



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores

Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza

Instituto Mexicano del Seguro Social

## COLCHICINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS POSTQUIRURGICA EPIDURAL

### TESIS RECEPCIONAL

Que para obtener el grado de:  
ESPECIALISTA EN NEUROCIRUGIA

Presenta:

Dr. Jaime Arturo León Rangel



México, D. F.

10/20  
LATO



V. O. B. 1987  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO LA RAZA  
TESIS CON FALLA DE ORIGEN *ledezgo*



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

I.-	OBJETIVOS	1
II.-	ANTECEDENTES CIENTIFICOS	1
III.-	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
IV.-	HIPOTESIS	4
V.-	MATERIAL Y METODOS	5
VI.-	CRITERIOS DE INCLUSION	5
VII.-	CRITERIOS DE EXCLUSION	5
VIII.-	METODO	5
IX.-	PACIENTES Y METODOLOGIA	6
X.-	RESULTADOS	8
XI.-	DISCUSION	15
XII.-	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	18

## COLCHICINA PARA TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS POSTQUIRURGICA EPIDURAL

Objetivos: Utilizar un tratamiento médico para obtener remisión de la etiología y mejoría clínica en los pacientes con fibrosis postquirúrgica epidural.

Antecedentes Científicos: El síndrome de falla quirúrgica lumbar, es un problema de gran magnitud para el Neurocirujano, dado que el 65% de la cirugía neurológica se encamina para el tratamiento de las alteraciones lumbares.

En 1977 el reporte de la Neurosurgical Manpower Commission, indica que 2,614 neurocirujanos efectuaron 117,630 cirugías por disco lumbar, reportandose cifras de entre 10-40% de falla quirúrgica por cualquier etiología, dentro de los cuales encontramos 6-8% por fibrosis epidural, apreciandose posteriormente un incremento en las cifras mencionadas con el advenimiento de la Tomografía Computada de alta resolución, la cual incrementa la capacidad de imagen de los tejidos blancos a nivel vertebral.

La fibrosis postquirúrgica epidural, resultado del depósito de colagena por sangre acumulada o infección de la herida epidural, se ha determinado como causante del síndrome de falla quirúrgica lumbar en incremento en la actualidad, habiéndose determinado algunos procedimientos encaminados a evitar la formación de este tejido en el transoperatorio y postoperatorio inmediato, obteniéndose un alto índice de resultados fallidos, por lo cual en nuestro servicio se ha desarrollado y propuesto la hipótesis del tratamiento de la fibrosis epidural como complicación de cirugía lumbar con COLCHICINA; medicamento alcaloide derivado del *Colchicum autumnale*, nombre dado por la región de Colchis en el Este del Mar Negro. La primera descripción detallada sobre la planta conocida entonces como *Colchicon*, se llevó a cabo en la primera centuria DC por Discorides de Anazarbos, Botánico-Farmacólogo, quien describió que la ingesta de la planta presentaba efectos tóxicos, proponiendo entonces la ingesta de *Ephemeron* (*Colchicum Lingulatum*),

subespecie de la anterior, para obtener efectos curativos. En la sexta centuria DC, Alexander de Tralles mencionó el uso de la planta para aliviar el dolor de origen articular, usandolo para varias formas de artritis hasta el siglo XIII. En 1763 es utilizada para el tratamiento de la gota por el Baron Anton Von Storck de Viena, iniciandose con esto la era moderna de la terapéutica con Colchicina. Aislado éste medicamento de la planta por Pelletier y Caventou en 1820.

En 1889 Pernice describe la acción de la Colchicina sobre la mitosis celular, describiendo que bloquea la división mitótica a nivel de la metafase. Años mas tarde Ludford menciona que el incremento en el número de células mitóticas encontradas después de la terapia con Colchicina era el resultado de una acumulación celular por bloqueo de la mitosis y no el resultado de un estímulo en la división celular.

Nuestros conocimientos de los efectos de la Colchicina a nivel celular se inaugura con las observaciones de Taylor en 1960, quien postula que la unión de la Colchicina a sitios fraccionados críticos inhiben la formación de un huso mitótico funcional, agregando que se rompe la organización de microtúbulos, pudiendo interferir con cualquier función celular dependiente de microtúbulos.

