

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



IBUPROFEN EN ARTRITIS REUMATOIDEA
(Estudio Clínico en Hospital General
San Juan de Dios, Guatemala)

ALEJANDRO HERNANDEZ MONROY

GUATEMALA, ABRIL DE 1975

PLAN DE TESIS

I.	INTRODUCCION	1
II.	OBJETIVOS	3
	A. GENERALES	3
	B. ESPECIFICOS	3
III.	MATERIAL Y METODOS	5
IV.	RESULTADOS	11
V.	DISCUSION	31
	A. La respuesta inflamatoria.	31
	B. Antecedentes.	35
	C. Análisis del Estudio Clínico	39
VI	CONCLUSIONES	45
VII.	BIBLIOGRAFIA	47

I. INTRODUCCION

La artritis reumatoidea es una enfermedad de alta incidencia y en la que para su tratamiento se están utilizando una gran cantidad de drogas que están siendo objeto de constantes investigaciones en países extranjeros.

Observar la efectividad de la droga, la dosis óptima requerida y la frecuencia con que se presentan los efectos secundarios, es uno de los fines trazados en toda investigación con drogas antiinflamatorias no esteroides ya que desafortunadamente parece ser que la incidencia de dichos efectos va en relación directa con la efectividad de la droga.

A la par de los estudios que se efectúan para evaluar las drogas antiinflamatorias no esteroides, la crítica a este tipo de compuestos también ha sido amplia; se dice que con frecuencia fallan en el control de la enfermedad para la cual han sido creados para tratar. Especialistas de otras ramas que no conciernen con trastornos inflamatorios crónicos del sistema del músculo esquelético se oponen a su uso debido a sus efectos colaterales; ejemplo: en pacientes con evidencia previa sugestiva de úlcera péptica, la fenilbutazona es proclive de provocar úlcera péptica y depresión de la médula ósea al igual que la indometacina.

En la clínica de Reumatología que funciona en la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios, se trata de que los pacientes afectos de Artritis Reumatoidea tengan el mejor tratamiento y una buena asistencia médica para evitar las complicaciones de la enfermedad ya que utilizando estudios clínicos y de laboratorio cada determinado tiempo y basados en indicadores pre establecidos para la evaluación de la droga antiinflamatoria, nos podemos formar un criterio objetivo de su efectividad.

II. OBJETIVOS

A. Generales

1. Contribuir a un mejor tratamiento de la Artritis Reumatoidea con drogas antiinflamatorias no esteroides.
2. Obtener una droga antiinflamatoria que tenga una actividad óptima con el menor número de reacciones secundaria.
3. Transmitir el uso de drogas antiinflamatorias no esteroides en el tratamiento inicial de la artritis reumatoidea.

B. Específicos

1. Tener una evaluación del tratamiento tanto clínica como de laboratorio del paciente reumatológico.
2. Hacer una evaluación objetiva de la potencia antiinflamatoria del Ibuprofen.
3. Encontrar la dosis óptima del Ibuprofén en el tratamiento de la artritis reumatoidea.

4. Brindar al médico una guía de evaluación del paciente reumatológico.
5. Evaluación subjetiva de la droga basada en la fatiga, rigidez matutina y dolor referido por el paciente.

III. MATERIAL Y METODOS

Se efectuó un estudio prospectivo con 25 pacientes de ambos sexos, seleccionados al azar entre los que asisten a la clínica de Reumatología de la consulta externa del hospital General San Juan de Dios.

La duración de el tratamiento con Ibuprofen, fue de 6 semanas. Todos los pacientes fueron vistos una semana previa al estudio que fue tomada como control. Si los pacientes estaban tomando alguna droga anti-inflamatoria no esteroide, ésta fue discontinuada con el objeto de activar su enfermedad; aquellos que estaban tomando esteroides, fueron continuados con la misma dosis durante la semana de control.

En el período de las 6 semanas se les administró a los pacientes Ibuprofen por la vía oral y, en forma de grageas de color rojo conteniendo cada una, 400 mgs. de la droga. Para una mejor evaluación de la efectividad, los pacientes desconocían el nombre de la droga que se les administró. Durante las primeras 2 semanas se les administró 1200 mgs. de Ibuprofen divididos en tres dosis con las comidas; las siguientes 2 semanas les fueron administrados 1600 mgs. divididos en 4 dosis (cada 6 horas); y durante las últimas 2 semanas nuevamente les fue administrado 1200 mgs. La razón del aumento en

las 2 semanas intermedias, fue para evaluar tolerancia a la droga, su efectividad y luego manifestaciones desde el punto de vista clínico y de laboratorio que se producen en los pacientes al disminuir la dosis.

Todos los pacientes tenían una Artritis Reumatoidea Definitiva o Clásica de acuerdo a los criterios de clasificación establecidos por la Asociación Americana de Reumatología.

Después de transcurridas las 6 semanas, 8 pacientes que habían tenido resultados excelentes (4), bueno (2) y regular (2) con el uso del Ibuprofen durante las primeras 6 semanas, continuaron el tratamiento por otro ciclo de igual duración a dosis de 1600 mgs. (6 pacientes), y de 1200 mgs. (2 pacientes).

Los controles de los pacientes fueron hechos cada semana en la clínica de Reumatología y para lo cual cada paciente cuenta con un registro clínico en el cual se especifica el estado actual de la enfermedad; valorándolo por medio de los siguientes indicadores tanto objetivos como subjetivos:

1. Rigidez Matutina: valorada en horas.
2. Fatiga Vespertina: tiempo transcurrido desde que se levanta el paciente hasta que aparece la fatiga.
3. Dolor Articular:
El dolor articular fue expresado en base a porcentajes teniendo un valor de 0 a 10 puntos diarios: ningún dolor correspondió a 0 puntos, poco dolor: correspondió a 2.5 puntos, mucho dolor:

correspondió a 5 punto; muy servero: correspondió a 10 puntos. Al final de la semana la mayor puntuación que podía existir era de 70 puntos = 100 o/o; 35 puntos = 50 o/o; 17.5 puntos igual a 25 o/o. El total de puntos acumulados en la semana se divide entre 7 y se multiplica por 10 para sacar el porcentaje.

4. Evaluación Subjetiva:

Se le preguntó al paciente si con el medicamento se sentía peor (0) igual (1) mejorado (2) mucho mejor (3).

5. Capacidad de Actividad:

Tiempo utilizado en caminar 50 pies.

6. Fuerza de Prehensión:

Medida en mm de mercurio con el mango del esfigmomanómetro, sacando un promedio entre la fuerza de una y otra mano.

7. Indice Articular:

Está dado por la suma total de las articulaciones adoloridas, tomado en cuenta las del lado izquierdo y las de el derecho. El valor de cada articulación, es constante y va de acuerdo a la clasificación de la Asociación americana de Reumatología. Es el sig.:

ARTICULACION VALOR

témporo-maxilar	T.M.	= 2
acromio-clavicular	A.C.	= 1
esternoclavicular	E.C.	= 4
hombro	Ho.	= 12
codo	Co.	= 12
muñeca	Mu.	= 4
Carpó	Car.	= 4
nudillos	Nu.	= 1
cadera	Cad.	= 24
rodilla	Rod.	= 24
tobillo	To.	= 8
astragalina	As.	= 4
tarso	Ta.	= 4
1a. metatarso falange	1a MTF	= 2
dedos	dedos	= 1

8. Velocidad de Sedimentación globular.

V.S.G.: en mm/hora unidades Westergreen.

