el edema y la hiperemia sin diferencias significativas entre los dos anti-inflamatorios y sin efectos colaterales.

– Ragot JP, *et al.*⁴² compararon la Nimesulida en dos diferentes dosis, 100 y 200 mg, el ácido Niflúmico y un placebo en 136 pacientes sometidos a cirugía oral (extracción del tercer molar), obteniendo una respuesta favorable al dolor de los dos anti-inflamatorios sobre el placebo.

– Pierleoni P, *et al.*⁴³ compararon la Nimesulida con el Ketoprofeno en 46 pacientes sometidos a cirugía dental, obteniendo una mejor y más rápida respuesta al dolor con la Nimesulida y un solo paciente presentó molestias gastrointestinales.

– Ferrari G, *et al.*⁴⁴ compararon la Nimesulida con el Naproxeno en 60 pacientes sometidos a cirugía máxilo-facial, obteniendo una reducción del dolor del 96% con la Nimesulida y de 68% con el Naproxeno, sin efectos colaterales.

– Coscarelli S *et al.*⁴⁵ compararon la Nimesulida con el Ketoprofeno en 76 pacientes sometidos a cirugía máxilofacial por patología benigna y maligna, obteniéndose una reducción importante del dolor en ambos grupos sin efectos colaterales.

– Zuckermann M *et al.*⁴⁶ compararon la Nimesulida con el Naproxeno en 28 pacientes post-hemorroidectomía, obteniendo un beneficio en el 92% de los pacientes tratados con la Nimesulida y un 78% en los tratados con el Naproxeno, en ambos casos sin efectos colaterales.

– Dreiser RL *et al.*⁶¹ compararon la Nimesulida con el Piroxican, el Ketoprofeno y un placebo en 60 pacientes portadores de osteoartritis, encontrando una diferencia significativa con el placebo, el resultado fue excelente o bueno en el 62,1% vs 17% con placebo y sin diferencias significativas con los dos analgésicos.

– Pulkkinen M,⁶² y Pulkkinen M *et al.*⁶³ informan sobre la administración de Nimesulida a pacientes portadoras de dismenorrea evidenciándose que esta droga alivia significativamente el dolor luego de 30 minutos de su administración, además se demuestra que una dosis de 100 mg se distribuye parejamente en los tejidos genitales femeninos (fondo uterino y cuello, trompa y ovario), acercándose estas concentraciones a las del plasma. Se realiza un estudio controlado vs un placebo administrando 100 mg, 2 veces al día a pacientes dismenorreicas, comprobándose que reduce los niveles de prostaglandinas F2a en la sangre menstrual de 382 a 94 ug/L y se confirma la disminución del dolor significativamente.

– Giacobazzo M, *et al.*⁶⁴ realizaron un estudio controlado doble ciego en 30 mujeres entre 18 y 45 años con migraña menstrual (dismenorrea), divididas en dos grupos de 15 cada uno, un grupo recibe Nimesulida 100 mg, 3 veces al día y el otro placebo por 10 días durante 3 ciclos menstruales. En las pacientes tratadas con Nimesulida la intensidad y la duración del dolor es significativamente reducido comparándolo con el placebo (p= 0,0001), durante todos los ciclos menstruales en estudio.

Revisando la bibliografía se encuentran dos

estudios en los que se usa la Nimesulida en el tratamiento de la mastalgia:

– Dionigi R *et al*,⁶⁵ realizaron un estudio controlado doble ciego en 40 pacientes entre 14 y 65 años portadoras de mastalgia asociada a patología benigna de la mama, administrando Nimesulida 200 mg, 2 veces al día vs un placebo por un período de 15 días consecutivos. La administración de Nimesulida produce una reducción clínica significativa del dolor y la tensión mamaria, en muchos casos con remisión completa de los síntomas. No se observó efectos adversos.

– Gabrielli G, *et al*,¹⁸ compararon el efecto de la Nimesulida 100 mg, 2 veces al día con un placebo por 15 días, en pacientes portadoras de mastalgia de tipo idiopática, obteniéndose una excelente respuesta con un 80% de eficacia, valorándose esta respuesta exclusivamente en forma subjetiva, ya que sólo se midió usando una escala análoga visual y la opinión de la paciente sobre la eficacia y la tolerabilidad de la droga en mención, utilizándose una escala de tres valores: excelente, buena o mala, lo que induce a un exceso de respuestas positivas.