Dentro de los efectos de Colchicina modulados por microtúbulos, se incluyen; efectos sobre adenilciclasa adenosinmonofosfato (cAMP), agregación y secreción plaquetaria, quimiotaxis de monocitos humanos, migración celular no estimulada, secreción de prostaglandinas de macrófaos, movimientos lisosomales y fusión de lisosoma-endosoma, captación celular de aminoácidos y la iniciación de la síntesis de DNA, translocación de proteínas de retículo-endoplásmico al complejo de Golgi y posiblemente al transporte de proteínas secretorias del complejo de Golgi a la membrana celular, inhibición de células plasmáticas.

Un efecto importante sobre microtúbulo, base de nuestra hipótesis es su acción en inhibir la síntesis de colágena, la acumulación intracelular de procolágena, resultado de su secreción celular alterada, con una reducción consecuente en la síntesis de procolágena.

La colchicina no interviene con la hidroxilación de procolagena. El efecto de la droga sobre la colagena puede incrementarse por su capacidad para incrementar la actividad colagenolítica. Estudios recientes en fibroblastos de piel humana, demuestran ser dependiente su efecto de la dosis empleada, incrementándose considerablemente la actividad colagenolítica y alterándose su síntesis en respuesta a ésta.

Varios estudios demuestran que la Colchicina se une específicamente o no - específicamente a la membrana celular y quizás alterando algún proceso de fusión de la membrana o flujo, inhibe la secreción celular.

Se han descrito varios efectos sobre el SNC particularmente en la memoria, posteriormente a su administración, bloqueándose el transporte axonal y sináptico.

Recientemente se han demostrado algunos efectos notables sobre la síntesis de DNA, afectándose ésta por efecto sobre el calcio y transporte de aminoácidos en la membrana celular. Así mismo efectos sobre proliferación de linfoblastos por mitógenos tales como: Fitohemaglutinina y Concavalina A, con la consecuente inhibición de los mismos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: Dado el alto índice de falla en cirugía lumbar debido a fibrosis postquirúrgica epidural (8%), así como a la insuficiencia de métodos médicos y quirúrgicos preoperatorios, transoperatorios y postoperatorios para evitar tal complicación, descrita principalmente por depósito anormal de colágena, por sangre acumulada o infección de la herida epidural, se ha desarrollado interés reciente sobre medicamentos cuyo mecanismo de acción sea a nivel del depósito de colágena, entre los cuales y de manera prioritaria dada su aplicación y efecto a nivel de microtúbulos y depósito de --procolágena, así como enzimas colagenolíticas, ha demostrado ser la Colchicina, cuyo efecto a nivel descrito, revertiría y evitaría el depósito de tejido fibroso a nivel epidural, con la consecuente liberación de tejido neural atrapado, con mejoría en la sintomatología dolorosa y neurológica presentada.

HIPOTESIS: La Colchicina detiene y revierte el depósito de fibrosis epidural postoperatoria, actuando a nivel de microtúbulos, afectando la síntesis de procolágena y desarrollando enzimas colagenolíticas, con el desdoblamiento secundario de colágena epidural.

MATERIAL Y METODOS: En el Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, IMSS, se ha desarrollado en el servicio de Neurocirugía el presente estudio prospectivo, longitudinal, que incluye 5 pacientes, en el que cada paciente constituirá su propio control al estudiarse al inicio del tratamiento y al término del mismo.

CRITERIOS DE INCLUSION: Paciente con dolor lumbar postquirúrgico crónico, de más de 6 meses de evolución, a los cuales posterior a descartar los padecimientos enunciados en los criterios de exclusión, y posterior a estudios específicos se concluya el diagnóstico de fibrosis postquirúrgica epidural. No se tomará en cuenta la edad, ni otros padecimientos concomitantes, excepto que estos se encuentren incluidos en los criterios de exclusión. El ensayo comprenderá 5 pacientes evaluables.

CRITERIOS DE EXCLUSION: Pacientes con hernia discal inicial y recidivante, inestabilidad lumbar, enfermedades degenerativas o infecciosas y aracnoiditis, problemas musculotendinosos y padecimientos viscerales, cuya somatización del dolor sea a nivel lumbar, respuesta tóxica al medicamento y pacientes con enfermedad gastrointestinal.

