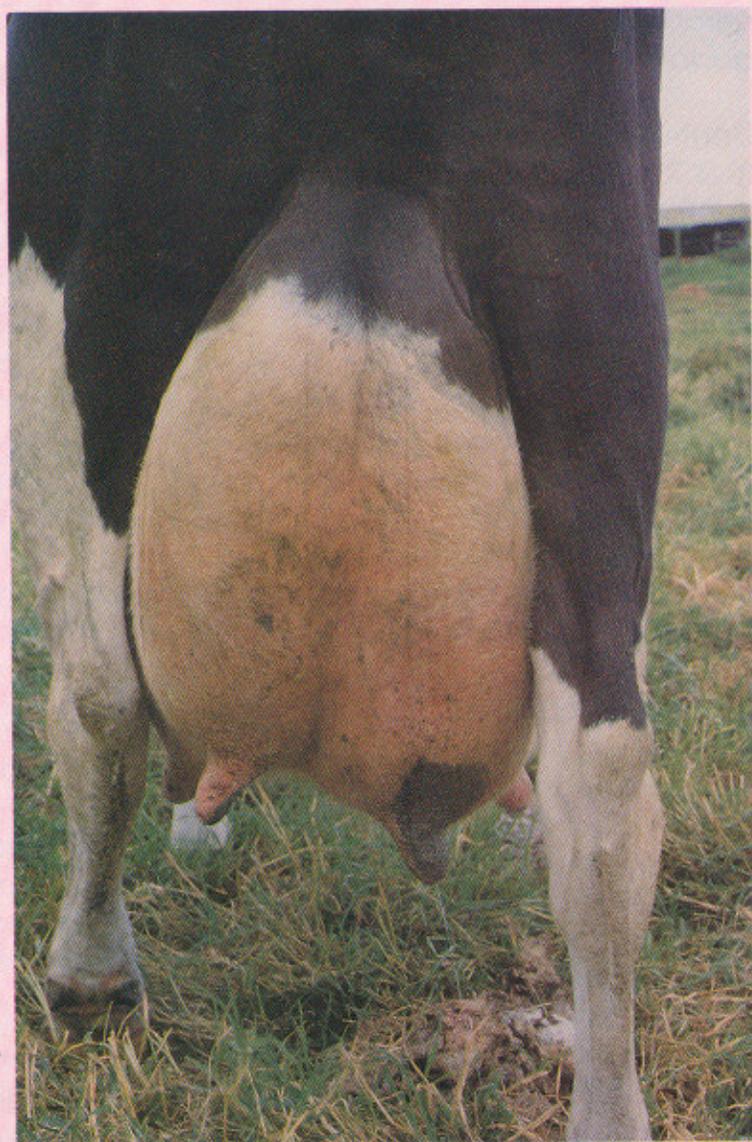


SANIDAD ANIMAL

**LA INFLAMACION
Y SUS IMPLICACIONES EN
PRODUCCION ANIMAL**



**Por: Ivan D. Rodriguez V.
Medico Veterinario
Universidad Nacional
de Colombia**

MEDIADORES BIOQUÍMICOS DE LA INFLAMACION

Los autacoides del griego autos (mismo) y akos (agente medicinal), son sustancias producidas en todos los tejidos del organismo, ejercen su efecto fisiológico en forma local y no se almacenan sino que se difunden rápidamente al sistema sanguíneo general, inactivándose en pulmón o hígado.

Dentro de los autacoides encontramos los mediadores bioquímicos de la inflamación como la histamina, la 5 hidroxitriptamina o serotonina, las quininas plasmáticas y los eicosanoides.

El término eicosanoide incluye todos los productos metabólicos derivados de los ácidos grasos esenciales con una cadena de 20 carbonos como el ácido araquidónico. Están incluidos dentro de los eicosanoides las prostaglandinas clásicas y tromboxanos, los leucotrienos y las lipoxinas.

El ácido araquidónico es componente de los fosfolípidos de la membrana celular, siendo liberado por acción de la Fosfolipasa A₂ y C, (4) enzimas que provienen de los lisosomas. Posteriormente actúa un sistema multienzimático proveniente de la parte interna de la membrana celular, la sintetasa prostaglandínica que es una ciclooxigenasa, una enzima suicida que se destruye en la oxidación del ácido araquidónico.

*Quien sabe de inflamación
conoce la Patología
y quien conoce la Patología
maneja la Veterinaria.*

*H.E. González, Profesor
U.N.*

El resultado de esta actividad enzimática es la producción de sustancias con estructuras en anillo, las prostaglandinas, las prostacilinas y los tromboxanos. (Cuadro 1).