Con estos antecedentes se decidió investigar la eficacia de la Nimesulida en pacientes con mastalgia funcional, utilizando un parámetro subjetivo, como es la percepción dolorosa de la paciente evaluada a través de una escala analógica visual, y una evaluación objetiva como es la reacción de la paciente frente al examen mamario. Todas las evaluaciones fueron hechas por un mismo observador el que actuó de manera ciega.

Los resultados presentados muestran que, tanto en términos subjetivos como objetivos, la Nimesulida reduce significativamente la mastalgia, y lo hace en una magnitud significativamente diferente de lo que produce el placebo.

Durante el período de tratamiento no se observaron efectos colaterales significativos y ninguna paciente debió suspender el tratamiento por molestias gástricas.

BIBLIOGRAFÍA

- Hinton CP, Bishop HM, Holliday HW, Doyle PJ, Blamey RN: A double-blind controlled trial of danazol and bromocriptine in the management of severe cyclical breast pain. *Br J Clin Pract* 1986; 40: 326-30.
- Humphrey LJ, Estes NC: Aspects of fibrocystic disease of the breast. Treatment with danazol. *Postgrad Med* 1979; 55: 48.
- Fentiman IS, Caleffi M, Hamed H, Chaudary MA: Dosage and duration of tamoxifen treatment for mastalgia: a controlled trial. *Br J Surg* 1988; 75: 845-6.
- Gateley CA, Miers M, Mansel RE, Hughes LE: Drug treatment for mastalgia: 17 years experience in the Cardiff Mastalgia Clinic. *J R Soc Med* 1992; 85: 12-5.
- Gateley CA, Mansel RE: Management of cyclical breast pain. *Br J Hosp Med* 1990; 43: 330-2.
- Bishop HM, Blamey RN: A suggested classification of pain. *Postgrad Med* 1979; 55: 55-9.
- Mansel RE, Preece PE, Hughes LE: A double-blind trial of the prolactin inhibitor bromocriptine in painful benign breast disease. *Br J Surg* 1978; 65: 724-6.
- Montgomery ACV, Palmer BV, Biswas S, Monteiro JCM: Treatment of several cyclical mastalgia. *J Roy Soc Med* 1979; 72: 489-91.
- Vorherr H: Fibrocystic breast disease: pathophysiology, pathomorphology, clinical picture and management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 161-79.
- Haagensen CD: Gross cystic disease. In: *Disease of the breast*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986; 250-66.
- Watt-Bolsen: *Cyklisk nastalgia* (thesis). FADL, Copenhagen, 1983.
- Watt-Bolsen S, Emus HC, Junge J: Fibrocystic disease and mastalgia. *Dan Med Bull* 1982; 29: 252-4.
- Bässler R: *Pathologie der Brustdrüse*. Berlín: Springer-Verlag, 1978.
- Wilson MC, Sellwood RA: Therapeutic value of a supporting brassiere in mastodynia. *Br Med J* 1976; 11: 90-5.
- Bello E: Endocrin treatment of the cystic breast. *Lancet* 1938; 1: 1023-7.
- Cunningham K, Lang WR: Result of a blind clinical trial conducted on 50 cases of hormonal mastopathy. *Med J Aust* 1962; 11: 341-3.
- Minton JP, Abou-Issa H, Reiches N, Roseman JM: Clinical and biochemical studies on methylxanthine-related fibrocystic breast disease. *Surgery* 1981; 90: 299-304.
- Gabrielli G, Benazzi P, Scaricabarozzi I, Massi GB: Nimesulide in the treatment of mastalgia. *Drugs* 1993; 46(Suppl) 1: 137-9.
- Spence AW: Testosterone propionate in chronic mastitis. *Lancet* 1939; 11: 820-3.
- O'Brien PMS, Craven D, Selby C, Symonds EM: Treatment of premenstrual tension by spironolactone. *Br J Gynecol* 1979; 86: 142-7.
- Reeves BD, Gorvin JE, McElin TW: Premenstrual tension: symptoms and weight changes related to potassium therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 109: 1036-41.
- Goodwin PJ, Neelan MT, Boyd NF: Cyclical mastopathy: a critical review of therapy. *Br J Surg* 1988; 75: 837-44.
- Maddox PR, Harrison BJ, Horobin JM, *et al*: A randomized controlled trial of medroxyprogesterone acetate in mastalgia. *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72: 71-6.
- Sunderam GS, Manimekalai S, London R, Sundaram GS, Goldestein PJ: Fibrocystic disease of breast,