METODO: Los pacientes serán seleccionados de la población admitida en el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza IMSS, de acuerdo a los criterios de inclusión.

A su ingreso y al término del tratamiento, todos los pacientes serán sometidos a los siguientes exámenes de laboratorio y gabinete.

1.- Laboratorio general: Biometría hemática, Química sanguínea, Examen general de orina, Pruebas de funcionamiento hepático, tiempo de coagulación, TP, TTP y plaquetas.

2.- Estudios de gabinete: Electromiografía, Radiculografía y TAC de columna lumbar.

3.- Serán evaluados con la siguiente escala de medición de la intensidad del dolor:

- Sin dolor.....0
- Dolor moderado.....5
- Dolor severo.....10

4.- Se administrará Colchicina en tabletas a dosis de 1 mgr. cada 8 hrs.,--- tomándose en cuenta los efectos secundarios del medicamento para ajustar la dosis óptima sin desencadenarlos.

5.- Se realizará un seguimiento de 6 meses, realizandose evaluación inicial y final, segun los estudios enunciados previamente, sometiendose posteriormente estos datos a analisis comparativo.

6.- Desde el punto de vista ético, concideramos que este trabajo, no ponía en peligro la vida del paciente, ni implicaba procedimientos con los cuales no se estuviera ampliamente familiarizado, e implicaran riesgo para la integridad física y mental del paciente.

#### PACIENTES Y METODOLOGIA DE ESTUDIO:

El presente estudio se llevó a cabo en el servicio de Neurocirugía del -- Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, IMSS, entre los meses de Agosto de 1986 y Enero de 1987. Se estudiaron 5 pacientes: 3 del sexo -- masculino y 2 del sexo femenino, con una relación 1.5-1, con una edad de -- 36<sup>±</sup> 15 años.

Entre los antecedentes relacionados directamente con la patología estudiada se encontró la evidencia de hernia discal postraumática en todos ellos, en un periodo comprendido entre 3 1/2 años previos al ingreso al presente protocolo de investigación, con niveles de afectación entre L4-L5 (4 pacientes), y L5-S1 (1 paciente), demostrados mediante estudios de Radiculografía y Tomografía computada de columna lumbar, así como por el cuadro clínico manifestado.

Siendo sometidos concluidos los estudios a cirugía lumbar, con extracción del material discal herniado de primera intención, habiendo sido necesario practicar una segunda intervención en 3 de nuestros pacientes, para extracción de disco recidivante y tejido fibroso depositado a nivel de la zona quirúrgica previamente intervenida. Tabla 1

Al inicio del tratamiento con colchicina se realizó una evaluación física neurológica, encontrándose como manifestación primordial el dolor lumbar con irradiación radicular según el nivel afectado, encontrándose todos ellos dentro del grado 10, según la escala previamente enunciada para tabulación de la intensidad del dolor, seguido posteriormente por afectación sensitiva según dermatomas afectados y alteración motora. Encontrándose en solo 1 caso afectación del control de los esfínteres por extensión del depósito de colágena -- hacia el cono medular. Tabla 5

Los exámenes de laboratorio en todos ellos no mostraron anomalías en ningún nivel de los evaluados.

Una vez satisfechos los criterios de inclusión y exclusión previamente planteados, se sometió a los pacientes a la administración de colchicina en tabletas a dosis de 1 mgr. 3 veces al día, siendo tomado éste último parámetro en respuesta a las manifestaciones de intolerancia de los pacientes, de entre las cuales destacó la diarrea, siendo importante cuando se sobrepasaban la dosis descrita, no encontrándose otras manifestaciones de intolerancia -- importantes agregadas a las del Aparato Digestivo, náusea y vómito ocasional entre ellas.