9. Hemoglobina: en gramos

10. Grado de Actividad:

Está dado por la suma de los índices obtenidos en el grado de rigidez matutina, presencia de fatiga, fuerza de prehensión, velocidad de sedimentación e índice articular. Para obtener dichos índices se consultó tablas establecidas por la A.R.A.

11. Articulaciones-afectadas:

- a) dolor en reposo: si o no.
- b) Dolor al movimiento: si o no.
- c) Flogosis: si o no.
- d) Derrame: si o no.

12. Límite Funcional:

De acuerdo a clasificación de la A.R.A.

13. Estudio Comparativo:

Peor: 0 igual: 1 mejor: 2 mucho mejor: 3

14. Efectos Secundarios e intensidad:

La clasificación se hizo en base a porcentajes de la siguiente manera: no incremento de los síntomas = 0; incremento de los síntomas entre 0 y 25 o/o = 1; un incremento entre 25 y 50 o/o = 2; incremento de más del 50 o/o = 3.

Además de la hoja de registro clínico llevada en la clínica, cada paciente tenía un protocolo para cada semana y, en el cual diariamente debía anotar el tiempo de rigidez, el tiempo de fatiga, el grado de dolor y además los efectos secundarios. Si por alguna otra causa tomaba algún otro medicamento, se anotaba el nombre y la cantidad ingerida.

IV. RESULTADOS

Frecuencia por sexo y grupos etarios

Número total de pacientes: 25

Sexo Femenino: 24 = 96 o/o

Sexo Masculino: 1 = 4 o/o

Las edades oscilaron entre 15 y 64 años, siendo la edad promedio 39 años. Como se aprecia en el cuadro de abajo los grupos etarios más frecuentemente afectados fueron de los 35 a los 54 años, con un 60 o/o del total de pacientes.

FRECUENCIA DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA DE ACUERDO A GRUPOS ETARIOS

Grupo	Número	o/o
0- 4 años	—	—
5- 9	—	—
10-14	—	—
15-19	1	4
20-24	1	4
25-29	3	12
30-34	1	4
35-39	3	12
40-44	3	12
45-49	4	16
50-54	5	20
55-59	2	8
60-64	2	8
65-más	—	—
TOTAL	25	100 o/o

Se puede observar que las edades de nuestros pacientes, son similares a las encontradas en otros estudios clínicos en relación a la enfermedad.

Clasificación de la Enfermedad:

Se hizo tomando como base los criterios diagnósticos de la

A.R.A. que establece:

Artritis Probable: cuando cumple con 3 criterios.

Artritis Definitiva: Si cumple con 5 criterios.

Artritis Clásica: Si cumple con 7 criterios o más.

En nuestro estudio, 14 pacientes (56 o/o), tenían artritis Clásica; y 11 pacientes (44 o/o) tenían artritis Definitiva'

Medicamentos usados por los pacientes como antiinflamatorios previo al estudio:

La aspirina (Ecotrin, aspirina, ascriptin, Rhonal) fue utilizada previo al estudio en 22 pacientes. Irgapirina, tylenol y lisalgyl, fueron tomados por un paciente respectivamente. Ibuprofen (Motrin), había ya sido tomado por un paciente pero a dosis de 600 mgs./día por 2 meses con malos resultados terapéuticos. Indometacina fue tomada por 3 pacientes. Tres pacientes que estaban con esteroides, 2 lo habían dejado de tomar desde hacía más de 6 semanas. Uno que estaba tomando una tableta de Idaltin diaria, la dosis se mantuvo durante todo el estudio.

Otros Diagnósticos:

Hipertensión Arterial: 3 pacientes.

Obesidad I; 3 pacientes.

Depresión: 2 pacientes.

Sinusalgia (sin evidencia de enfermedad pulmonar)

Histerctomía por carcinoma del Cérvix 3 años antes: 1

Profesión u Oficio:

Amas de casa:	22 pacientes: 88 o/o
Estudiantes:	1 paciente : 4 o/o
Secretaria:	1 paciente : 4 o/o
Zapatero:	1 paciente : 4 o/o

De los 25 pacientes que iniciaron el estudio, fue suspendido en 5 pacientes; hubo una paciente que falleció al iniciar la 3a. semana del estudio, debido a probable septicemia. Tenía antecedente de histerectomía hacía 3 años por un carcinoma del cérvix. En 3 pacientes, fue suspendido debido a un aumento de la actividad de la enfermedad. En un último paciente se suspendió debido a los efectos secundarios.

Indicadores de Evaluación:

1. Rigidez matutina:

De los 20 pacientes que finalizaron el estudio, se modificó en un 90 o/o. Aumentó en 9 pacientes entre 30 minutos y 2 horas, teniendo como promedio 1 hora; disminuyó en 9 pacientes entre 30 minutos y 5 horas, teniendo como promedio 2.2 horas. No se modificó en 2 ptes. En el siguiente cuadro se observan los fenómenos ocurridos:

Rigidez matutina	pts.	o/o
Aumento	9	45
Disminución	9	45
No modificación	2	10
TOTAL	20	100

2. Fatiga Vespertina:

Hubo menos fatiga en 13 pacientes en un lapso de tiempo que osciló entre 30 minutos y 7 horas, teniendo como promedio 2.21 horas.

Hubo más fatiga en 3 ptes. entre 1 y 8 horas, teniendo como promedio 3.5 horas. No se modificó en 4 ptes.

Fatiga vespertina	Ptes.	o/o
Disminución	13	65
Aumento	3	15
No modificación	4	20
TOTAL	20	100

3. Dolor Articular:

Se observó aumento en el o/o del dolor al final, en 2 ptes., disminuyó en 8 ptes. y no se modificó en 10 ptes.

De acuerdo a los porcentajes de los ptes., en el sig. cuadro se expone el dolor articular en la semana control y al final del estudio.

grado	semana control	6a. semana
50 o/o-más	3 pacientes	1 paciente
26-50 o/o	11 pacientes	9 pacientes
0-25 o/o	6 pacientes	10 pacientes
TOTAL	20 pacientes	20 pacientes

4. Evaluación Subjetiva de la enfermedad:

Fue realizada en los 25 pte.; como se ve en el siguiente cuadro, y basados en los 4 grados de clasificación, 11 ptes. que es el 44 o/o del total, manifestaron tener mejoría con la droga.

Grado	ptes.	o/o
Peor	8	32
Igual	6	24
Mejor	8	32
Mucho mejor	3	12
TOTAL	25	100

16

5. Capacidad de Actividad:

De los pacientes que finalizaron el estudio, el tiempo utilizado para recorrer 50 pies disminuyó en el 85 o/o entre 1 y 27 segundos, teniendo como promedio 4.7". Aumentó en el 15 o/o entre 3 y 13 segundos, teniendo como promedio 7.68".

T. 50 pies	ptes.	o/o
Aumento	3	15
Disminución	17	85
TOTAL	20	100

6. Fuerza de Prehensión:

Aumentó en el 65 o/o de los pacientes entre 5 y 90 mm de Hg. con un promedio de 29.4 mm; en el 20 o/o disminuyó entre 5 y 20 mm Hg., con un promedio de 10.6 mm. En el 15 o/o no se modificó.