- prolactin and vitamin E. Abstracts of 7th International Congress of Endocrinology. Amsterdam: Excerpta Medica 1984; 1462.
25. Gateley CA, Mansel RE: Management of the painful and nodular breast. *Br Med Bull* 1991; 47: 284-94.
 26. Greenblatt B, Ben-Nun I: Danazol in the treatment of mammary dysplasia. *Drugs* 1980; 19: 349-55.
 27. Tobiassen T, Rasmussen T, Döberl A, Rannevik G: Danazol treatment of severely symptomatic fibrocystic breast and long term follow-up the Hjørring project. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1984; 123: 159-76.
 28. Brookshaw JD: Danazol treatment of benign breast disease: a survey of USA. A multi-centre study. *Postgrad Med* 1979; 55: 52-8.
 29. Maddox PR, Harrison BJ, Mansel RE: Low-dose danazol for mastalgia. *Br J Clin Pract* 1982; 68: 43-7.
 30. Hamed H, Caleffi M, Chaudary MA, Fentimann IS: LHRH analogue for treatment of recurrent and refractory mastalgia. *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72: 221-4.
 31. Mansel RE, Dogliotti L, Angoli A: The European multicenter trial of a Symposium held at the XIIth World Congress of Gynecology and Obstetrics. Rio de Janeiro, Brazil, October 1988. *Lancet* 1990; 335: 190-3.
 32. Angeli A, Dogliotti L: Tratamiento endocrino de la mastopatía fibroquística. *Excepta Médica* 1984; 52-74.
 33. Pye JK, Mansel RE, Hughes LE: Clinical experience of drugs treatments for mastalgia. *Lancet* 1985; 17: 373-7.
 34. Asch RH, Greenblatt RB: The use of an impeded-androgen-danazol in the management of benign breast disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 130-4.
 35. Lauerson NH, Wilsol KH: The effect of danazol in the treatment of chronic cystic mastitis. *Obstet Gynecol* 1976; 48: 93-8.
 36. Fentiman IS: Tamoxifen and mastalgia. An emerging indication. *Drugs* 1986; 32: 477-80.
 37. Consensus Meeting. Is: Fibrocystic disease of the Breast Precancerous? *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 171-3.
 38. Myhre E: Is fibrocystic breast disease a premalignant state? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 123(suppl): 189-91.
 39. Coombs LJ, Lilienfeld AM, Broos IDJ, Burnett WS: A prospective study of the relationship between benign breast diseases and breast carcinoma. *Preventive Medicine* 1979; 8: 40-52.
 40. Toscani F, Galluci M, Scaricabarozzi I: Nimesulide in the treatment of advanced cancer pain. Double-blind comparison with naproxen. *Drugs* 1993; 46(Suppl): 156-8.
 41. Ramella G, Costagli V, Vetere M et al: Comparison of nimesulide of diclofenac in the prevention and treatment of painful inflammatory postoperative complications of general surgery. *Drugs* 1993; 46(Suppl): 159-61.
 42. Ragot JP, Monti T, Macciocchi A: Controlled clinical investigation of acute analgesic activity of nimesulide in pain after oral surgery. *Drugs* 1993; 46(Suppl): 162-7.
 43. Pierleoni P, Tonelli P, Scaricabarozzi I: A double-blind comparison of nimesulide and ketoprofen in dental surgery. *Drugs* 1993; 46(Suppl): 168-70.
 44. Ferrari G, Zanetti U, Scalvini F, Rossi D, Scaricabarozzi I: A controlled clinical study of the efficacy and tolerability of nimesulide vs naproxen in maxillo-facial surgery. *Drugs* 1993; 46(Suppl): 171-3.
 45. Coscarelli S, Scaricabarozzi I, Nova ML, Alajmo E: A comparison of nimesulide and ketoprofen in the prevention and treatment of painful postoperative inflammatory complications of ear, nose and throat surgery. *Drugs* 1993; 46(Suppl): 174-6.
 46. Zuckermann M, Panconesi R, Scaricabarozzi I, Nova ML, Bechi P: Clinical efficacy and tolerability of nimesulide compared with naproxen in the treatment of posthaemorrhoidectomy pain and inflammation. *Drugs* 1993; 46(Suppl): 177-9.
 47. Blichert-Toft M, Andersen AN, Henriksen OB, Mygind T: Treatment of mastalgia with bromocriptine: a double-blind cross-over study. *Br Med J* 1979; 1: 237-41.
 48. Nazli K, Syed S, Mahmood MR, Ansari F: Controlled trial of the prolactin inhibitor bromocriptine (Pardodil) in the treatment of several cyclical mastalgia. *Br J Clin Pract* 1989; 43: 322-7.
 49. Mansel RE, Wiskey JR, Hughes LE: Controlled trial of the antigonadotrophin danazol in painful nodular benign breast disease. *Lancet* 1982; 11: 928-33.
 50. Dhont M, Delbeke L, Van Eych J, Voorhoof L: Danazol treatment of chronic cystic mastopathy: a clinical and hormonal evaluation. *Postgrad Med* 1979; 5(Suppl): 66-70.
 51. Pinotti JA, Tolosa HA, Sivini F: Empleo experimental de un antiestrogénico no tratamiento de casos de displasia mamaria rebelde a outros processos terapéuticos. *J Bras Ginecol* 1979; 87: 57-9.
 52. Ciardetti P, Zucconi G, Bonozza M, Amunni G, Massi GB: L'etofenamato nella terapia antalgica della displasia benigna della mammella. *Oncol Gynecol* 1983; 2: 219-26.
 53. Tinozzi S, Rovati L, Valesi MG: La mastalgia: studio clinico su di un gruppo di donne in età premenopausale e suo trattamento. *Chir Ital* 1983; 34: 1-4.
 54. Swingle KF, Moore GI, Grant TS. 4-nitro-2-ploxy-methanesulfonilide (R-805): a chemically novel anti-inflammatory agent. *Archives Internacionale de Pharmacodynamie et de Therapie* 1976; 221: 132-9.
 55. Capsoni F, Venegoni E, Menozzi F, et al: Inhibition of neutrophil oxidative metabolism by nimesulide. *Agents Actions* 1987; 21: 121-9.
 56. Rufer C, Schillinger E, Böttcher I, Repenthin W, Herman C: Non-steroidal anti-inflammatories-XII. Mode of actions of antiinflammatory methane sulfonilides. *Biochem Pharmacol* 1982; 31: 3591-6.
 57. Tognella S: Nimesulide: new clinical opportunities. *Drugs* 1993; 46(Suppl 1): 275-6.