RESULTADOS: De los 5 pacientes evaluados, los resultados se resumen en la tabla 3. Apreciándose ninguna modificación en la intensidad del dolor según el método de tabulación descrito; (Dolor severo 10, dolor moderado 5, sin dolor 0). Persistiendo el grupo de estudio sin cambios, exceptuando el paciente 1 quien al inicio del tratamiento observó remisión al 90% de la sintomatología dolorosa, sin apreciarse ninguna modificación en la sintomatología neurológica, durante 2 meses, con reaparición posterior de la sintomatología dolorosa de mismas características al previo al tratamiento con colchicina, sugiriéndose un efecto placebo importante, dadas las características de la personalidad del paciente importantemente sugestionable. Los otros 4 pacientes no observaron en ningún momento modificación alguna del dolor, habiéndose intentado la elevación de la dosis de manejo inicial, viéndose anulada esta posibilidad por la aparición de efectos secundarios de la medicación principalmente diarrea, que en todos los pacientes permaneció como el signo constante y persistente, obligando a encontrar una dosis tolerable, sin aparición de éste problema. Los fenómenos neurológicos acompañantes, no observaron ninguna modificación permaneciendo constantes, incluso con tendencia al empeoramiento, siguiendo el curso natural de la enfermedad subyacente.

Los resultados de laboratorio no observaron ninguna modificación en las cifras normales previas al inicio del tratamiento, no presentándose alteración que sugiriera lesión por la medicación administrada.

El control con estudio de electrofisiología no mostro modificaciones en el 60% de la población estudiada, apreciándose en pacientes 1,3,5 modificación -- importante con reporte al final del tratamiento de NORMALIDAD en el registro. Cabe aclarar que en estos casos el registro se llevo a cabo por diferente --- Electrofisiólogo, no siendo valorable con exactitud, dado el posible margen de error por esta variable.

El reporte mielográfico y Tomográfico no apreció modificaciones al previo a la administración de colchicina, persistiendo los mismos hallazgos descritos en la tabla 1. con persistencia importante del tejido fibroso sin ninguna modificación.

RESULTADOS DE ESTUDIOS DE GABINETE PREVIOS A LA ADMINISTRACION DE COLCHICINA EN FIBROSIS EPIDURAL

- Paciente 1 : Mielografía: amputación de raíces L4, de predominio izq., Insuficiencia discal L5.  
TAC: Se corrobora lo anterior, puntualizandose fibrosis niveles L4-L5.
- " " 2 : Mielografía: Amputación de raíz L5 izq. y S1 del mismo lado. Fibrosis PQ.  
TAC: Se corrobora lo anterior y se demuestra fibrosis postquirurgica niveles L4-5-S1.
- " " 3 : Mielografía: Amputación de raíz L5 izq. por fibrosis postquirurgica.  
TAC: Fibrosis postquirurgica L5 izq., S1 bilateral.
- " " 4 : Mielografía: Amputación de raíces L3,4,5 der. por fibrosis PQ.  
TAC: Se corroboran datos anteriores.
- " " 5 : Mielografía: Amputación de raíz L5 der. por fibrosis PQ.  
TAC: Fibrosis PQ nivel L5.

---

T A B L A 1

REPORTE DE ELECTROFISIOLOGIA EN PACIENTES CON FIBROSIS PO PREVIOS A LA ADMINISTRACION DE COLCHICINA

- Paciente 1 : Datos de desnervación moderada y crónica en el territorio L4-L5 izq. por fibrosis PO
- " " 2 : Datos de desnervación crónica limitados al territorio de la raíz L5 izquierda.
- " " 3 : Datos de desnervación crónica en el territorio de las raíces L4-L5 izquierdas.
- " " 4 : Velocidad de neuroconducción sensorial y motora normal, encontrándose datos de inestabilidad de membrana en paravertebrales derechos. (L3-S1).
- " " 5 : Lesión de neurona motora periférica crónica parcial. Proceso radicular irritativo - L5-S1 y S1-S2.

RESULTADOS DE ESTUDIOS DE GABINETE POSTERIOR A LA ADMINISTRACION DE COLCHICINA.

Paciente 1 : Mielografía: Sin cambios respecto al estudio previo a la administración.

TAC: Sin cambios.

Paciente 2 : Mielografía: Sin cambios.

TAC: Sin cambios.

Paciente 3 : Mielografía: Sin cambios.

TAC: Sin cambios.

Paciente 4 : Mielografía: Sin cambios.

TAC: Sin cambios.

Paciente 5 : Mielografía: Sin cambios.

TAC: Sin cambios.