Las prostaglandinas en condiciones normales actúan como mensajeros celulares que influyen sobre el metabolismo celular, alterando los niveles de AMPc y GMPc de acuerdo a las prostaglandinas actuantes, produciendo de esta forma los cambios fisiológicos celulares y orgánicos que se dan como respuesta a factores medio-ambientales.

Cuando el organismo es expuesto a un agente injurante, ya sea de origen traumático infeccioso, parasitario, ambiental, toxicológico, anafilaxias, etc., el sistema de producción de prostaglandinas se activa en forma proporcional a la injuria y junto con los otros mediadores bioquímicos de la inflamación, producen los diversos síntomas que se presentan en las enfermedades.

Las calicreínas, bradiquininas y calidinas del grupo de las quininas, son considerados los autacoides que más daño causan tanto en el proceso inflamatorio como en el dolor, la fiebre y el shock.

Recientes investigaciones han descubierto que para que las quininas puedan ejercer su efecto patológico, necesitan previa sensibilización

por parte de las prostaglandinas a nivel de órganos efectores. Por otro lado, las prostaglandinas aumentan la producción de histamina y potencializan su actividad.

FASES DE LA INFLAMACION

El animal le debe a la inflamación y a la reparación, la capacidad para limitar las lesiones y restaurar los daños producidos por la injuria.

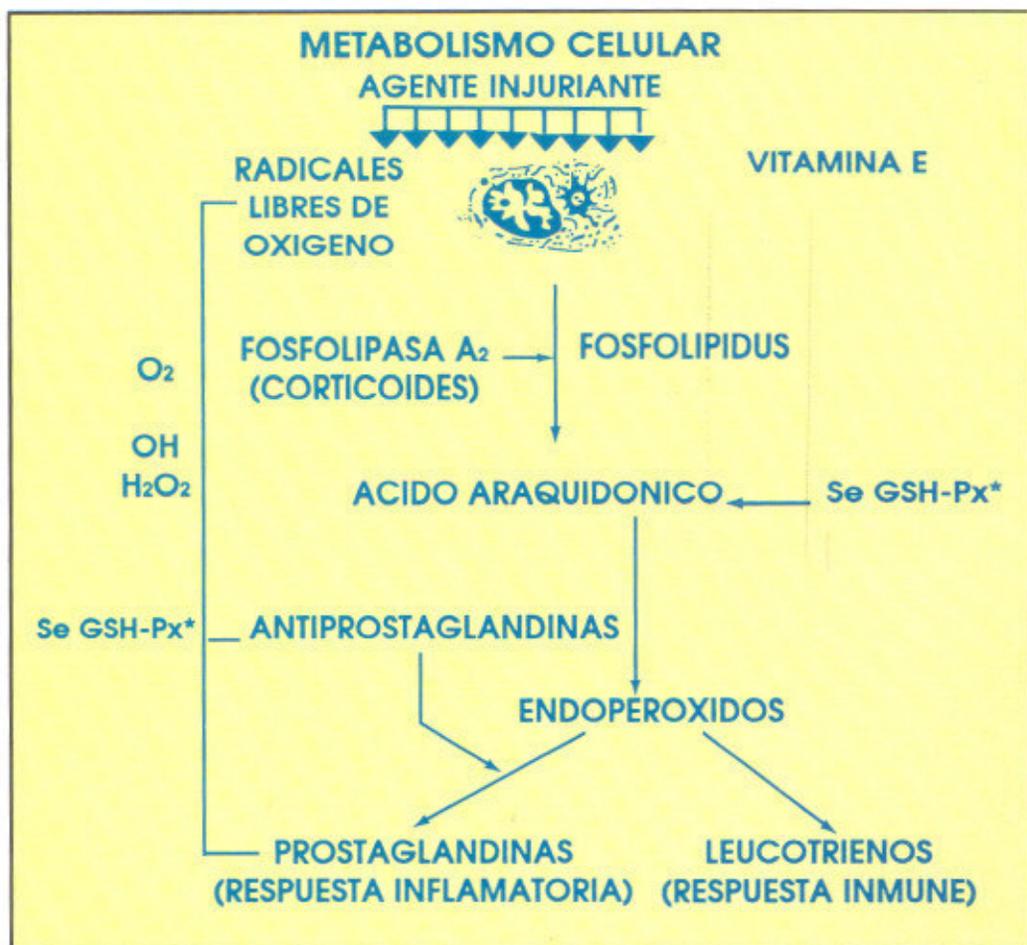
La inflamación es la reacción local de los tejidos vascularizados a un

agente irritante (7). La intensidad de la reacción es regida por la gravedad del agente injuriante y por la capacidad de reacción del huésped.

