

11227

Universidad Nacional Autónoma de México

Hospital General Dr. Fernando Quiroz G.

I. S. S. S. T. E.

216



LA INFLAMACION EN LAS ENFERMEDADES
REUMATICAS Y EVALUACION DEL SULINDAC
VS IBUPROFEN EN EL TRATAMIENTO DE LAS
MISMAS.

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO INTERNISTA
P R E S E N T A:

DRA. ROSA GPE. SIERRA SILVA

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



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.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Sergio Vades Rojas por -
su apoyo y colaboración.

A mis padres por enseñarme a -
ser constante para alcanzar las
metas fijadas, con entusiasmo -
sin flaquear.

A los pacientes por su estímulo
para seguir adelante.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Dr. Oscar Monroy.
Jefe Servicio Medicina Interna

Dr. Alfonso López G.
Coordinador Servicio Medicina
Interna.

Dr. Sergio Valdés R. 
Jefe del Servicio de Enseñanza y
Asesor de la Tesis.



I N D I C E

- I. INTRODUCCION
- II. OBJETIVOS
- III. INFLAMACION
- IV. PROTOCOLO DE ESTUDIO SULINDAC Vs IBUPROFEN
-FORMAS DE SEGUIMIENTO.
- V. EVALUACION CLINICA Y RESULTADOS
- VI. CONCLUSIONES
- VII. BIBLIOGRAFIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



I. INTRODUCCION.

Hablar de inflamación es realmente tocar uno de los temas de interés universal en cualquier rama de la medicina, tema que desde la época histórica de la medicina griega y romana se encuentra en el centro de interés y sobre el cual han escrito y disertado los mejores de la medicina de todos los tiempos. Discutir sobre este tema tan complejo y fascinante es escuchar la opinión del investigador básico y clínico. Es hablar de temas de fisiología, patología, de bioquímica, y farmacología; - es meterse desde la superficie del cuerpo hasta las profundidades de la ultra estructura celular.

La investigación del proceso inflamatorio, los modelos en animales, sobretudo los modelos en humanos, nos permiten conocer mejor los diferentes procesos patológicos, los cuadros clínicos y sus características peculiares, al mismo tiempo obligan a los investigadores a buscar modelos nuevos y a encontrar mejores métodos terapéuticos.

Hasta hace relativamente poco tiempo, el concepto hunteriano de la inflamación como un mecanismo de "defensa" prevaleció en la medicina.

Es bien sabido que John Hunter (1728-1793), el famoso cirujano e incansable investigador inglés, fué uno de los primeros en señalar que la inflamación no es una enfermedad espe-

cífica, caracterizada por los famosos cuatro signos cardinales: dolor, tumor, rubor y calor; la inflamación es más bien un proceso reactivo inespecífico que en muchas circunstancias en lugar de hacer daño resulta benéfico para el organismo.

Conocimientos recientes sobre inmunopatología indican que el infiltrado empieza a adquirir un carácter ambiguo, ya no se trata exclusivamente de la influencia de células fagocíticas al sitio donde se encuentra el agente agresor, sino que también están presentes elementos celulares linfoides cuya presencia sólo se explica por mecanismo inmunológicos, muchos de ellos con carácter francamente agresivo.

En el campo de la Reumatología la inflamación participa en un gran número de sus enfermedades y principalmente en las más graves, como son las del tejido conjuntivo. En estos reviste tal complejidad, que ha sido imposible hasta la fecha poder actuar terapéuticamente en todos sus niveles o estadios y menos aun con efecto específico, ya que en la mayoría de ellos se desconoce su causa aunque se nombran ciertas posibilidades etiopatogénicas.

En Reumatología, la inflamación conduce a diversas alteraciones de acuerdo con el tipo y la localización de las lesiones en cada enfermedad. El aparato locomotor es más frecuentemente afectado. Su recuperación es trascendental en la vida del

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

enfermo, desde la desorganización de sus actividades físicas, profesionales, etc., hasta el desequilibrio psicológico preñado de frustraciones, al sufrir incapacitación parcial o total, temporal o definitiva.

Es necesario reconocer el avance de la investigación farmacológica y de una terapéutica aplicada con criterio menos conservador y no por ello aventurado o carente de bases científicas y humanitarias, no es posible mantener una conducta terapéutica conformista.

En el campo de los antiinflamatorios no esteroideos -- existen fármacos muy activos que pueden utilizarse en variadas circunstancias.

Los avances en la farmacología terapéutica antirreumática también quedan evidenciados al lograr remisiones temporales o prolongadas en un porcentaje mucho mayor que el observado en la historia natural de las enfermedades.

El estudio clínico controlado de estos mismos agentes terapéuticos, es una disciplina que ha evolucionado enormemente y que se ha convertido en una auténtica especialidad dentro de la medicina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II. OBJETIVOS.

Revisión y análisis de algunos aspectos del proceso in
flamatorio.

Comparar la eficacia, seguridad y tolerancia del Sulin
dac Vs Ibuprofén en el tratamiento de las enfermedades reumáti
cas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

III. INFLAMACION.

La inflamación es la reacción local de los tejidos vivos a los agentes patógenos.

El primer paso del proceso flogístico de una duración de pocos segundos, está representada por una constricción arteriolar a la que le sigue una vasodilatación; a causa de este fenómeno los capilares y venulas parecen llenos de sangre. Sucesivamente capilares y venulas se hacen permeables a los componentes protéicos plasmáticos lo cual implica edema tisular pasando por los espacios intercelulares del endotelio.

También se ha demostrado que en el curso de la inflamación los leucocitos salen de los vasos introduciendo pseudópodos en los espacios intercelulares endoteliales, atravesándolos con movimientos amiboideos y penetrando en la membrana basal especialmente polimorfonucleares (PMN).

El porque de una respuesta analoga del organismo a múltiples estímulos ha sido objeto de muchas investigaciones que han llevado al estudio de sustancias químicas (Mediadores), cuya activación o liberación sería capaz de evocar las típicas alteraciones inflamatorias. Las primeras sustancias estudiadas fueron la Histamina y la Serotonina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



La histamina se encuentra en concentraciones elevadas en la piel, mucosa intestinal, y en los pulmones. La Histamina o sea 4(2 aminoetil)-imidazol es sintetizada por descarboxilación de la L-histidina en los mastocitos (cel. cebadas) y en los granulocitos basófilos.

La histamina se cuenta entre los primeros mediadores químicos liberados después de un estímulo proflogístico; su actividad es transitoria y se agota en breve tiempo; su liberación representa solo el momento inicial de una secuencia de etapas y parece regulada por el nivel intracelular de 3', 5'-adenosinmonofosfatocíclico. La inyección subcutanea de histamina produce una hiperpermeabilidad vascular. Se ha demostrado su presencia en el exudado inflamatorio y por la inhibición del edema mediante la aplicación de antihistamínicos; este último compuesto como también otros liberadores de histamina (que liberan también serotonina), inhiben solamente la fase inicial de la hiperpermeabilización vascular.

La 5-hidroxitriptamina (5HT) o Serotonina (3(B-aminoetil) 5 hidroxiindol). Fue identificado en 1954 por V Ersparmer en las cél enterocromáticas intestinales que contienen el 90% aproximadamente de la cantidad de esta sustancia presente en el organismo; también abunda en las plaquetas de la mayoría de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

los mamíferos.

La 5-hidroxitriptamina deriva de la hidroxilación del - triptofano y su sucesiva descarboxilación. La Serotonina como - la histamina aumenta la permeabilidad vascular y al ser inyecta - da en la rata por vía subcutanea induce la formación de edema - efecto este último antagonizable mediante N (2-cloroetil) diben - cilamina clorhidrato y derivados del ácido lisérgico.