F. de P.	ptes.	o/o
Aumento	13	65
Disminución	4	20
No modific.	3	15
TOTAL	20	100

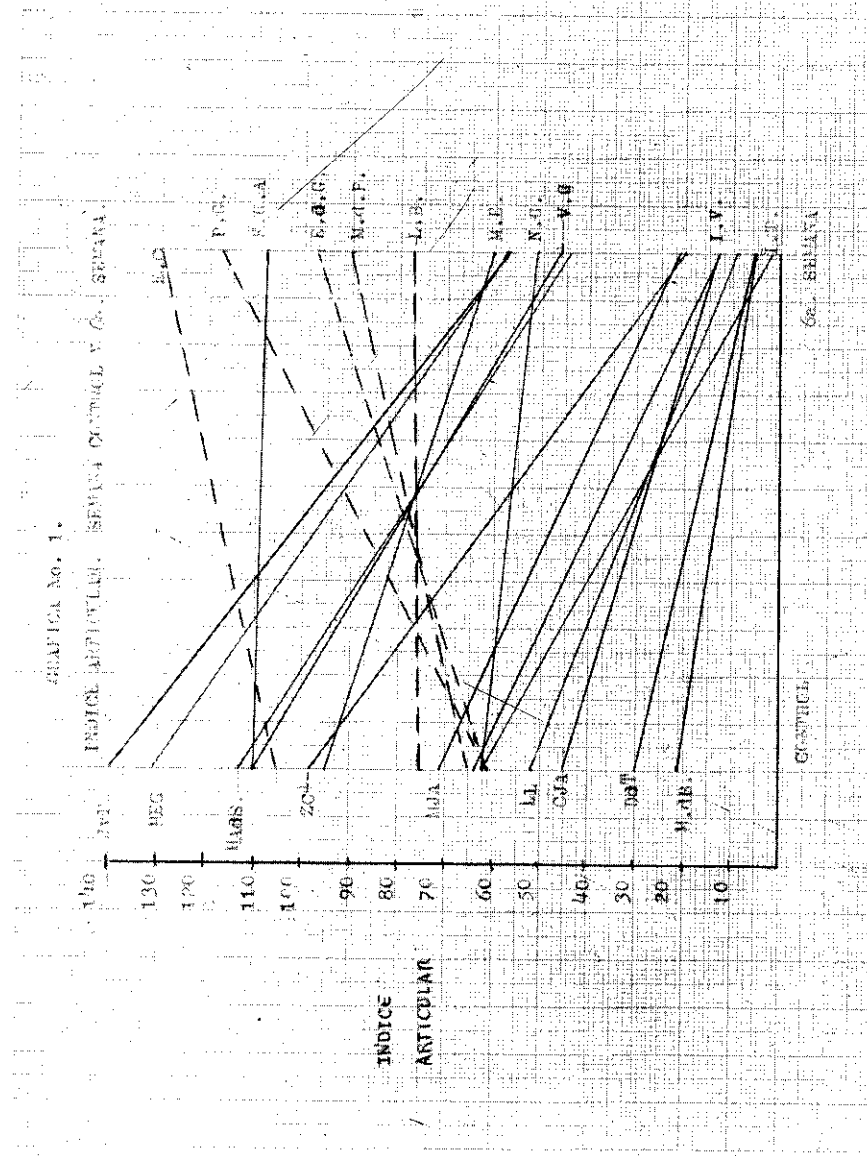
7. Índice articular:

Disminuyó en el 75 o/o de los pacientes entre 2 y 83 con promedio de 45.8. Aumentó en 25 o/o entre 1 y 56 con promedio de 28.

Índice articular	ptes.	o/o
Aumento	5	25
Disminución	15	75
TOTAL	20	100

La variación del índice articular entre la semana control y la última del estudio, se presenta en el siguiente cuadro y la gráfica No. 1

Nombre	semana control	3a. sem.	6a. sem.
J.v.P.	140	92	57
I.V.	64	54	13
L.L.	52	70	9
E.d.G.	61	57	97
L.B.	75	56	77
M.d.B.	21	19	5
M.A.d.S.	113	110	44
M.J.A.	71	20	21
V.G.	110	80	46
M.d.P.	65	45	90
C.J.A.	45	77	13
N.G.	62	22	51
M.E.G.	131	72	57
P.G.	61	154	117
D.d.T.	30	34	5
F.G.A.	110	110	108
I.T.	62	10	2
E.C.	105	73	130
Z.C.	98	32	20
M.E.	95	57	60



8. Velocidad de Sedimentación:

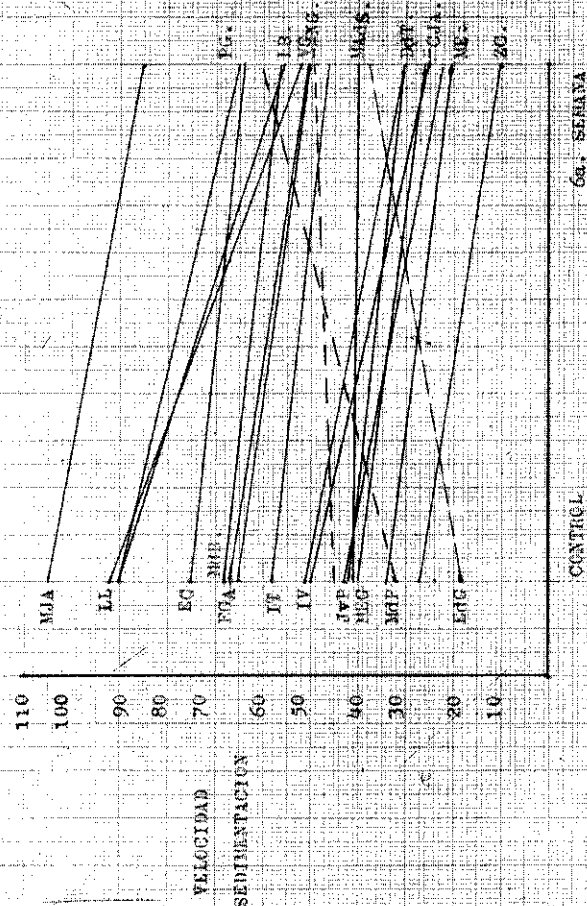
De los 20 pacientes que finalizaron el estudio, disminuyó en 17 (85 o/o) entre 1 y 40 mm/hora, con un promedio de 18.8 mm/h. Aumentó en 3 ptes. (15 o/o) entre 4 y 28 mm/hora, teniendo como promedio 17.3 mm/ hora.

En el siguiente cuadro están las sedimentaciones de todos los pacientes en todo el estudio. La gráfica No. 2 muestra la vel. sed. de cada pte. que terminó el tratamiento, al inicio y el último control que se les hizo. En algunos pacientes no se hizo control con la frecuencia deseada debido a razones hospitalarias.

Nombre	control	1a.	2a.	3a.	4a.	5a.	6a.
J.v.P.	43	—	—	25	—	—	22
I.V.	51	—	—	—	—	—	30
L.L.	92	—	—	40	—	—	52
A.Ch.	26	—	—	43	55	susp.	—
B.d.M.	15	—	—	—	—	—	susp.
E.D.G.	18	—	—	—	—	—	38
L.B.	90	—	89	—	100	—	55
M.L.S.	73	—	—	60	—	—	susp.
L.A.	116	—	26	susp	—	—	—
M.d.B.	68	—	—	—	—	—	56
M.A.d.S.	41	—	53	—	—	—	40
M.J.A.	105	—	—	—	—	—	85
V.G.	65	—	—	—	58	—	50
M.d.P.	32	—	—	—	—	60	—
C.J.A.	50	—	—	41	—	—	25
N.G.	45	—	—	20	—	—	49
M.E.G.	40	—	—	42	—	—	26
P.G.	90	51	95	—	60	65	—
D.d.T.	42	—	—	—	—	—	30
F.G.A.	67	—	—	—	—	—	50
I.T.	58	—	28	—	—	—	46
E.C.	75	—	—	—	—	64	—
Z.C.	37	—	—	—	—	—	10
M.G.A.	111	—	104	—	—	susp	—
M.E.	34	—	—	—	20	—	—

GRAFICA No 2.