REPORTE DE ELECTROFISIOLOGIA EN PACIENTES CON FIBROSIS EPIDURAL POSTERIOR A COLCHICINA.

Paciente 1 : Normalidad en el registro.

" " 2 : Datos de desnervación crónica limitados al territorio de la raíz L5 izq.

" " 3 : Normalidad en el registro.

" " 4 : Velocidad de neuroconducción sensorial y motora normal, encontrándose -  
datos de inestabilidad de membrana paravertebrales derechos (L3-S1).

" " 5 : Normalidad en el registro.

RESULTADOS DE LA ADMINISTRACION DE COLCHICINA EN FIBROSIS EPIDURAL

SEGUIMIENTO A 6 MESES

RESULTADO

Previo a la administración

Posterior a la administración

Disminución del dolor:

Sin dolor.....0	0/5	0/5
Dolor moderado.....5	1/5	1/5 *
Dolor severo.....10	4/5	4/5

Mejoría neurológica:

Perdida sensorial	5/5	5/5
Debilidad motora	4/5	4/5
Afectación vejiga / anal	1/5	1/5

Empeoramiento neurológico

0/5

\* Paciente 1. con mejoría transitoria de 2 meses al inicio del tratamiento, con recurrencia posterior de misma intensidad al previo al tratamiento.

T A B L A 5

DISCUSION: La fibrosis postquirurgica epidural, como causante de un 8% de falla quirurgica lumbar, es una complicación importante a conciderar, teniendo como factor etiológico en la gran mayoría de los casos, una suceptibilidad personal para desarrollarla (como es el caso de cicatrización queloide en heridas de piel) en primer término, así como un grupo de factores involucrados directamente con la técnica quirurgica desarrollada, entre los cuales se destacan; el depósito de coagulos abundantes por hemostasia insuficiente, la colocación de material extraño hemostático (gel foam), o de sutura, la infección de la herida en el postoperatorio etc. , los cuales desencadenan el depósito anormal de colagena durante el proceso de cicatrización normal de la herida quirurgica, con el consecuente atrapamiento y compresión de estructuras neurales. en éste caso raices lumbares y compresión medular según el nivel afectado, desencadenando una evolución tórpicada en el postoperatorio inmediato y tardío, produciendo un agravamiento neurológico al previamente manifestado por el paciente en el preoperatorio inicial, con manifestaciones radicales y medulares, caracterizadas primordialmente por dolor intenso, alteraciones sensitivo-motoras e inclusive llegar a provocar alteraciones en el control de los esfínteres por compresión a nivel del cono medular, trayendo por consecuencia incapacidad física y alteraciones psicológicas en respuesta a la sintomatología crónica presentada.

Dado lo anterior se han desarrollado técnicas encaminadas a evitar el depósito anormal de colagena, mediante procedimientos transoperatorios como son: depósito de grasa epidural, evitar el

materia innecesario de sutura y hemostasia, así como llevar a cabo una técnica quirúrgica depurada. Pero dado que la fibrosis postquirúrgica se continua presentando como un problema latente en todos los procedimientos quirúrgicos lumbares, se ha desarrollado en nuestro servicio el presente protocolo de investigación, mediante la administración de colchicina por vía oral en dosis de 1 mgr. cada 8 hrs., encaminados a destruir el tejido colageno previamente depositado, dada la propiedad del medicamento de provocar enzimas-colagenolíticas y evitar el depósito de procolagena actuando a nivel de microtúbulos.

Los resultados de éste estudio, demuestran como se indica en la tabla 5 que la sintomatología dolorosa no obtuvo modificación alguna, sino que incluso se observó un incremento lento y progresivo siguiendo el curso natural del proceso fibroso. El caso del paciente 1 el cual mostró remisión de la sintomatología al 90% (escala 5), durante 2 meses de su tratamiento, obedeció sin duda a un efecto -- placebo importante, el cual se observó a nivel general en todos nuestros pacientes en algun momento del manejo, sobre todo inicial, puesto que representaba una opción a su problema, y que posteriormente -- tomo su curso normal, no observandose como se indicó previamente ninguna modificación favorable en alguno de nuestros pacientes.