MEDIADORES de la INFLAMACION.

<u>AGENTE</u>	<u>ORIGEN</u>
<u>FACTORES DEL COMPLEMENTO</u>	<u>CÉL. DEL SRE. HIGADO</u>
<u>FACTOR HAGEMAN (activado)</u>	
<u>HISTAMINA, SEROTONINA (5HT)</u>	<u>BASOFILOS, MASTOCITOS, PLAQUETAS</u>
<u>QUININAS</u>	<u>SUBSTRATO PLASMATICO</u>
<u>LEUCOQUININAS</u>	<u>PMN</u>
<u>LINFOQUININAS</u>	<u>LINFOCITOS ESTIMULADOS</u>
<u>ENXIMAS LISOSOMALES</u>	<u>PMN, MACROFAGOS, MASTOCI- TOS</u>
<u>PLASMINA</u>	<u>SUBSTRATO PLASMATICO (hí- gado)</u>
<u>PROSTAGLANDINAS</u>	<u>PRECURSORES INTRACELULA-- RES ubicus</u>
<u>SUSTANCIA ANAFILACTICA A REACCION LENTA (SRS-A)</u>	<u>LEUCOCITOS</u>

QUININAS

Las Quininas son una sustancia capaz de provocar una - lenta contracción de la musculatura lisa y por ello denominada bradiquinina. Se trata de un monopéptido; mientras otra quini- na plasmática es un decapeptido conocida como calidina. Estas sustancias producen lenta contracción del íleon y del útero -- aílados, dilatación arteriolar e hiperpermeabilidad vascular, efecto hipotensor y algógeno, se forman por contacto con el vi drio o superficies dotadas de carga o por acción de diversas - enzimas (quininogenasas). Entre estas la más importante es la calicreína: es una enzima de alta especificidad por el substra - to, presente en la orina, en las glandulas salivales, en el -- pancreas y en la circulación; aquí se encuentra en forma inac- tiva como precalicreína que puede ser activada por proteasas - tisulares, por aumento de actividad fibrinolítica, por el fac- tor de Hageman y por el factor permeabilizante. La bradiquini- na se origina de la acción de la calicreina sobre el precursor quininógeno, en la fracción alfa 2-globulínica del plasma.

Las quininas plasmáticas una vez formadas, son destruí das rápidamente por las quininasas y por las endopeptidasas.

Las quininas son responsables de una fase transitoria en la respuesta inflamatoria aguda que sigue a las de la hista mina y de la serotonina.

PROSTAGLANDINAS.

Las prostaglandinas fueron descubiertas como un factor químico contenido en el esperma humano a partir de los años -- treinta por lo que mas tarde se le denominó a dicho factor --- "prostaglandinas" por considerarse de origen prostático. Las - prostaglandinas (PG) son hidroxido-ácidos grasos no saturados de 20 átomos de carbono con un anillo ciclopentánico, cuyos -- precursores están representados por el ácido diomo-y-linoléico, ácido araquidónico y eicosapentenóico. Actualmente han sido identificadas 14 PG naturales presentes en numerosos tejidos - de mamíferos y aisladas en forma isómera incluso en un coral.

Existe una correlación entre PG y el sistema de los nu cleótidos cíclicos; la PGE_1 estimula la producción de AMP ci-- clico en leucocitos y linfocitos humanos y en los granulocitos de cobayo, la PGE_2 desarrolla una actividad igualmente intensa, mientras las PGA_1 y PGF_2 parecen menos activas; la PGF_1 es --- prácticamente inactiva. Igual que para la histamina, la libera ción de las PGE parece controlada por las concentraciones in-- tracelulares de AMPc.: los mediadores en cuestión estimulan la adenil-ciclasa de la membrana leucocitaria aumentando así la - síntesis de AMPc, que provoca una ulterior liberación de hist \underline{a} mina y PG. Las PG pueden, pues actuar no solo como mediadores, sino también como reguladores de la inflamación. Al Willis ha

demostrado la presencia de PG en la fase de retardo del edema por carragenina en la rata, fase que exige la presencia de complemento. Anderson y Cols han encontrado PG (especialmente PGE_2) en el líquido obtenido de la vesícula 3 hrs después de la inyección de carragenina, con pico desde 12 a 24 hrs.

Una considerable síntesis de PG se observa en cultivos sinoviales de pacientes afectos de Artritis Reumatoidea. Una vez sintetizadas las PG pueden ser prontamente inactivadas por la prostaglandin-deshidrogenasa. Se ha demostrado que la PGE_2 favorece la hipermeabilidad vascular en curso de pleuritis y peritonitis experimentales por carragenina, mientras la PGF_2 alfa ejerce un efecto antagónico. Tal antagonismo entre PGE y PGF , según una hipótesis, podría configurarse como una mutua contraposición-integración. Para la pareja formada por adenosin- y guanosinmonofosfato cíclico (AMPc y GMPc): el AMPc, los agentes B-adrenérgicos y las PGE , que conducen a una acumulación de AMPc, inhibirían la liberación de histamina, linfoquinas, enzimas lisosomales, SRS-A y la agregación plaquetaria - mientras GMPc agentes colinérgicos y PGF_2 alfa, que conducen a una acumulación de GMPc, tendrían el efecto opuesto. El resultado final dependería del equilibrio de estos dos sistemas; probablemente las PG controlarían la liberación de mediadores de la inflamación mediante los nucleótidos cíclicos, cuyo efecto podría manifestarse a nivel de los microtubulos intracelular

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

res.

La evidencia ultraestructural se pronunciaría a favor de las PG como controladoras de las alteraciones intracelulares: la degranulación lisosomal alcanza su máximo, junto a un aumento de las PGF en relación con las PGE.

Giroud y Willoughby han puesto a la luz la recíproca conexión entre actividad in vitro e in vivo de las PG y sistema de complemento, documentado que la depresión del complemento hemolítico total comporta una reducción de la capacidad PG sintética in-vitro, así como la supresión de la fase retardada de la respuesta flogística. Una ulterior ampliación de estos datos se ha demostrado que en curso de edema por carragenina se da una fase -de 150' a 360'- mediada por las PG asociada a emigración leucocitaria hacia el foco inflamado; la supresión de dicha emigración lleva a una depresión del proceso inflamatorio. La PGE₁ es quimiotáctica para los PMN durante la fagocitosis de bacterias in vitro liberan principalmente PGE₂.

El efecto de hiperpermeabilidad vascular (especialmente venosa) de las PG es más duradero que el de la histamina; además presentan propiedades quimiotácticas para las células mononucleares; la PGE₁ y la PGF₁ inducen hipersíntesis de colágeno e intensifican la reacción granulomatosa. Considerando todas estas características, las PG parecerían estar implicadas en el paso del proceso inflamatorio de la fase aguda a la crónica

ca y podrían contribuir a la cronificación de la reacción inflamatoria, lo cual parecería también indicado por las relaciones intercurrentes entre PGE y linfoquinas; en algunas situaciones patológicas, como la artritis reumatoidea, se verificaría hipersecreción de PGE y linfoquinas.

La PGE₁ y la PGE₂ sensibilizan las fibras nociceptivas y los vasos a los efectos de otros mediadores, como bradiquinina e histamina.

Se ha observado que el líquido de perfusión de piel de pacientes con eczema por contacto y dermatitis primitiva por irritantes contiene PG y que estas últimas pueden inducir la persistencia o cronificación de la inflamación cutánea.