VELOCIDAD DE SEDIMENTACION CONTROL Y DE LA 6a. SEMANA DE LOS
20 PACIENTES QUE FINALIZARON EL ESTUDIO. R.



9. Hemoglobina:

Los valores no sufrieron ninguna modificación en el 92 o/o de los pacientes. En 2 pacientes hubo una baja de 2 gramos, una paciente ingresó al hospital por un aparente cuadro de septicemia con hemocultivos negativos y falleció. La otra estaba con hemorragia vaginal post aborto.

10. Grado de Actividad

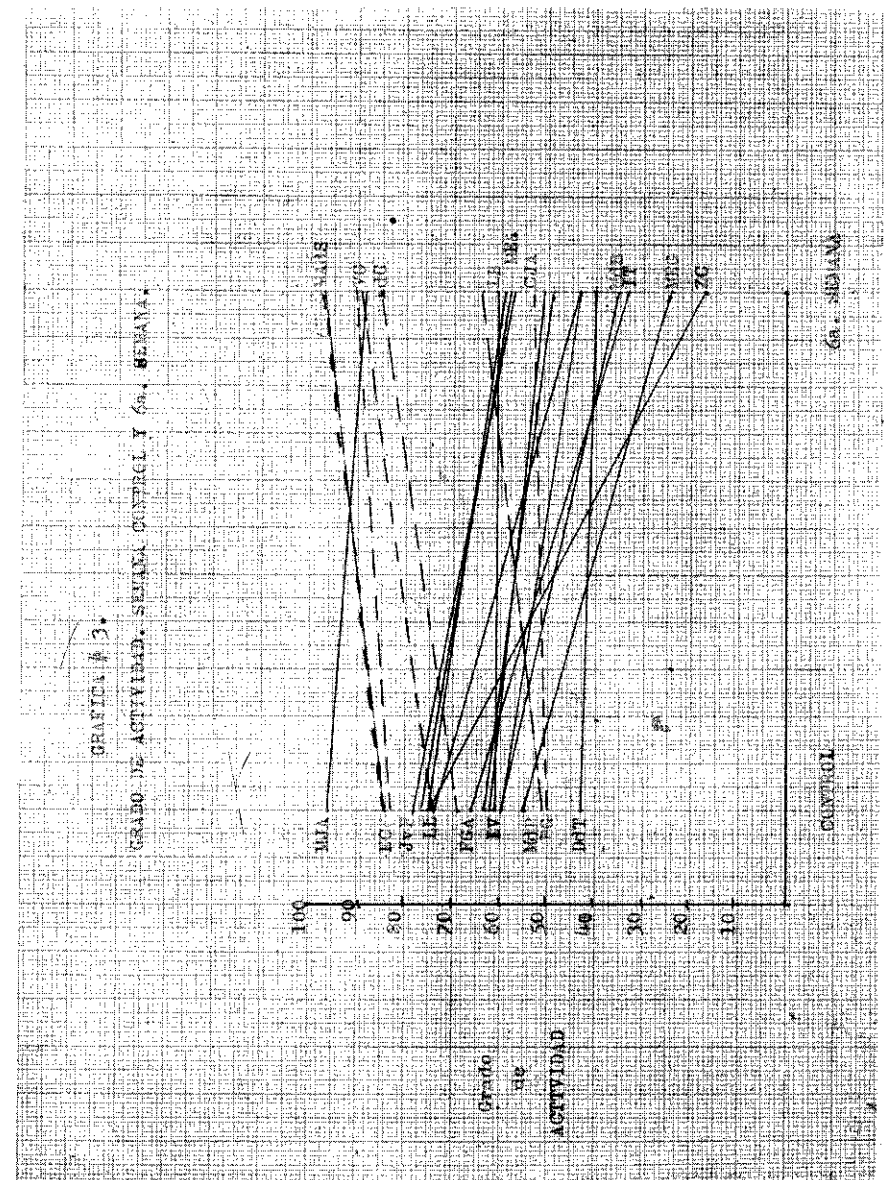
El grado de actividad de la enfermedad en los 20 ptes. que terminaron el estudio, disminuyó en el 65 o/o (13 ptes.) entre 3 y 58 puntos, con un promedio de 22 puntos. Aumentó en el 30 o/o de los pacientes (6), entre 3 y 16 puntos con promedio de 11.16 puntos. No hubo ninguna modificación en 1 paciente (5 o/o).

En el siguiente cuadro, se muestran los distintos grados de actividad de la enfermedad de los 20 pacientes que finalizaron el estudio, así como de los 5 pacientes en quienes se suspendió. Se puede observar, que de los pacientes que suspendieron el tratamiento, había aumentado en 4 pacientes y disminuido en 1 paciente.

**DIFERENTES GRADOS DE ACTIVIDAD DE LOS 25
PACIENTES DURANTE LA DURACION DEL ESTUDIO
CLINICO**

Nombre	control	1a.	2a.	3a.	4a.	5a.	6a.
J.v.P.	78	74	73	78	—	69	57
I.V.	60	63	75	64	63	49	43
L.L.	74	42	44	50	45	50	43
A.Ch.	73	60	71	68	98	susp.	
B.d.M.	45	35	39	28	28	68	susp
E.d.G.	69	69	73	81	99	92	85
L.B.	75	49	60	52	72	75	59
M.L.S.	78	74	95	81	87	95	susp
L.A.	106	75	71	susp			
M.d.B.	60	61	43	51	33	37	35
M.A.d.S.	84	91	106	98	87	54	97
M.J.A.	96	62	65	46	96	92	88
V.G.	74	61	81	68	74	53	89
M.d.P.	51	53	37	—	53	64	64
C.J.A.	62	58	61	65	58	66	51
N.G.	61	60	51	59	53	57	61
M.E.G.	55	45	63	51	39	41	24
P.G.	50	71	99	56	63	54	53
D.d.T.	43	60	28	52	32	39	40
F.G.A.	63	88	43	57	49	41	49
I.T.	66	—	46	—	23	—	33
E.C.	83	74	71	52	75	90	90
Z.C.	75	45	43	—	33	28	17
M.G.A.	82	58	78	78	83	susp	
M.E.	76	64	66	66	47	63	58

En la gráfica No. 3 se presenta el grado de actividad de cada paciente, comparando la semana control con el último que presentan, siendo ilustrativa de los 20 ptes. que terminaron el estudio.



12. Articulaciones - Afectadas:

El dolor en reposo que al principio se encontraba en un 96 o/o de los pacientes, en el último control hecho persistía en el 80 o/o de los pacientes.

El dolor a la palpación y el dolor al movimiento que al principio estaban presentes en el 100 o/o de los pacientes, al final se encontraba en el 96 o/o de los pacientes.

La flogosis que al inicio estaba presente en un 52 o/o de los pacientes, al final se encontró en el 36 o/o.