De las complicaciones importantes a considerar, la diarrea se presentó en forma constante en el 100% de los pacientes si se sobrepasaba la dosis protocolizada, solucionandose de inmediato al regresar a la dosis inicial. La nausea y el vómito se presentaron aisladamente, no ameritando de tratamiento específico. El resto de las complicaciones de la administración de colchicina entre las que se refiere; dolor abdominal, irritación en piel y garganta, hematuria, oliguria, miopatía, alopecia, anemia aplásica y agranulocitosis no se

presentaron en ninguno de nuestros pacientes estudiados, no siendo un dato sorprendente, puesto que los pacientes con diagnóstico de gota la ingieren a las mismas dosis durante años sin efectos desfavorables. Sin embargo su efecto antimitótico potente, su administración prolongada no debe usarse en población joven durante la etapa reproductiva, también se refiere azoospermia durante su administración en forma ocasional.

No se apreciaron modificaciones en los estudios de gabinete,-- permaneciendo sin cambios al término del protocolo en relación a los de inicio, demostrando permanecer sin cambios el depósito de fibrosis en el area afectada, tabla 3 . Una observación de importancia fué que no se observó progresión de la ya establecida, lo cual cabe suponer obedeció a un efecto favorable del medicamento que evitó la formación de procolagena, lo que sugeriría que la colchicina pudiera ser utilizado como profiláctico en pacientes sometidos a cirugía por fibrosis postquirúrgica en etapa de postoperatorio mediato y en aquellos pacientes que se concideran potenciales a desarrollar fibrosis por sus antecedentes patológicos en el proceso de cicatrización. Agregandose a su inhibición de procolagena la supresión de la migración de leucocitos polimorfo nucleares durante la inflamación.

## B L I B L I O G R A F I A

- 1.- Baum BJ, Moss J, Breul SD et al. (1980). Effect of cyclic AMP on the intracellular degradation of newly synthesized collagen. J. Biol. -- Chem., 255, 2843.
- 2.- Berg RA, Acheartz ML, Crystal RG (1980). Regulation of the production of secretory proteins. Intracellular degradation of newly synthesized "defective" collagen. Proc Natl Acad Sci 77: 4746-4750.
- 3.- Bornstein P, Bayers PH (1980). Disorders of collagen metabolism IN : Bondy PK, Rosenberg LE. Metabolic control and disease. Saunders, New York, pp 1089-1153.
- 4.- Bornstein P, Sage H (1980). Structurally distinct collagen types. Ann Rev Biochem 49: 957-1003.
- 5.- Edward D. Harris, Jr and Stephen M. Krane. Effects of Colchicine on Collagenase in cultures of Rheumatoid Synovium. Arthritis and Rheumatism Vol. 14, No. 6 (Nov-Dec 1971).
- 6.- Editorial; COLCHICINE New uses of an old, old drug. Arch Dermatol. Vol 118, July 1982.
- 7.- Gobbiani G, Leloun M, Bailey AJ, Bazin S, Delaunax A (1976) Collagen and Myofibroblasts of granulation tissue. A chemical ultrastructural and immunological study. Virchows Arch (cell Pathol) 21:133-145.
- 8.- Inoue S: The effect of colchicine on the microscopic and submicroscopic structure of the mitotic spindle. Exp. Cell Res 3: 305-318, 1952.
- 9.- Jimenez SA, McArthur W, Rosenbloom J (1979) Inhibition of collagen synthesis by mononuclear cell superates. J. Exp. Med., 150, 1421.
- 10.-Lindahl U, Hook M (1978) Glycosaminoglycans and their binding to biological macromolecules. Ann Rev Biochem 47: 385-417.
- 11.-Masahiro Takigawa, MD; Yoshiki Miyachi, MD; Masami Uehara, MD; Hachiro Tagami, MD. Treatment of Pustulosis Palmaris et Plantaris with oral -- doses of Colchicine. Arch Dermatol- Vol 118, July 1982.
- 12.-Pérez-Tamayo R (1980) Pathology of collagen degradation. A review. Am. J. Pathol., 92, 509.
- 13.-Roden L Horowitz MI (1974) Structure and synthesis of connective tissue proteoglycans. IN: Horowitz MI, Pigman W (eds). The glycoconjugates, vol 11. Academic Press, New York, pp 3-71.