Cuando se trata la condición inflamatoria no sólo es necesario tratar la causa primaria sino también es conveniente suavizar o suprimir el proceso inflamatorio.

La inflamación tiene una respuesta bifásica y se inicia con una liberación rápida de histamina de las células cebadas y basófilos y serotonina de

INFLAMACION Y ANTIINFLAMATORIOS



Flower, 1978

* Glutation Peroxidasa: Enzima Selenio Dependiente.

CUADRO 1

las plaquetas, sustancias denominadas in mediadores de Weissman (19).

Esta primera etapa es histaminodependiente y se caracteriza por presentar los cuatro signos cardinales de la inflamación: calor, dolor, tumor y rubor. El calor y rubor locales resultan de la dilatación de la microcirculación en sitios adyacentes a la lesión. La tumefacción es producida por salida de proteínas plasmáticas y células sanguíneas hacia los tejidos perivasculares, y el dolor se produce por la acción simultánea de las prostaglandinas y demás mediadores bioquímicos y por aumento de la tensión tisular en el edema.

Esta primera etapa es de corta duración y durante la liberación de los in mediadores se activan los precursores plasmáticos de una segunda ola de mediadores: Los intermediadores de Weissman como son las prostaglandinas y quininas

y además, se activa el sistema del complemento. Dichos intermediadores y el complemento provocan una segunda fase de permeabilidad y exudación incrementada que se produce entre 15 y 30 minutos postagresión, y necesita varias horas para desarrollarse plenamente, perpetuándose por agresiones reiteradas o infecciones crónicas mal tratadas.

Es en este momento cuando la inflamación se hace tan evidente que produce pérdida de la función e interferencia al riego sanguíneo en el sitio afectado y en zonas aledañas,

razón por la cual se debe entrar a controlar, pues de un mecanismo inespecífico de defensa se convierte en una respuesta perjudicial para el huésped.

El dolor, la fiebre y el shock acompañan la mayoría de las veces los procesos inflamatorios, ya que los mediadores bioquímicos de la inflamación son también causantes de estos tres procesos patológicos.

El dolor se produce por la acción de las prostaglandinas y quininas sobre el sistema nervioso central, que al actuar sobre las terminaciones nerviosas alteran la percepción del dolor y disminuyen el umbral del dolor, es así como los estímulos que normalmente no son dolorosos, son percibidos como tales.

La inflamación es un mecanismo de defensa inespecífico y a pesar de su naturaleza protectora los cambios tisulares que derivan de ella pueden ser excesivos y causar daño.

La fiebre se inicia cuando un agente patógeno penetra en el organismo, rápidamente es enfrentado por un mecanismo de defensa

iniciado por neutrófilos, macrófagos y linfocitos que liberan en su actividad una serie de sustancias llamadas pirógenos endógenos que por vía sanguínea llegan al hipotálamo y en los centros del frío y del calor localizados en el área preóptica, inducen la formación de prostaglandinas en forma local, las cuales actúan produciendo fiebre.

Por último, el shock, complicación frecuente y terminal de muchos procesos infecciosos, puede ser el epílogo de nuestros esfuerzos terapéuticos

que al no ser enfrentados rápida y eficazmente, fácilmente termina en la muerte del paciente.

El shock es un proceso agudo con caída brusca de la presión arterial con vasodilatación periférica causada por la acción sinérgica de las prostaglandinas, quininas, histamina, serotonina y sustancia P, sobre el sistema cardiovascular.

Las prostaglandinas más frecuentes involucradas en el shock son la prostaciclina o PGI_2 , que presenta una potente actividad vasodilatadora a nivel periférico y también es un antiagregante plaquetario.

RADICALES LIBRES E INFLAMACION

Recientes investigaciones han precisado más los mecanismos de la infla-

mación y es así como unas sustancias producidas en el metabolismo aeróbico y que son derivados del oxígeno: Los radicales libres han sido más cuidadosamente evaluados.

Estos radicales libres como el anión superóxido O_2^\ominus , el peróxido de hidrógeno H_2O_2 y el radical hidróxilo OH^\ominus , complican el cuadro inflamatorio pues al ser sustancias con alta actividad oxidante actúan como agentes injuriantes de membrana celular, originando la producción de prostaglandinas.

INFLAMACION Y PRODUCCION

La inflamación produce extravasación de fluidos a los tejidos, migración celular y los factores que las células fagocíticas liberan en su afán por neutralizar la causa de la inflamación,



pero que al producirse en exceso además de eliminar el agente causal, atacan los tejidos afectando así su papel productivo.