El derrame articular al principio se encontró en un 84 o/o de los pacientes, estando al final en un 32 o/o.

. Límite Funcional:

En el siguiente cuadro se observan los distintos grados de limitación funcional que estaban presentes tanto al inicio como al final del estudio, notándose que no hay ningún paciente en el grado IV. La mayoría tanto al inicio como al final eran grado tipo II.

grado	ptes. inicio	o/o	ptes. 6a. sem.	o/o
I	2	8	4	16
II	23	92	20	80
III	0	0	1	4
IV	0	0	0	0
TOTAL	25	100	25	100

14. Estudio Comparativo:

En el siguiente cuadro se establece la relación entre el inicio y el final del estudio de los pacientes que empeoraron, se sintieron igual u obtuvieron algún grado de mejoría; pudiéndose notar que el 40 o/o manifestó encontrarse mejor o mucho mejor.

grado	1a. sem.	o/o	6a. sem.	o/o
Peor	4	16	8	32
Igual	13	52	7	28
Mejor	7	28	6	24
Mucho Mejor	1	4	4	16
TOTAL	25	100	25	100

15. Efectos Secundarios e intensidad:

En 10 pacientes (40 o/o), los efectos secundarios fueron iguales o en menor número a los de la semana control. Un aumento de los síntomas asociados entre 0 y 25 o/o se observó en 12 pacientes (48 o/o), siendo transitoriamente en 7 y durante todo el tratamiento en 5. Un aumento de los síntomas entre un 25 y 50 o/o se observó en 3 pacientes (12 o/o).

Efectos Secundarios más frecuentes:

1. Mal sabor en la boca 4 ptes.
2. náusea 4 ptes.
3. anorexia 3 ptes.
4. aftas 3 ptes.
5. diarrea 3 ptes.
6. prurito 3 ptes.
7. zumbido de oídos 3 ptes.
8. cefalea 2 ptes.
9. mareos 2 ptes.
10. disuria 2 ptes.
11. urticaria 1 pte.
12. vómitos 1 pte.

Tanto los 3 pacientes que presentaron diarrea como el que presentó disuria, tenían coprocultivos y urocultivo negativos respectivamente.

Resumen de los resultados en los 20 pacientes que terminaron el estudio clínico:

Resultado terapéutico excelente: 4 ptes. = 20 o/o
Resultado terapéutico bueno: 8 ptes. = 40 o/o.
Resultado terapéutico regular: 3 ptes. = 15 o/o.
Resultado terapéutico malo: 5 ptes. = 25 o/o.

SEGUNDO PERIODO DE TRATAMIENTO

En 7 pacientes se repitió el estudio por 6 semanas más, observándose mejoría de la enfermedad tanto a la dosis de 1,600 como de 1,200 mgs.

El resultado fue excelente en 3 pacientes; bueno en 2 pacientes y regular en 2 pacientes, así:

PACIENTES CON RESULTADO EXCELENTE EN 1er. CURSO

Pte. No. 10 M.D.B.:

Tuvo respuesta excelente durante las primeras 6 semanas, obteniendo iguales resultados en todos los parámetros clínicos en la 2da. parte.

Pte No. 1 J.v.P.

El resultado excelente al final de las primeras 6 semanas; desapareció sinovitis y su velocidad de sedimentación era normal. En las 2das. 6 semanas se mantuvo la mejoría.

Pte. No. 21. I.T.

Resultado excelente en las 1eras. 6 semanas, que persistió en la 2a. parte.

PACIENTES CON RESULTADO BUENO EN 1er. CURSO

Pte. No. 11 M.A.d.S.

Tuvo resultado bueno en las primeras 6 semanas no se pudo

clasificar como excelente, ya que el grado de actividad no mejoró, sin embargo si disminuyó el índice articular. En las 2das. 6 semanas el resultado persistió igual.

Pte. No. 12 M.J.A.

El resultado había sido excelente hasta la tercer semana, pero hubo una recurrencia que pudo haber sido por exceso de trabajo al sentirse mejor. En las 2das. 6 semanas mejoró de nuevo, estando su velocidad de sedimentación y grado de actividad normales, y un aumento de su fuerza de prehensión.

PACIENTES CON RESULTADO REGULAR EN 1er. CURSO

Pte. No. 20 F.G.A.

El medicamento fue bien tolerado, mejoró en la quinta semana, después de las 1eras. 2 semanas de 1,600 mgs., pero empeoró en la sexta semana, por lo que se clasificó resultado como regular; sin embargo en las 2das. 6 sem. el índice articular disminuyó de 108 a 45, con lo que se consideró el resultado como bueno.

Pte. No. 22 E.C.

Resultado regular en las 1eras. 6 semanas, ya que al disminuir de 1,600 a 1,200 mgs. empeoró. En las 2das. 6 semanas mejoró tanto en el grado de actividad, como en índice articular, y en el tiempo de actividad, lo que se consideró como resultado bueno.

V. DISCUSION.

A. LA RESPUESTA INFLAMATORIA

El concepto actual de la respuesta inflamatoria es un elaborado esquema que envuelve múltiples mediadores químicos. El sistema retículo-endotelial, las cascadas de la coagulación y del complemento, proteínas plasmáticas, reguladores bioquímicos tales como las prostaglandinas, y productos enzimáticos de los leucocitos, son algunos de ellos. La excitación de esta respuesta puede ocurrir por múltiples estímulos, vgr: injuria, complejos antígeno-anticuerpo, precipitación de cristales o proteínas, o infección. El control de la inflamación no es limitado únicamente a agentes clásicamente considerados como antiinflamatorios, y en ciertas circunstancias los antibióticos, antihistamínicos los antiserotoninicos y agentes inmunosupresores son agentes antiinflamatorios.

Como muchos la respuesta inflamatoria es un mecanismo normal de protección, su total inhibición debería ser hostil hacia el huésped aún en casos de desórdenes inflamatorios crónicos tales como la artritis reumatoidea. Así la verdad en la búsqueda de nuevos agentes ha sido modificar más bien que inhibir esta respuesta.

Los sistemas de pruebas desarrollados en el laboratorio para

regular la potencia antiinflamatoria han sido ritualizados, e incluyen inhibición del eritema inducido por luz ultravioleta en la piel rasurada del cerdo de Guinea, y una inhibición del edema y formación de granuloma inducido por inyecciones de Carragenina. Los resultados a menudo tienen poco sentido; la aspirina inhibe el eritema, no así la formación de granuloma, con lo que es contraria a los esteroides. Mientras sean éstos los sistemas de prueba a que los agentes antiinflamatorios son sometidos, los resultados obtenidos en enfermedades como la artritis reumatoide son impredecibles.

La disponibilidad de modelos animales que simulan desórdenes inflamatorios crónicos tales como la artritis inducida por 6-sulfanilamido inadazole, han permitido pruebas in vivo. Sin embargo la actividad de un nuevo agente anti-inflamatorio en tales modelos animales no significa que el agente tendrá la misma respuesta contra la enfermedad en el humano.

Además los nuevos agentes que modifican estos sistemas tienden a parecerse a los ya existentes en su acción, configuración química y desafortunadamente en sus efectos indeseables.

Un denominador común bioquímico para la acción de los agentes antiinflamatorios ha sido largamente buscado. La demostración que el salicilato estimula el tejido respiratorio y que la fenilbutazona puede disminuir la captación de fosfato inorgánico por la mitocondria, llevaron al concepto de que estos agentes eran inhibidores de la fosforilación oxidativa; sin embargo existen agentes suficientemente capaces de tal potencia que tienen pobre o ausente acción y arroja duda en la explicación del mecanismo primario de estos agentes.