Recientemente se ha evidenciado la importancia del sistema de los endoperoxidos; dos de estos (PGG₂ y PGH₂), derivados del ácido araquidónico, han sido especialmente estudiados y han aparecido dotados de actividades biológicas como: inducción de la contracción en la aorta de conejo y en la traquea aislada de cobayo, aumento de resistencia de las vías aéreas respiratorias e inducción de la agregación plaquetaria. El PGG₂ es transformado por las plaquetas humanas sobre todo en PHD o tromboxano B₂ (derivado hemiacetálico provisto de anillo oxanico; durante su conversión en PHD se viene formando un compuesto intermedio inestable designado como tromboxano A₂ con actividad biológica y hemivida de 32" constitutivo natural de la RCS o sustan-

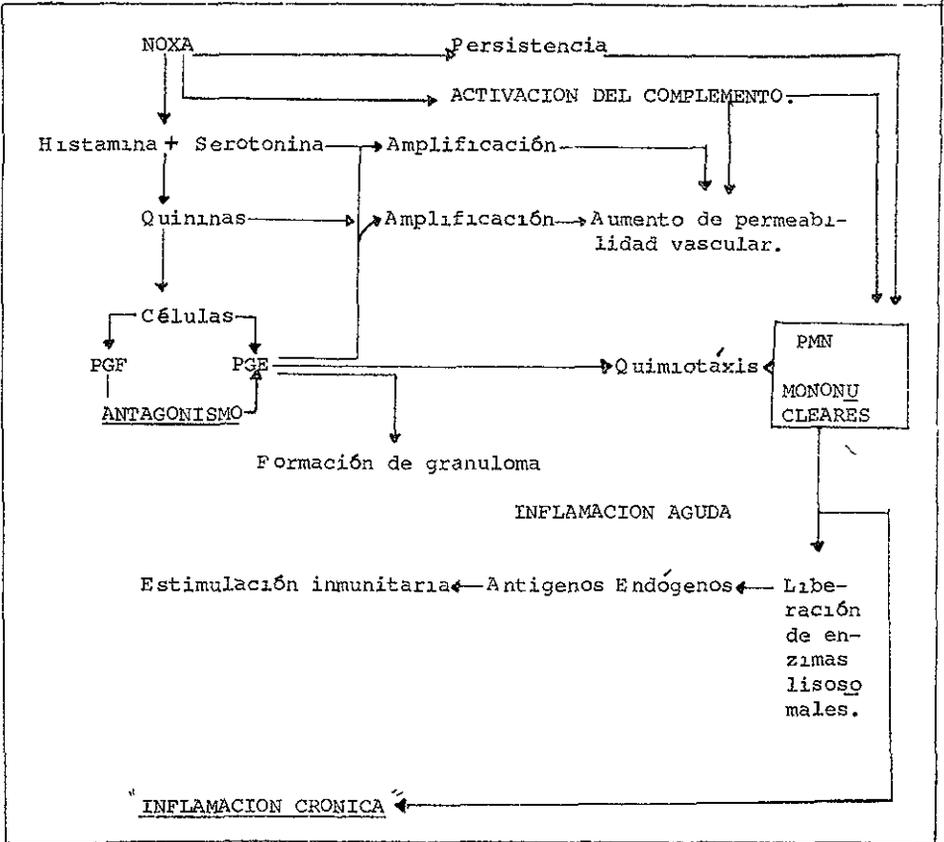
cia que contrae la aorta del conejo y modulación del proceso inflamatorio.

La PGE, que en todo caso es la primera PG liberada durante la inflamación con mecanismo inmunitario o no, promueve la permeabilidad vascular, la quimiotaxia, la sensibilización de receptores y biosíntesis de colágeno; pero su efecto sobre las concentraciones intracelulares de AMPc se configura como -- proceso antiinflamatorio antagonización de: transformación linfocitaria, agregación plaquetaria, liberación de mediadores, liberación de enzimas lisosomales. Viceversa la PGF, que suele -- ser preponderante en la fase de remisión del proceso inflamatorio produciendo vasoconstricción, siendo como tal antiinflamatorio, aumenta las concentraciones intra celulares de GMPc produciendo liberación de enzimas lisosomales, liberación de mediadores químicos, agregación de mediadores químicos, agregación plaquetaria y transformación linfocitaria (efecto proflogístico).

Recientemente han sido motivo de revisión las actividades homeostáticas y proinflamatorias de metabolitos de ciclooxigenasa del ácido araquidónico. La acción vasodilatadora de la PGE se comprobó inicialmente cuando la administración subdérmica provocaba eritema cutáneo y prurito en animales y en el hombre. Aunque ninguna de las prostaglandinas, aisladamente, desencadena edema importante, PGE₂, PGD₂ y PGI₂ (pero no PGF₂ alfa) aumentaba ligeramente la permeabilidad vascular y exudación del

plasma, y acrecentaba el riego sanguíneo y el aumento del riego sanguíneo logrado por bradiquinina e histamina en modelos experimentales. Tales hechos sugieren que las prostaglandinas pueden ser moduladores importantes del componente humoral de la inflamación. Aunque ninguna de las prostaglandinas, aislada^a mente puede explicar el dolor intenso característico de muchas reacciones inflamatorias, PGI_1 y PGE_2 producen dolor moderado y aumentan la acción hiperálgica de otros mediadores PGE_2 es menos potente que PGI_2 , pero la respuesta dolorosa dura mayor tiempo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Por lo cual se deduce que la respuesta inflamatoria es - producto de una serie de mecanismo inducidos por la suma de di- versas sustancias, de donde se concluye el cuadro anterior.

IV. PROTOCOLO DE ESTUDIO.

1. LUGAR.

Se estudiaron pacientes de la consulta externa de Reumatología del H.G. Dr. Fernando Quiroz G. a cargo del Dr. S -- Valdes Rojas.

2. ANTECEDENTES Y FUNDAMENTOS.

Sulindac es un agente antirreumático no esteroideo con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. No es un salicilato, un derivado del ácido propiónico, una pirazolona ni un corticosteroide.

Tiene estrecha relación con la indometacina. Es una pro- - droga, parece ser inactiva o relativamente débil en muchas pruebas; mientras que su metabolito sulfurado puede ser -- muy activo. Esto se aplica especialmente a las pruebas don de puede producirse poco o ningún metabolismo. El metaboli to sulfurado es 500 veces más potente que el Sulindac como inhibidor de la ciclooxigenasa (enzima necesaria para po-- der catabolizar el ácido araquidónico a prostaglandinas: - PGG₂, PGH₂, TxA₂, PGD₂, PGE₂). Estas observaciones ayudan a explicar la frecuencia algo menor de la toxicidad gastro intestinal del Sulindac, pues la mucosa gástrica no está - expuesta a concentraciones elevadas de una droga activa du



rante su administración oral.

El metabolismo y la farmacocinética son complejos y varían enormemente en las diferentes especies. Después de la administración oral en el hombre se absorbe aproximadamente el 90% de la droga. Cuando se toma con las comidas su absorción se retarda y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan más lentamente y son menores.

El Sulindac sufre dos transformaciones principales además de las reacciones de conjugación. Se oxida a sulfona y luego se reduce reversiblemente a sulfuro. Este metabolito es la parte activa, aunque los tres compuestos se encuentran en concentraciones comparables en el plasma humano. La vida media del Sulindac propiamente dicho es de unas 7 hrs., pero, el sulfuro activo tiene una vida media hasta de 18 hrs. Parece haber poco o ningún transporte transplacentario de la droga, pero la misma está presente en la leche materna. El Sulindac y los metabolitos sulfona y sulfuro se unen en más del 93% a las proteínas del plasma; la sulfona es la más ligada y el Sulindac el menos unido.

Poco sulfuro o sus conjugados se encuentran en la orina.