58. Benilacqua M, Magni E: Recent contribution to knowledge of the mechanism of action of nimesulide. *Drugs* 1993; 46(Suppl 1): 40-7.
59. Bernareggi A: The pharmacokinetic profile of nimesulide in healthy volunteers. *Drugs* 1993; 46(Suppl 1): 64-72.
60. Marine U, Spotti D: Gastric tolerability of nimesulide: a double-blind comparison of 2 oral dosage regimens and placebo. *Drugs* 1993; 46(Suppl 1): 249-52.
61. Dreiser RL, Riebenfeld D: Nimesulide in the treatment of osteoarthritis: double-blind studies in comparison with piroxicam, ketoprofen and placebo. *Drugs* 1993; 46(Suppl 1): 191-5.
62. Pulkkinen M: Nimesulide in dysmenorrhoea. *Drugs* 1993; 46(Suppl 1): 129-33.
63. Pulkkinen M, Vuento M, Macciocchi A, Monto T: Distribution of oral nimesulide in female genital tissues. *Biopharm Drug Dispos* 1991; 12: 113-7.
64. Giacobazzo M, Gallo MF, Guidi V, Rico R, Scariabarozzi I: Nimesulide in the treatment of menstrual migraine. *Drugs* 1993; 46(Suppl 1): 140-1.
65. Dionigi R, Interdonato PF, Scariabarozzi I: Evaluation of efficacy and tolerability of nimesulide in the treatment of mastodynia. *Minerva Ginecol* 1992; 44: 511-4.