La ligadura a la albúmina es una especulación más recientemente expuesta para explicar el mecanismo de acción de estas drogas. Los salicilatos pueden ligarse a la albúmina y competir con sustancias endógenas tales como el triptófano. El triptófano libre es encontrado en concentraciones más elevadas que lo normal en el suero de pacientes tratados con una variedad de drogas antiinflamatorias, y es excretado en concentraciones altas en pacientes con A.R. pero no sabemos su importancia.

Aquellas sustancias más a menudo consideradas como posibles mediadores inflamatorios sujetos a la acción de las drogas antiinflamatorias son: La histamina, serotonina, y las kininas.

La histamina ha sido considerada el mayor mediador químico de la respuesta inflamatoria. Es ahora considerada ser transitoriamente activa en el estado temprano de la inflamación. Almacenada en las células cebadas, es liberada por la injuria tisular mecánica, o mediada por complejos inmunes. Su efecto de vasodilatación y aumento de la permeabilidad venular, son considerados secundarios a la separación celular endotelial y, este efecto después de inyecciones intradérmicas en la piel del cerdo de guinea, puede ser disminuido por grandes dosis sistémicas de salicilatos.

La broncoconstricción producida por la histamina en animales de laboratorio, no responde a los salicilatos.

La capacidad anti-histamínica como punto principal de la terapia anti-inflamatoria permanece dudoso, y posiblemente poco importante.

La Serotonina (5HT), es una amina encontrada en exudados, inflamatorios, aún cuando es capaz de producir varios elementos de vasodilatación, y permeabilidad capilar en ratas y hombre, es dependiente para este efecto de la ruta de administración, y varía de animal a hombre. La broncoconstricción producida por la serotonina, así como la vasodilatación, no son afectadas por los salicilatos aunque las drogas anti-inflamatorias tienen un ligero efecto inhibitorio en el aumento de la permeabilidad capilar vascular producida por la serotonina intradérmica.

Las kininas encuentran una mejor aceptación como mediadores diarios de la respuesta inflamatoria porque de sus interacciones entre reacciones celulares y humorales, ahora son consideradas que generan el proceso. Aunque su vida media activa en el plasma es medida en segundos estas sustancias pueden producir todos los signos cardinales de la inflamación, y alguna contracción del músculo liso avascular. La activación de la Kalicreína plasmática es inhibida por la aspirina y corticosteroides, la colchicina interfiere con la habilidad de los granulocitos para depletar el kininógeno del plasma normal. El antagonismo de las kininas por las drogas antiinflamatorias no es específico, en varios sistemas experimentales; pero se cree que son blanco para que muchos agentes controlen el dolor de la inflamación.

Las prostaglandinas, actualmente están siendo consideradas como mediadores químicos importantes, ya que sus acciones incluyen muchos de los componentes de la respuesta inflamatoria. En sistemas ideados, las drogas anti-inflamatorias han mostrado inhibir la generación de sistetasa de prostaglandina, aproximadamente comparable con el grado de sus habilidades para influenciar el

eritema por carragenina. Algunos problemas permanecen sin embargo antes de que estos mediadores sean aceptados como agentes primarios en la acción inflamatoria. vgr: los corticosteroides no controlan el dolor producido por la inyección intradérmica de prostaglandina.

Vane, cree que el fallo de la aspirina en interceptar ciertos tipos de dolor es consistente con la hipótesis que los salicilatos sólo pueden inhibir el dolor resultante de la síntesis de prostaglandinas.

Los lisosomas de los leucocitos polimorfonucleares han sido investigados como un blanco de presentación para la acción de los anti-inflamatorios. Numerosos estudios experimentales han establecido que la membrana de estas partículas que pueden ser estabilizadas por las drogas antiinflamatorias en concentraciones alcanzadas terapéuticamente en el hombre. Algunos (fenilbutazona, indometacina, fenamatos, etc.) inhiben la liberación de hialuromidasa y beta-glucuronidasa; otros como la aspirina inhiben la liberación de fosfatasa y catepsina de los lisosomas hepáticos de la rata. Sin embargo, el rol de lisosoma en la respuesta inflamatoria, permanece en conjetura.

El cuadro se complica más cuando surge la posibilidad de que la inflamación de la artritis reumatoidea sea mediada por inmunidad de tipo celular, y por lo tanto con linfotoxinas.

B. ANTECEDENTES:

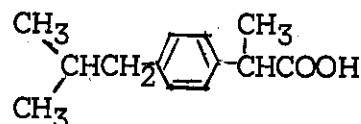
IBUPROFEN:

Es un derivado del ácido propiónico. La droga resulta de la

sustitución en el ácido alkanoico por un grupo 4 isobutilfenil. Fue creado por S.S. Adams y col. en la década de 1960 en donde investigaron primero con derivados del ácido acético, siendo el principal compuesto el Ibufenac, que tenía poder antiinflamatorio, pero debido a que era hepatotóxico produciendo elevación de las transaminasas e ictericia, fue descontinuado. Fue entonces cuando se creó un compuesto del ácido propiónico que tuviera propiedades tanto analgésicas antipiréticas como antiinflamatorias, siendo el IBUPROFEN el compuesto dado a conocer ya que resultó no ser hepatotóxico.

En los sistemas de prueba in vitro, se estableció que el ibuprofen ha sido 16 veces más efectivo que la aspirina en las pruebas de eritema producido por luz ultravioleta; igual a la indometacina en las pruebas de inhibición del edema y formación de granuloma producido por inyección de carragenina, y capaz de reducir la artritis establecida por enfermedad coadyuvante.

IBUPROFEN



Niveles plasmáticos:

Con una simple dosis de 3 mgs./kg en el hombre, se encontró que aparece en el plasma a los 45 minutos a una concentración de 15 microgramos /ml.; alcanza su máximo en 1.5 hrs., con una concentración de 19.4 microgramos/ml., y disminuye en 4-6 horas en una concentración de 2.5 microgramos/ml.

Los niveles en el hombre son ligeramente menores que en el cerdo de guinea.

Metabolismo:

El ibuprofen es bien absorbido por la vía oral. Su absorción ocurre en estómago e intestino, pero es mayor en éste último. Se metaboliza a nivel hepático, y su excreción es principalmente por la vía renal.

4 metabolitos han sido detectados en plasma de animales, pero sólo el A y el B en el plasma humano, así como en la orina, pero son farmacológicamente inactivos.

N. Cardoe, realizó un estudio con ibuprofen en 179 pacientes con especial referencia a la tolerancia gástrica; se administró una dosis de 600 mgs. diarios hasta 800 mgs. en pacientes con A.R. y Osteoartritis. La duración del estudio fue de 3 meses, y lo terminaron 111 pacientes (62 o/o) ya que 38 o/o suspendieron el estudio, debido a ineffectividad, diarrea y dolor abdominal, y otros.

Fue administrado a ptes. con úlcera péptica comprobada y en el 80 o/o dió un resultado excelente; dando similares resultados en pacientes con historia de intolerancia gástrica. Se concluye que es bien tolerado por el tracto gastrointestinal en ptes. con A.R. y osteoartritis y en pacientes de úlcera péptica.