Los principales componentes así excretados son las sulfonas y su conjugado, que representa casi el 30% de una dosis administrada; el Sulindac y sus conjugados representan alrededor del 20%. Hasta un 25% de una dosis oral puede --

aparecer como metabolitos en las heces.

Ibuprofen: Es un derivado del ácido propiónico, tiene efecto antiinflamatorio, antipirético, y analgésica en el hombre.

Es un efectivo inhibidor de la ciclooxigenasa. Es absorbido rápidamente después de su administración oral, y las concentraciones plasmáticas máximas se observan después de una a dos horas. La vida media en el plasma es de dos horas aproximadamente. La absorción es eficiente, aunque más lenta en supocitorios.

El Ibuprofen se une casi por completo y firmemente a las proteínas plasmáticas, pero probablemente ocupa sólo una fracción del total de los sitios de unión de la droga en las concentraciones habituales. El Ibuprofen pasa lentamente a los espacios sinoviales y puede permanecer en ellos en mayor concentración, mucho después de haber disminuido las concentraciones plasmáticas. En los animales de experimentación el Ibuprofen y sus metabolitos pasan fácilmente a través de la placenta.

La excreción de Ibuprofen es rápida y completa, del 60 al 90% de una dosis ingerida se excreta por la orina como metabolitos o sus conjugados; no se encuentra Ibuprofen por sí en la orina.

3. PLAN DE ESTUDIO.

El estudio fué abierto, comparativo y controlado con exámenes de laboratorio.

4. DURACION DEL TRATAMIENTO Y PERIODO TOTAL DEL ESTUDIO.

El tratamiento de cada paciente fué de 12 semanas con revisión total del paciente cada semana.

5. SELECCION DEL PACIENTE.

Se incluyeron en el estudio un total de 30 pacientes adultos, de ambos sexos, entre 20 y 70 años; 26 del sexo femenino y 4 del sexo masculino. Con los siguientes diagnósticos: Once con Artritis Reumatoidea.

Diecisiete con Enfermedad Articular Degenerativa.

Dos con Periartritis Escapulo-Humeral.

6. CRITERIOS DE EXCLUSION.

A) Otras drogas.

a) Antecedentes de hipersensibilidad a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o aspirina.

b) Terapia concomitante con esteroides o algun otro antiinflamatorio no esteroideo.

c) Anticoagulantes.

d) Terapia hipoglucemiante-insulina o agentes antidiabéticos orales.

B) Historia Gastrointestinal.

- a) Úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal durante los dos años anteriores.
- b) Antecedentes de colitis ulcerativa o enteritis regional.
- c) Cualquier otra enfermedad significativa que pudiera interferir con la absorción de los medicamentos en estudio.

C) Enfermedades Renales, Cardiovasculares y del Sistema Nervioso Central.

- a) Insuficiencia renal o hepática.
- b) Accidente vascular cerebral o alguna otra enfermedad que pudiera interferir con la valoración del progreso del paciente.
- c) Depresión o algún otro trastorno mental.
- d) Obstrucción coronaria durante los seis meses previos al estudio.
- e) Insuficiencia cardíaca.

D) Otras enfermedades.

- a) Tumores malignos.
- b) Diabetes Mellitus que requiere terapia hipoglucemiante
- c) Tuberculosis activa.
- d) Algún trastorno hematopoyético, como agranulocitosis,

púrpura trombocitopénica, anemia aplástica, etc.

E) Embarazo

Mujeres embarazadas o con alta probabilidad de embarazo.

7. DEFINICION DEL TRATAMIENTO

Se dotaron de suficientes tabletas de Sulindac 200 mgs y -grageas de Ibuprofen de 400 mgs para el tratamiento completo de 15 pacientes por grupo.

Los pacientes podían estar bajo tratamiento con antiinflamatorios antes de entrar al estudio, pero no se les permitió el empleo de terapia concomitante una vez iniciado su tratamiento con Sulindac o con Ibuprofen.

Los pacientes que reunieron todos los requisitos para entrar al estudio suspendieron toda medicación antireumática 7 días antes de la iniciación del tratamiento con las drogas del presente estudio.

Nota. Si el paciente manifestaba una agudización o empeoramiento clínico demostrable de su padecimiento antes de que se cumplan estos 7 días, se deberá iniciar el tratamiento de inmediato.

El tratamiento consistió en:

Sulindac: Se inicio con una tableta de Sulindac 200 mgs y de acuerdo a la respuesta se aumentará la dosis a 2 tabletas al día. Por ningún motivo se adm--nistraron más de 2 tabletas diarias.



Ibuprofen: Se administraron 3 grageas de Ibuprofen 400 mgs al día (una en cada comida).

8. INSTRUCCIONES ESPECIALES.

Los pacientes seleccionados fueron nuemrados consecutivamente según fueran entrando al estudio. Se asignaron números pares para los tratados con Ibuprofen y Nones para los tratados con Sulindac.

9. OBSERVACIONES CLINICAS Y MEDIDAS DE LABORATORIO.

Todos los pacientes fueron cuidadosamente interrogados --- acerca de sus tratamientos previos, así como de sus resultados.

Estos datos se especificaron en la hoja de valoración clínica correspondiente.

Se puso especial atención sobre la aceptación del tratamiento por el paciente y la incidencia observada de efectos colaterales.

Evaluación Clínica.

Se llevó a cabo en la visita inicial y al termino de cada semana de tratamiento, incluyendo: peso, presión sanguínea, pulso, dolor en movimiento, sensibilidad local, inflamación local, derrame articular, limitación de movimiento, rigidez matutina, fuerza de puño, tiempo para ponerse de pie perímetro interfalángico proximal y tiempo caminando.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Exámenes de Laboratorio.

Se realizarón pre y post-tratamiento, e incluyeron:

Biometría Hemática:

Hemoglobina, hematócrito, globulos blancos, neutrófilos, -
linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, plaquetas, -
eritrosedimentación.

General de Orina.

pH, proteínas, glucosa, micro: células rojas, células blan-
cas y cristales.

Química sanguínea.

Urea, bilirrubina total, SGOT.

Otros

Cuando esté indicado se realizaron rayos-X, así como cual-
quier otra prueba que considere pertinente el investigador.

10. REACCIONES ADVERSAS.

Todos los efectos colaterales referentes al uso de la dro-
ga de este estudio, observados o reportados por el pacien-
te, deberán ser registrados en las hojas de control clíni-
co.

Para no influenciar al paciente no se preguntó en forma in-
tencionada. Las reacciones inherentes a la enfermedad o --
condición del paciente no deberán de ser reportadas como -
efectos colaterales de la droga.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Exámenes de Laboratorio

	C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Q. San. Gral. Orina Biometría Hemati. Ca	Hemoglobina												
	Hematocrito												
	Glóbulos blancos												
	Neutrófilos												
	Linfocitos												
	Monocitos												
	Eosinófilos												
	Basófilos												
	Plaquetas												
	Eritrosedimentación												
	pH												
	Proteínas												
	Glucosa												
	Micro												
	Células rojas												
Células blancas													
Cristales													
Urea													
Bilirrubina total													
SGOT													

Efectos colaterales: () Ninguno (o especifique)

Efecto Colateral	Fecha en que se presentó	Duración en días	Máxima intensidad

¿Se considera que los efectos colaterales están relacionados con la droga? _____

¿Qué medidas se tomaron cuando se presentaron los efectos colaterales? _____

Resultado Final:

() Excelente () Bueno () Regular () Inadecuado () Nulo

Comentarios: _____

Nombre del Investigador: _____

Firma: _____

Fecha: _____

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

V. EVALUACION CLINICA Y RESULTADOS.

La evaluación clínica se efectuó al termino de cada semana de tratamiento, se calificó de acuerdo a la siguiente escala:

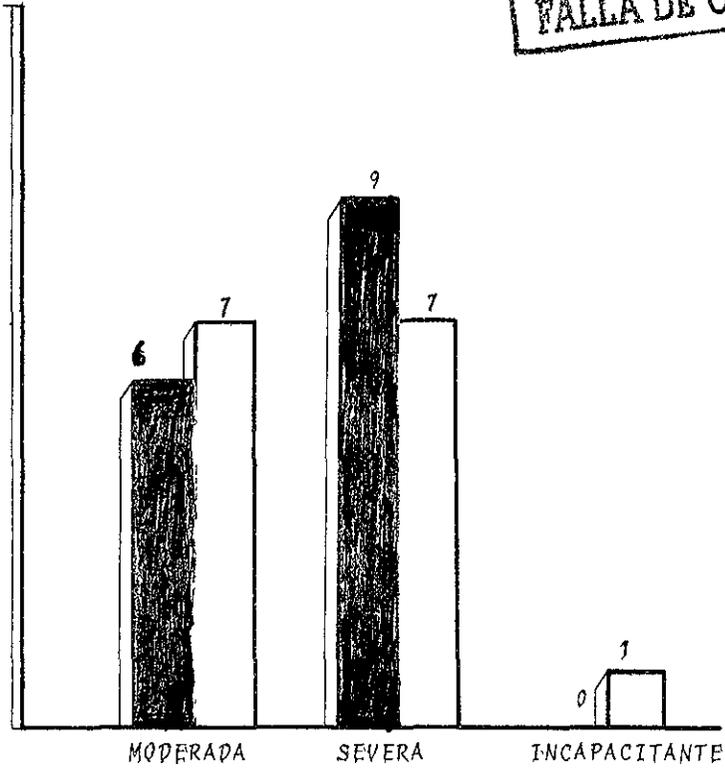
- 0 = Ausencia de síntomas
- 1 = Síntomas ligeros
- 2 = Síntomas moderados
- 3 = Síntomas severos
- 4 = Muy severos o incapacitantes

Se catalogó la actividad del padecimiento antes del inicio de tratamiento en moderado, severa e incapacitante.

A los resultados se les aplicó análisis de varianza, con una probabilidad estadística del 95%.

La actividad inicial del padecimiento se catalogó en el grupo de los pacientes tratados con Sulindac como moderada en seis, severa en nueve. Con el Ibuprofen se clasificaron como moderada en siete pacientes, severa en siete e incapacitante en un paciente (graf. 1).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



■ S U L I N D A C

□ I B U P R O F E N

Graf. 1

RESULTADOS.

Peso. Se observó que cada diez pacientes de cada grupo disminuyeron de peso; 870 grs., como promedio en el grupo de Sulindac y 990 grs., en el grupo de Ibuprofen. Debido a que se sometieron a Dieta Reductiva.

Tensión Arterial y Pulso.- No Mostró modificaciones en ninguno de los dos grupos.

	BUENO	MODERADO	NULO	EMPEORO
<u>DOLOR AL MOVIMIENTO</u>				
SULINDAC	5	3	7	-
IBUPROFEN	-	9	6	-
<u>SENSIVILIDAD LOCAL</u>				
SULINDAC	3	8	2	2
IBUPROFEN	2	9	3	-
<u>INFLAMACION LOCAL</u>				
SULINDAC	2	5	1	-
IBUPROFEN	-	5	1	-
<u>DERRAME ARTICULAR</u>				
SULINDAC	-	3	1	-
IBUPROFEN	-	1	1	-
<u>LIMITACION DE MOVIMIENTO</u>				
SULINDAC	6	-	1	
IBUPROFEN	6	-	2	-

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

FUERZA DE PRENSION PUÑO

SULINDAC	4	-	1	-
<u>IBUPROFEN</u>	<u>5</u>	<u>-</u>	<u>-</u>	<u>-</u>

A los resultados anteriores se aplicó análisis de varianza.

PARAMETRO	F. CALC	F. TAB	DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ENTRE AMBOS GPOS.	
DOLOR Mov.	1.09	4.24	NO	HAY
Sens. Local	1.78	4.24	"	"
Infl. Local	0	4.24	"	"
Derram. Art.	0.060	4.24	"	"
Lim. Mov.	0.038	4.24	"	"
Fuerza Pren sion del - Puño (mm/Hg)	2.7223	5.1174	"	"

TIEMPO PARA PONERSE DE PIE. Se midió cinco veces en cada visita, sumando los resultados durante las doce semanas, solo en los pacientes que presentaban problemas de rodillas, diez del -- grupo de Sulindac y cuatro del grupo de Ibuprofén.

El promedio en el grupo de Sulindac fué de 16.46 y del de Ibuprofén de 15.76, (graf. 2), Por lo tanto no hay diferencias -- significativas en cuanto este parámetro.

RIGIDEZ MATUTINA. Solo fué medida en los pacientes que -- presentaban lesión en rodilla, diez en el grupo de Sulindac y --

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

cuatro en el grupo de Ibuprofén. No se realizó análisis de varianza, unicamente se obtuvo el promedio de cada grupo el cual no muestra diferencias notables, siendo de 18.50 en el grupo de Sulindac y de 20 para el grupo de Ibuprofen. (Graf. 3)

PERIMETRO DE ARTICULACION INTERFALANGICAS PROXIMALES. --

Fué valorado la suma del perimetro de los diez dedos en mm. tomándose en cuenta los cambios en mm. de la lectura inicial con respecto a la final, en los pacientes que presentaban problemas articulares en los dedos.

	<u>SULINDAC</u>	<u>IBUPROFEN</u>
-	-7	-6
	+4	-3
	0	-5
	+1	
	+4	
	+1	
	-2	

De los siete pacientes del primer grupo en quienes se midió, disminuyó en dos, aumento en cuatro, y permanecio igual en uno. Del grupo de Ibuprofen disminuyó en los tres en que fué medido.

TIEMPO CAMINANDO. Se obtuvo el promedio al finalizar las 12 semanas en los pacientes que presentaban problemas articulares de rodilla, siendo medido en diez pacientes del grupo de Sulindac y cinco del grupo de Ibuprofén, obteniéndose como promedio 11.26 y 12.66 respectivamente (graf. 4); por lo tanto la diferencia no es significativa.

EFFECTOS COLATERALES. Los efectos indeseables observados fueron los siguientes:

	<u>SULINDAC</u>	<u>IBUPROFEN</u>
<u>DOLOR EPIGASTRICO</u>	3 casos	1 caso
<u>PRURITO</u>	1 caso	-
<u>VERTIGO</u>	-	1 caso

Sólo en un caso de dolor epigástrico del grupo de Sulindac se consideró como moderado, el resto de efectos colaterales fueron considerados como leves.

Este resultado está de acuerdo a la bibliografía en el cual se menciona que el 25% de los pacientes tratados presentan complicaciones secundarias afectando al sistema Gastrointestinal, Generalmente toman la forma de dispepsias o molestias gastrointestinales superiores, aunque la diarrea, que puede ser severa y estar asociada a inflamación del intestino, y la constipación, tam

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

bién son relativamente comunes. Otras reacciones que se han observado con menor frecuencia son las anomalías transitorias de la función Hepática y Renal, los efectos sobre el SNC y las erupciones cutáneas. Un efecto secundario potencialmente serio que se ve en casos aislados es la anemia hemolítica que puede ser de tipo autoinmune.