Este daño que pueden sufrir los tejidos o el reemplazo del tejido dañado por tejido cicatrizacional, produce a largo plazo un impacto sobre la producción, que depende del tipo de tejido y de la extensión de la lesión.

A pesar de que no existen demasiados estudios que correlacionen los procesos inflamatorios y las pérdidas de producción, siempre se ha sabido que de alguna u otra forma tienen impacto real sobre los procesos productivos.

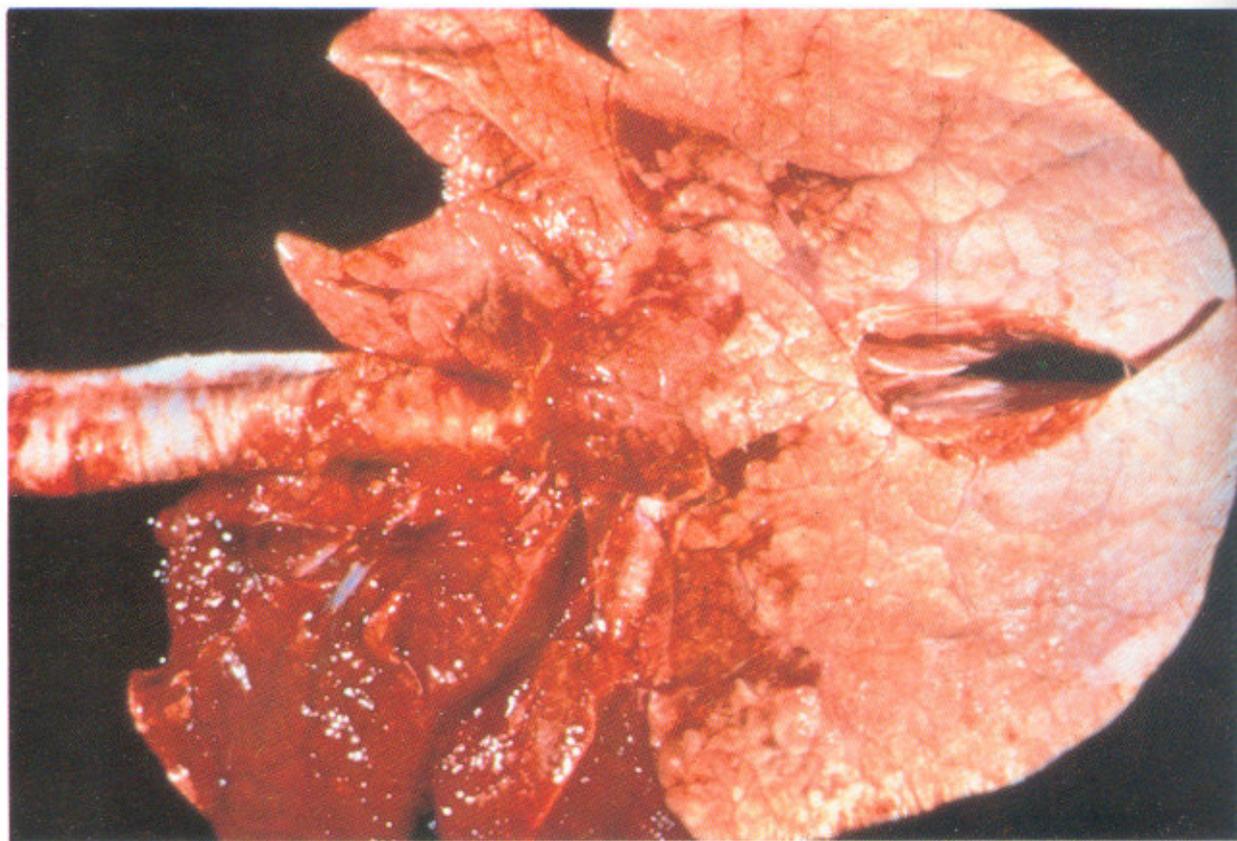
Las inflamaciones pueden ser localizadas a un órgano específico, v.gr. metritis, mastitis o afectar todo un aparato o sistema v.gr bronconeumonías;

o por último involucrar todo el organismo v.gr. septicemias.

Las pérdidas productivas no dependen muchas veces de la extensión en cuanto a órganos afectados, sino de la importancia productiva que tenga dicho órgano por pequeño que sea.