Satoshi Sasaki, efectuó un estudio doble a ciegas entre ibuprofen y aspirina con duración de 4 semanas; efectuado en Oct. 1969. La dosis administrada fue de 2 gramos de aspirina y 600 mgs.

de ibuprofen a los 102 pacientes del estudio. Los parámetros

vigilados fueron: rigidez matutina, fuerza de prehensión, velocidad de sedimentación, conteo de articulaciones inflamadas activamente, grado de dolor descrito. La actividad antirreumática de ambos medicamentos fue similar.

Carter D. Brooks et al presentaron un estudio doble a ciegas, entre ibuprofen y aspirina en el tratamiento de artritis reumatoidea. Se hizo tratando de demostrar definitivamente la utilidad del ibuprofen en la artritis y la diferencia tóxica atribuible a ambos componentes. Se hicieron 2 ensayos de las drogas con un promedio de 120 pacientes cada uno. En el primero se usaron 600 mgs. de ibuprofen, 3.6 gramos de aspirina; en el segundo 900 mgs. de ibuprofen, y 3.6 grs. de aspirina. La duración en ambos ensayos fue de 6 semanas. Los parámetros clínicos fueron: fuerza de prehensión, conteo de articulaciones afectadas, rigidez matutina, fatiga vespertina, velocidad de sedimentación. Los resultados fueron que 600 mgs. de ibuprofen son comparables a 3.6 grs. de aspirina en el control de los síntomas artríticos, y que 900 mgs. no son superiores a la actividad de 600. Ambas dosis fueron bien toleradas teniendo menores efectos secundarios que la aspirina.

W.C. Dick, G. Nuki, Whaley K, y W.W. Buchanan presentan un estudio de 4 semanas con 24 pacientes con artritis reumatoidea definitiva o clásica con 4 drogas: ibuprofen: 1.2 grs., Aspirina 4 grs., prednisolona 10 mgs. y Lactosa como placebo. El principal objetivo fue observar la reducción de la inflamación de las articulaciones, para lo cual el indicador del estudio fue el índice articular. Los resultados fueron que la prednisolona dio resultados ampliamente superiores a

las demás drogas. Además la aspirina dio valores más bajos que el ibuprofen...

C. Cremoncini, efectuó un estudio en Milán con el objeto de observar las diferencias antiinflamatorias del ibuprofen y del ácido mefenámico, y al mismo tiempo ver diferentes dosis del ibuprofen, usando entre otros sal sódica de ibuprofen. El estudio fue hecho en 76 pacientes, dándole a 28 pacientes una dosis de 150 mgs. de ibuprofen q.i.d. 190 mgs. de ácido mefenámico q.i.d.; a otro grupo se le administró sólo ibuprofen a la dosis anterior; a otro grupo se le dio ibuprofen entre 600 y 1,000 mcg/día en forma de tabs. de 200 mgs. a un último grupo se le pusieron supositorios de 600 mgs, dos veces al día. Los resultados fueron que el ibuprofen es superior al ácido mefenámico a las dosis administradas. 600 mgs. de ibuprofen dieron resultados ligeramente menores que dosis mayores. Los resultados con los supositorios, fueron similares a los administrados por la vía oral, y al mismo tiempo fueron bien tolerados. Los efectos secundarios no fueron serios.

C. ANALISIS:

El presente estudio clínico, nos viene a demostrar la forma como trabaja la clínica de Reumatología del hospital General San Juan de Dios; en la cual cada paciente tiene una evaluación integral desde el punto de vista reumatológico y existe la constante preocupación de brindarles a cada uno de los pacientes controlados un mejor tratamiento para su enfermedad.

La selección de los pacientes del presente estudio clínico fue

hecha al azar con el objeto de tener varios grados de actividad de la enfermedad, y así la droga podría ser evaluada en una forma íntegra. Sin embargo, también se tuvo en cuenta a aquellos pacientes que habían tenido una respuesta mala o regular con otras drogas antiinflamatorias.

La clasificación de la enfermedad se hizo en base a los criterios de la Asociación Americana de Reumatología, teniendo en el estudio un total de 56 o/o del total con A.R. Clásica, y el 44 o/o de A.R. Definitiva.

A los pacinetes se les empezó administrando 1,200 mgs de ibuprofen al día, dosis que hasta el momento es la recomendada en base a estudios recientes efectuados; en la 3a. y 4a. semanas se fueron administrando 1,600 mgs. diarios con el objeto de evaluar tolerancia y efectividad y así poder encontrar una dosis que se considere óptima para la actividad anti-inflamatoria del ibuprofen. El haber puesto a todos los pacientes a una semana de control, dio como resultado que al final del estudio, los resultados sean más fidedignos pues dependían directamente de ibuprofén.

Los controles se hicieron con una frecuencia semanal, ya que de esta forma se puede evaluar de una manera casi constante el estado de la enfermedad, el resultado que estaba dando la droga, y en que forma era tolerada por el paciente. Del total de 25 pacientes, 20 (80 o/o) finalizaron el estudio, y fue suspendido en 5 (20 o/o).

De los 5 pacientes que suspendieron Tx., las razones fueron: Una paciente (9) tuvo muerte a las 2 semanas de tratamiento por un

cuadro clínico sugestivo de shock séptico, sin embargo hemocultivos que se le practicaron fueron negativos. Estando viva se investigó enfermedad maligna por antecedentes de histerectomía por Ca cérvix 3 años antes, pero los estudios fueron negativos. En la autopsia había carcinomatosis de los ganglios pélvicos.

En 3 pacientes se suspendió por aumento de la actividad de la enf.

La paciente No. 4, al final de la cuarta semana hubo recurrencia de sinovitis, además presentó diarrea teniendo coprocultivo negativo.

La paciente No. 24 suspendió Tx por aumento marcado en la sintomatología mesenquimatosas, a partir de la 2da. semana le era muy difícil levantarse, y esto progresó. También presentó urticaria.

La paciente 8 rehusó continuar con este Tx., debido a un buen número de efectos secundarios, además que la actividad reumatoidea no disminuyó.

La paciente No. 5, abandonó el Tx por intolerancia. Fue suspendido en la 5a semana debido a efectos secundarios (aftas principalmente). El resultado había sido magnífico en las primeras 3 semanas.

En base a los parámetros clínicos y del laboratorio, al final de las 6 semanas, se obtuvieron los siguientes resultados:

Excelente:	4 pacientes
Bueno:	8 pacientes
Regular:	4 pacientes
Malo:	8 pacientes
Muerte:	1 paciente

Estos resultados posiblemente hubiesen sido más favorables si se toma en cuenta que 6 pacientes mejoraron hasta la 5ta. semana, y en la sexta empeoraron en los parámetros de: estudio subjetivo, índice articular, valoración médica y grado de actividad. Posiblemente una de las causas fue la disminución de la dosis de 1,600 a 1,200 mgs.

En relación a otras investigaciones realizadas, el presente estudio clínico, obtuvo iguales resultados o mejores, con respecto a efectos secundarios, ya que se probó el medicamento con buena tolerancia en una dosis de 1,600 mgs/día.

En otros estudios en los que se trató de evaluar actividad antiinflamatoria, los pacientes tenían sedimentaciones alrededor de 40 unidades Westergreen, por lo que al final de ellos la sedimentación se encontraba en niveles similares. En este estudio se confirma la capacidad antiinflamatoria del ibuprofen, ya que como se puede observar en gráfica No. 3, y cuadro respectivo, hubo bajas desde 116 a 26 unidades Westergreen.