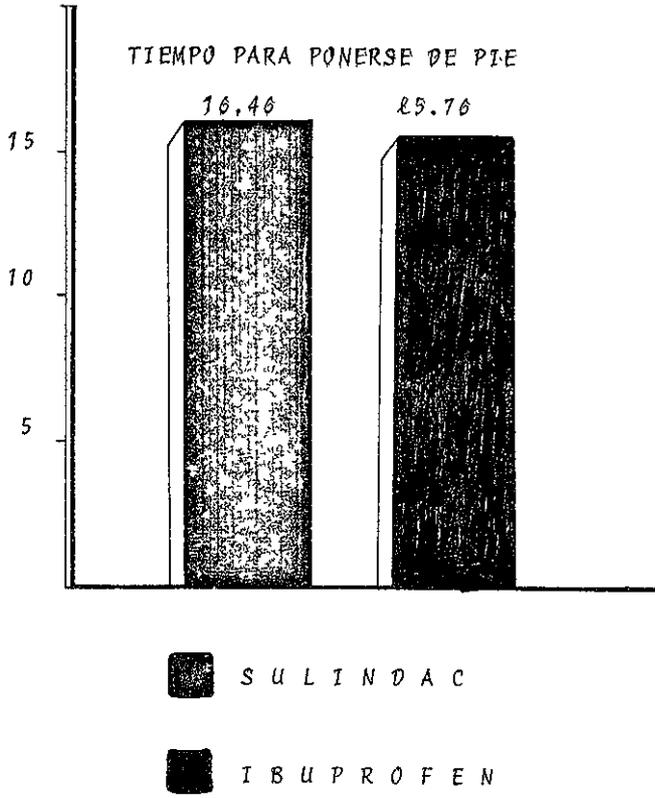
La toxicidad reportada en la bibliografía para el Ibuprofen se trata también de reacciones gastrointestinales en el 5 al 15% de los pacientes tratados; manifestada como dolor en el epigastrio, náuseas, ardores, molestias abdominales, y sensación de plenitud.

Otros efectos observados con el Ibuprofen incluyen trombocitopenia, erupciones cutáneas, cefalea, mareos y visión borrosa, en algunos casos ambliopia tóxica.

EXAMENES DE LABORATORIO. No se observaron cambios en ningún examen y con ninguno de los pacientes tratados con cualquiera de los dos fármacos.

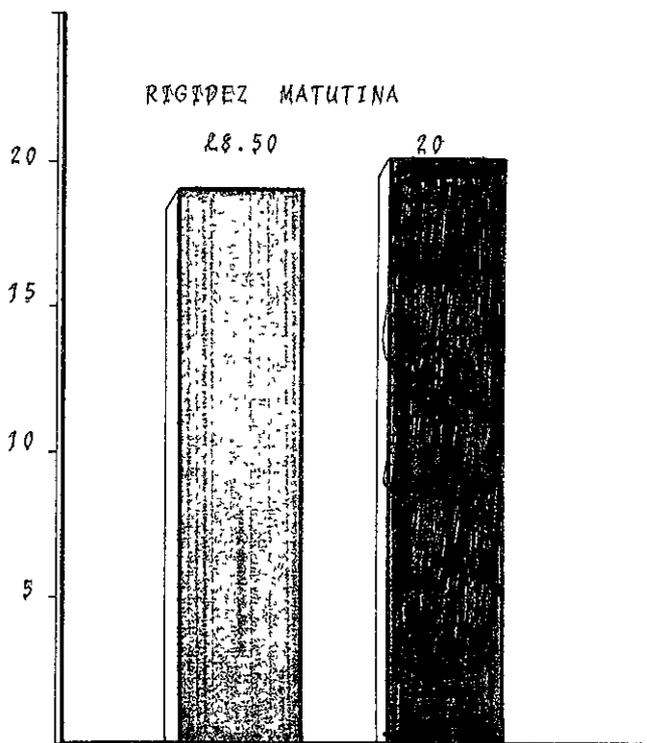
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Graf. 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



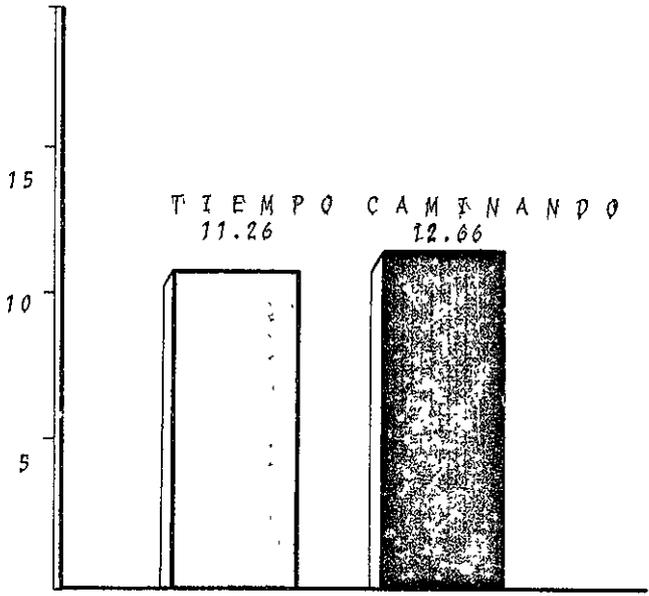
S U L F I N D A C



I B U P R O F E N

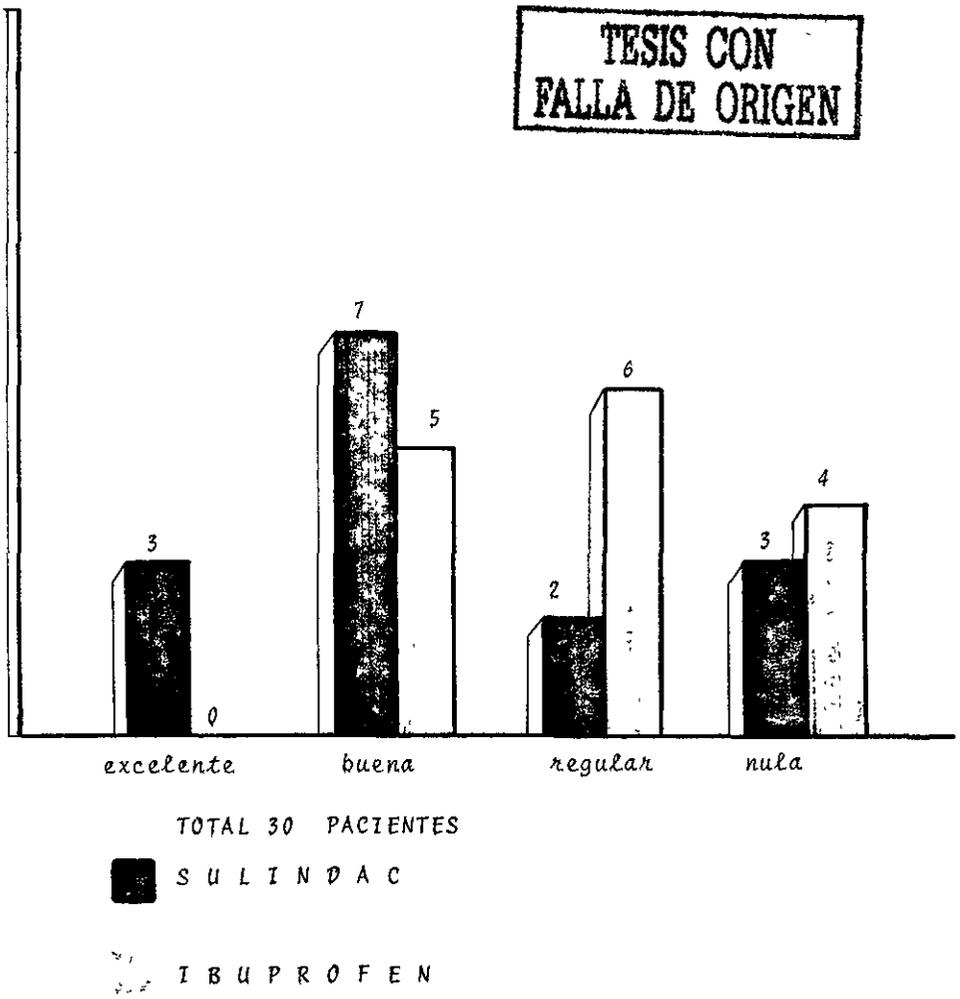
Graf. 3

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



SULINDAC
IBUPROFEN

Graf. 4



Graf. 5

VI. CONCLUSIONES.

La disminución en el peso en los dos grupos de pacientes fué debido a que se indicó dieta de reducción que al parecer -- fué llevada adecuadamente sin tener relación directa con el medicamento ya que no existen reportes de dicho efecto.