Basados en los parámetros clínicos se puede aseverar que el ibuprofen es una buena droga anti-inflamatoria no esteroide usada a dosis de 1,200 a 1,600 mgs. La dosis de 1,600 mgs. fue ligeramente superior a la de 1,200 mgs. La droga es bien tolerada, y los efectos

secundarios son relativamente escasos, pudiendo ser que dependan más de la susceptibilidad del individuo, que de la propia droga.

CONCLUSIONES

1. La artritis reumatoidea predomina en sexo femenino.
2. La mayor frecuencia de la enfermedad está entre la 3a. y 5a décadas de vida.
3. La artritis reumatoidea clásica fue la más frecuente.
4. Las drogas anti-inflamatorias no esteroides deben constituir el tratamiento inicial en artritis reumatoidea.
5. Los controles de todo paciente reumático deben hacerse en base a los parámetros establecidos.
6. Las articulaciones metacarpo-falángicas son las más frecuentemente afectadas.
7. Ibuprofen es una droga antiinflamatoria no esteroide.
8. El índice articular puede disminuir significativamente usando ibuprofen a dosis de 1,200 mgs. como mínimo.
9. La dosis de 1,600 mgs. es ligeramente superior a la de 1,200 mgs

sobre inflamación activa.

10. La disminución de la velocidad de sedimentación es buen índice de la potencia anti-inflamatoria mostrada por las drogas antiinflamatorias no esteroides como ibuprofen.
11. El grado de actividad de la enfermedad puede ser disminuido usando cualquiera de las 2 dosis utilizadas.
12. En general, Ibuprofen es una droga anti-inflamatoria bien tolerada, aún a dosis de 1,600 mgs día.
13. La susceptibilidad individual influye en la aparición de efectos secundarios de la droga.
14. El mecanismo exacto de la respuesta inflamatoria es aún desconocido.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. ADAMS, S.S., Hebborn, P. and Nicholson, J.S. Some aspects of the Pharmacology of ibufenac, a non-steroidal anti-inflammatory agent. J. Pharm Pharmacol 20:305-312, 1968.
2. ADAMS, S.S., McCollough, K.F. and Nicholson, J.S. The pharmacological properties of ibuprofen, an anti-inflammatory, analgesic and antipyretic agent. Arch Int Pharmacodyn 178: 115-129, 1969.
3. ANDERSON, A.J. The effects of anti-inflammatory drugs on enzymic activity of a rat liver granular fraction which increases vascular permability. Biochem Pharm. 17: 2253-2264, 1968.
4. BOARDMAN, P.L., Nuki, G., Hart, F.D. Ibuprofen in the treatment of Rheumatoid Arthritis and osteo-arthritis. Ann Rheum. Dis, 26:560, 1967.
5. BOYLE, James A., Buchanan, W. Watson. Reumatología Clínica. Editorial Marín, S.A., Barcelona. cap. 7 pp: 164-189, 1972.
6. BROOKS, C.D., Schmid, F.R., Biundo, J. et al. Ibuprofen and

Aspirin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Phys Med. Suppl.* 10:48-63, 1970.

7. BROOKS, C.D., Schlagel, C.A., Sekhar N.C. et al. Tolerance and pharmacology of ibuprofen. *Cur Ther Res* 15: 180-190, 1973.
8. BRUFEN. Non Steroidal Antirheumatic. Booklet published by Boots Pure Drug Co. Ltd. Nottingham, England. 1968.
9. COLLIER, H.O.J and Shorley, P.G. Analgesic, antipyretic drugs as a antagonists of bradykinin. *Brit. J. Pharmacol* 15: 601-610, 1960.
10. DAVIES, E.F. and Avery, G.S. Ibuprofen: A review of pharmacological properties and therapeutic efficacy in rheumatic disorders. *Drugs* 2: 416-446, 1969.
11. DICK, N.C., Nuki, G., Whaley, k. et al. Some aspects in the quantitation of inflammation in joints of patients suffering from rheumatoid arthritis. *Ibid* 40-47.
12. DI ROSA, M. and Sorrentino, L. The mechanism of the inflammatory effect of carrageenin. *European J. Pharm* 4: 340, 1968.
13. JASANI, M.K., Downie W.W., Samuels, B.M., Buchanan, W.W. Ibuprofen in rheumatoid arthritis. Clinical study of analgesis and anti-inflammatory activity. *Ann Rheum. Dis.*, 27: 457-462, 1968.

14. KEELE, C.A., Dudley, F, Laine, V. and Mason, R.M. Symposium on ibuprofen. Supplement to Rheumatology and physicians medicine. The Royal College of physicians. London, march 13, 1970.
15. MAJNO, G. and Palade, G.E. Studies on inflammation. I. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: An electron microscope study. *J. Biophys Cytol* 11: 571-610. 1961.
16. Mc ARTHUR, J.N., Dawkins, P.D., Smith, M.J.H. et al. Mode of action of antirheumatic drugs. *Brit Med. J.* ii: 667-679 1971.
17. New Nosteroidal Anti-inflammatory drugs. From the Harborview medical center, University of Washington School of medicine, Seattle. Published by the Arthritis Foundation. Serie 1973-74 number 8-9 vol 24 pp: 770-777.
18. O'SULLIVAN, J.B., Cathcart, E.S. The prevalence of rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 76: 573-577, 1972.
19. PAULUS, H.E. and Whitehouse, M.W. Drugs for chronic inflammatory disease. Search for new drugs. Edited by Rubin A. New York, Deker, 1: pp 114, 1972.
20. PAWLING, E.D. and Keenex J.P. The antirheumatic Drug market, Health care trends. Dec 18, 1973. Lehman Brothers institutional research.

21. SAMAYOA, E.A. Reumatólogo. Hospital General San Juan de Dios. Comunicaciones personales.
22. SMITH, M.J.H. A possible basis for the anti-inflammatory activity of salicylates and other nonhormonal antirheumatic drugs. Quoted by Adams S.S. Cobb. Nature 181; 773-775, 1958.
23. SPECTOR, W. G. and Willoughby, D.A. The pharmacology of inflammation, New York, Grune and Stratton. 1968.
24. THOMPSON, M., Stephenson, P., Percy, J.S. Ibufenac in the treatment of arthritis. Ann rheum. Dis., 23: 397-404, 1964.
25. THOMPSON, M. and Bell, D. Further experience with Ibuprofen in the treatment of arthritis. Ibid 100-103.
26. THOMPSON, M. and Anderson, M. Studies of gastrointestinal blood loss during Ibuprofen therapy. Ibid: 104-108.
27. VANE, J.R. Prostaglandines and the aspirin-like drugs. Hosp Prac 7: 61-71, 1972.
28. WEINER, M. and Piliero, S.J. Nonsteroid anti-inflammatory agentes. Ann Rev Pharm 10: 171-198, 1970.
29. WILLKENS, R.F. Therapeutic triangle of Rheumatoid Arthritis. Arthritis rehum. 15: 228-229, 1972.
30. WINDER, C.V., Wax, J., Been, M. et al. A study of

pharmacological influences on ultraviolet erythema in guinea pigs. Arch Int. Pharm Ther 116: 261-292, 1958.

Br. Alejandro Hernández Monroy

Dr. Eduardo Alfredo Samayoa
Asesor

Dr. Eduardo Alfredo Samayoa
Revisor

Dr. Julio de León
Director de Fase III

Dr. Mariano Guerrero Rojas
Secretario General

Vo. Bo.
Dr. Carlos Armando Soto
Decano