Lá presión arterial y el pulso no se alteraron con este tipo de medicamento.

El dolor en movimiento, sensibilidad local, derrame articular, limitación de los arcos de movimiento, rigidez matutina, fuerza de prensión del puño, tiempo para ponerse de pié y tiempo caminando; mostraron resultados semejantes en ambos grupos de diferente farmacos. El efecto antiinflamatorio y analgésico del Sulindac es comparable al de Ibuprofen. (Graf 5).

RESULTADOS.

/	EXCELENTE	BUENA	REGULAR	NULA	TOTAL DE PACIENTES
SULINDAC	3	7	2	3	= 15
IBUPROFEN	-	5	6	4	= 15

Las pruebas de laboratorio realizadas, no mostraron cambios con ninguno de los medicamentos.

Las reacciones secundarias gastrointestinales, factor limitante en la terapéutica antireumática, fueron mínimas para am-

bos fármacos. El Sulindac no mostro efectos tóxicos en otras áreas del organismo siendo en general bien tolerado.

El Sulindac mostró ser un farmaco efectivo en las enfermedades reumáticas, lo que corresponde a las publicaciones hechas por otros autores, observandose lo mismo con el Ibuprofen.

Las publicaciones más recientes con respecto al Sulindac y sus reacciones secundarias hematológicas o anafilácticas son debidas a reacciones ideosincráticas, raras en la literatura no relacionadas en ninguna forma con la dosis o el tiempo de administración del farmaco.

Existen gran número de publicaciones recientes en las cuales se utiliza Sulindac e Ibuprofen a dosis respuesta obteniendo un resultado similar al obtenido en el presente estudio. En muchos tratamientos utilizando en forma comparativa Aspirina de 3 a 4 grs diarios con los medicamentos del presente estudio y pacientes controles tratados con placebo. Las respuestas en relación a la Aspirina son semejantes a el Sulindac o Ibuprofen, evitando las complicaciones tan frecuentes con la Aspirina a nivel gastrointestinal.

Siendo el Sulindac e Ibuprofen medicamentos bien tolerados en tratamientos a largo plazo sin mostrar cambios significativos a nivel de laboratorio como los que se encuentran en las PFH y en las pruebas funcionales renales con la indometacina y la aspirina, sin producir secundariamente alteraciones Hepáticas

**ESTA TESIS NO PUEDE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

o Renales (estas últimas pudiendo causar Necrosis Papilar) son recomendables ampliamente. Recibiendo dichos medicamentos (Sulindac e Ibuprofen) una acogida tan importante que se intenta - en nuevos programas su administración en forma simultanea, en - un intento de mejorar la sintomatología inflamatoria y dolorosa.

BIBLIOGRAFIA.

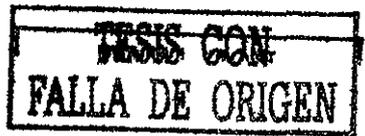
- 1) Anderson A.J., Brocklehurst W.E., Willis A.L.: Evidence for the role of lysosomes in the formation of prostaglandins during carrageenan-induced inflammation in the rat. *Pharmac. Res. Commun.* 3, 13, 1971.
- 2) Arora S., Lahiri P.K., Sanjal R.K.: The role of prostaglandin E' in inflammatory process in the rat. *Int. Allergy Appl. Immunol.* 39, 186, 1970.
- 3) Arrigoni Martelli E.: Biosintesi della bradichinina. In: *Aspetti di Farmacologia dell'Infiammazione*, Tamburini --- Editore, Milano, 1973, p. 34.
- 4) Austen K.F.: Histamine and other mediators of allergic reactions. In: *Immunological Diseases*, 2nd ed., ed. by M. Samiter, Little Brown, Boston, 1971, p. 332.
- 5) Bergstrom S., Ryhage R., Samuelsson B., Sjovall J.: The structure of prostaglandin E, F and F. *Acta Chem. Scand.* 16, 501, 1962.
- 6) Bergstrom S., Sjovall J.: The isolation of prostaglandin. *Acta Chem. Scand.* 11, 1086, 1957.
- 7) Blumenkrantz N., Sondergaard J.: Effect of prostaglandins E: and F a on biosynthesis of collagen. *Nature (New Biol.)* 239, 246, 1972.
- 8) Bourne H.R.: Leukocyte cyclic AMP: Pharmacological regulation and possible physiological implications. In: *Prostaglandins in Cellular Biology*, ed. by P.W. Ramwell and B.B. Pharris, Plenum Press, New York-London, 1972, p. 111.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 9) Bourne H.R., Lehrer R.I., Cline M.J., Melmon K.L.: Cyclic 3 -5 -adenosine monophosphate in the human leucocyte: synthesis, degradation and effects on neutrophil candidacidal activity. J. Clin. Invest. 50, 920, 1971.
- 10) Bray M.A., Gordon D., Morley J.: Regulation of lymphokine secretion by prostaglandins. In: Future Trends in Inflammation II, ed. by J.P. Giroud, D.A. Willoughby, G.P. Velo, Birkhauser-Verlag, Basel-Stuttgatt. 1975. p. 171.
- 11) Butcher R.W., Baird C.E.: Effects of prostaglandins on --adenosine 3 , 5 - monophosphate levels in fat and other -tissues. J. Biol. Chem. 243, 1713. 1968.
- 12) Di Perri T., Auteri A.: On the anticomplementary action --of some non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Future Trends in Inflammation I, ed. by G.P. Velo, D.A. Willoughby, J.P. Giroud, Piccin Medical Books, Padua - London, --1974, p. 215.
- 13) Di Rosa M., Giroud J.P., Willoughby D.A.: Studies of me--diators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carageenan and turpentine. J. Path. 104, 15. 1971.
- 14) Di Rosa M., Sorrentino L.: Some pharmacodynamic properties of carrageenan in the rat. Brit. J. Pharmacol. 38, 214, --1970.
- 15) Dunn C.J., Willoughby D.A., Giroud J.P., Yamamoto S.: An appraisal of the interrelationships between prostaglandins and cyclic nucleotides in inflammation. Biomedicine 24, -214, 1976.
- 16) Erdos E.G., Sloane E.M.: An enzyme in human blood plasma that inactivates bradykinin and kallidins. Biochem. Pharmacol. 11, 585, 1962.
- 17) Erdos E.G., Yang H.Y.T.: Kininases. In: Handbook of Experimental Pharmacology, Vol XXV, ed, by E.G. Erdos, Springer-Verlag, Berlin, 1970, p. 298.

- 18) Erspamer V.: Pharmacology of indolealkylamines. *Pharmacol. Rev.* 6, 425, 1954.
- 19) Favilli G., Spector W.G., Willoughby D.A.: Infiammazione (o flogosi). In: *Patologia Generale*, 6th ed., ed. by G. - Favilli, Casa Editrice Ambrosiana, Milano. 1975, p. 350.
- 20) Ferreira S.H., Vane J.R.: Inhibition of prostaglandin biosynthesis and the mechanism of action of non-steroidal anti-inflammatory agents. In: *Future Trends in Inflammation I*, ed. by G.P. Velo, D.A. Willoughby, J.P. Giroud. - Piccin Medical Books, Padua-London, 1974, p. 171.
- 21) Florey H.W.: Inflammation. In: *General Pathology*, 4th ed., ed. by H.W. Florey, Lloyd-Luke Ltd., London, 1970, p. 40.
- 22) Giroud J.P., Willoughby D.A.: The interrelations of complement and a prostaglandin-like substance in acute inflammation. *J. Path.* 101, 241, 1970.
- 23) Goldberg N.D., Haddox M.K., Hartle D.K., Hadden J.W.: The biological role of cyclic 3'-5'-guanosine monophosphate. In: *Pharmacology and the Future of Man*, Vol. 5, Cellular Mechanisms, ed. by G.H. Acheson, Karger, Basel, 1973, p. 146.
- 24) Hamberg M., Svensson B.: Prostaglandin endoperoxides. A new concept concerning the mode of action and release of prostaglandins. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 71, 3824, --- 1974.
- 25) Lewis T.: *Blood Vessels of the Human Skin and their Responses*. Shaw, London, 1927.
- 26) Majno G., Palade G.E.: Studies on inflammation: 1. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: An electromicroscopy study. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 11, 571, 1961.
- 27) Morley J.: Prostaglandins and lymphokines in arthritis. - *Prostaglandins* 8, 315, 1974.

- 28) Reite O.B.: Comparative physiology of histamine. *Physiol. Rev.* 52, 778, 1972.
- 29) Samuelsson B.: On the formation and properties of an endoperoxides intermediate in prostaglandin biosynthesis. -- In: *Future Trends in Inflammation I*, ed. by G.P. Velo, -- D.A. Willoughby, J.P. Giroud, Piccin Medical Books, Padua-London, 1974, p. 5.
- 30) Samuelsson B.: Introduction: New trends in prostaglandin research. In: *Advances in Prostaglandin and Thromboxane - Research*, ed. by B. Samuelsson and R. Paoletti, Raven --- Press, New York, 1976, p. 1.
- 31) Samuelsson B., Hamberg M.: Role of endoperoxides in the biosynthesis and action of prostaglandins. In: *Prostaglandin Synthetase Inhibitors*, ed. by H.J. Robinson and J.R. Vane, Raven Press, New York, 1974, p. 107.
- 32) Smith J.W., Steiner A.L., Newberry W.M., Jr. Parker C.W.: Cyclic adenosine 3, 5 -monophosphate in human leucocytes: alterations after phytohemagglutinin stimulation. *J. Clin. Invest.* 50, 432, 1971.
- 33) Sondergaard J., Greaves M.W.: Release of prostaglandins - in human cutaneous sustained inflammatory reactions. In: *Future Trends in Inflammation I*, ed. by G.P. Velo, D.A. - Willoughby, J.P. Giroud, Piccin Medical Books, Padua-London, 1974, p. 45.
- 34) Spector W.G., Willoughby D.A.: *The Pharmacology of Inflammation*. The English Universities Press Ltd., London, --- 1968.
- 35) Stoszel T.P., Murad F., Mason R.J., Vaughan M.: Regulation of glycogen in polymorphonuclear leukocytes. *J. Biol. Chem.* 245, 6228, 1970.
- 36) Velo G.P., Bertoni F., Capelli A., Martinelli G.: Lysosomes as mediators of parenchymal lesions in adjuvant-induced arthritis in rats. *J. Path.* 106, 201, 1972.



- 46) Hucker H.B; Stauff, White. Physiologic disposition and - metabolic fate of a new antiinflammaloeey agent, in the - rat, dog, Rhesus; monkey, andman. Drug metab Dispos, --- 1973 1, 721-736.
- 47) Van Aman. C; Risley E.A.; Nuss Gw, Hucker. Pharmacology of sulindc, in clironil in the Irealment of Rheumatic -- Disorders: A New Nons teroidal anti-inflamatory Analgesic Ageñl. Procee dings of a symposium VIII European Rheuma- logy congress (Raver Press, New York 1976 pp 9-15.
- 48) Duggan D.E. Hooke, K.F Identification of the biologi --- cally active form sulindac. J. Pharmacol. Exp-thep 1977 201, 8-13.
- 49) Rooney, P; Buchanan. et all., A clinical assessment in - general practice of salindad eur. J. Rheumatol. Inflam - 1978, 1-66-68.
- 50) Shen T.. Y and Winter. chemical-and-biological Studies - on indome thacin, sulindac and their amalogus adv. Drug Res. 1977, 12, 90, 245.
- 51) Brogden and Heel. Sulindad: A review of tis pharmacologi cal properlies an terapeutic efficacy in Rheumatic disea ses ibid, 1978 16, 429-450.
- 52) Symposium (various authors) symposium on Sulindac. eur - J. Rheumatol, inflam 1978, 1, 1-66.
- 53) Symposium (various anthors) Symposiumon Ibuprofen. Curr. med. Res, opin 1975 a 3, 475-606.
- 54) A dams S.S. and Buckler ibuprofen and flurbiprofen. clin. Rheum. Dis 1979 5, 359-379.

- 37) Velo G.P., Dunn C.J., Giroud J.P., Timsit J., Willoughby D.A.: Distribution of prostaglandins in inflammatory exudate. *J. Path.* 111, 149, 1973.
- 38) Weeks J.R.: Prostaglandins. *Ann. Rev. Pharmacol.* 12, 317. 1972.
- 39) Weissmann G., Dukor P., Zurier R.B.: Effect of cyclic AMP on release of lysosomal enzymes from phagocytes. *Nature* - (New Biol.) 231, 131, 1971.
- 40) Wilkenson P.C.: Recognition in leucocyte chemotaxis: some observations on the nature of chemotactic proteins. In: - *Future Trends in Inflammation I*, ed. by G.P. Velo, D.A. - Willoughby, J.P. Giroud, Piccin Medical Books, Padua-London, 1974, p. 125.
- 41) Wilkenson P.C., Russel R.J., Pumphrey R.S.H., Sless F., - Parrott D.M.V.: Studies of chemotaxis of lymphocytes. In: *Future Trends in Inflammation II*, ed. by J.P. Giroud, D.A. Willoughby, G.P. Velo, Birkhauser-Verlag, Basel-Stuttgart, 1975, p. 243.
- 42) Willoughby D.A.: Effects of prostaglandins, PGF 2a and -- PGE , on vascular permeability. *J. Path. Bact.* 96, 381, - 1968.
- 43) Willoughby D.A., Giroud J.P., Di Rosa M., Velo G.P.: The control of the inflammatory response with special reference to the prostaglandins. In: *Prostaglandins Cyclic AMP: Biological Actions and Clinical Applications*, ed. R.H. -- Kahn. W.E.M. Lands, Academic Press, New York-London, 1973, p. 187.
- 44) Willoughby D.A., Giroud J.P., Velo G.P.: Progres dans l'inflammation applicable a la polyarthrite chronique evolutive. *Brux. Med.* 54, 135, 1974.
- 45) Yang H.Y.T., Erdos E.G.: Second kininase in human blood plasma. *Nature* 215. 1402, 1967.