APARATO RESPIRATORIO: NEUMONIAS

Un proceso productivo eficiente depende de la provisión suficiente y oportuna de oxígeno, ya que todos los procesos metabólicos del organismo en animales aerobios se realizan en su presencia, y de su uso adecuado para oxidar o reducir dependen todos los procesos vitales o productivos. Razón por la cual el pulmón puerta de entrada de tan vital elemento,



exige por parte nuestra mayor atención de cualquier alteración patológica, pues cualquier descuido va a producir lesiones irreversibles que producen una menor oxigenación de los tejidos, alterando los procesos celulares de óxido-reducción, y por tanto, una menor conversión de alimentos.

Frecuentemente los animales jóvenes sufren afecciones neumónicas a las que no les damos gran importancia porque se desconocen los potenciales daños que esto conlleva como son la consolidación de los focos neumónicos, en donde el tejido pulmonar con capacidad respiratoria es reemplazado por tejido fibroso con cicatrización.

En animales con neumonías estas lesiones fibróticas son bastante frecuentes sobre todo en Bovinos, Equinos y Porcinos; y son debidas a lesiones extensas y en varios lóbulos, o a tratamientos cortos e incompletos, antibióticos medianamente activos, do-

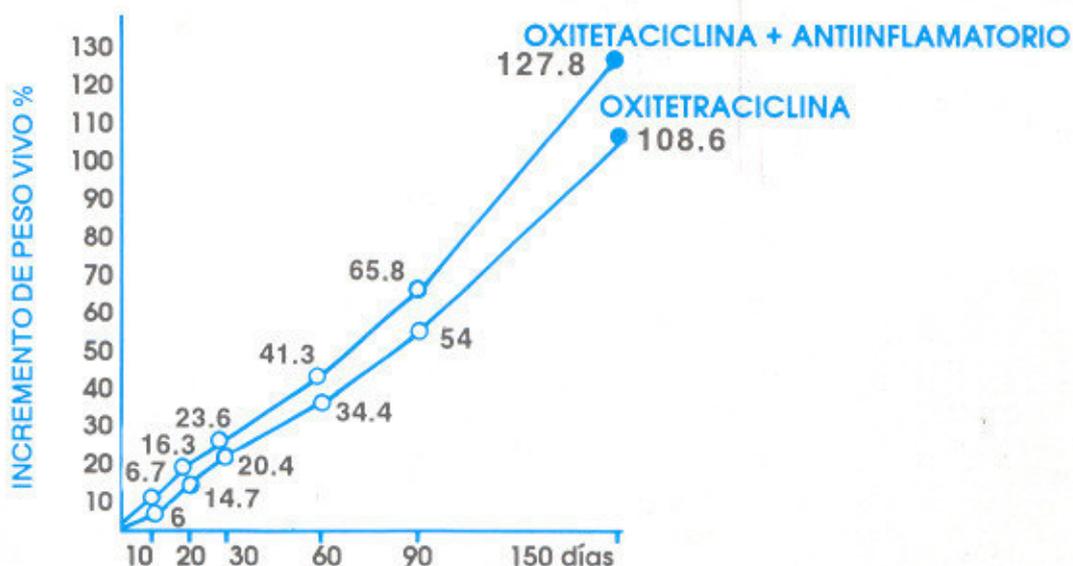
sis y frecuencia de antibióticos inadecuada o a que el antibiótico no pueda difundir bien a causa del éxtasis sanguíneo en el área congestionada.

En un estudio llevado a cabo en la Universidad de Glasgow se evaluó el impacto de la inflamación sobre la producción, medida como ganancia de peso en terneros postneumonía.

Se utilizaron 97 terneros entre 4-7 meses de la raza Charolaise. Se trataron 48 con Oxitetraciclina sola y 49 con Oxitetraciclina más un antiinflamatorio no esterooidal (Flunixin), midiéndose los parámetros clínicos de tos, hiperpnea y temperatura rectal los días 1, 2, 3, 10 y 20. Así mismo, los terneros fueron pesados los días 1, 10, 20, 30, 40, 60, 90 y 150.

Los resultados clínicos mostraron una mejoría más rápida y persistente, y una menor recaída (relación 3 a 1) en el grupo de la Oxitetraciclina más el antiinflamatorio. (Cuadro 2).

GANANCIA DE PESO EN TERNEROS POSTNEUMONIA TRATADOS CON O SIN ANTIINFLAMATORIO



Incremento de peso a los 150 días de dos lotes

CUADRO 2

ANDERSON, 1987.

Los resultados de ganancia de peso mostraron en promedio una ganancia de 19.2 kilogramos de peso vivo en los animales del grupo tratado con Oxitetraciclina más el antiinflamatorio, que los del grupo con Oxitetraciclina sola.

Un tratamiento incompleto de la Neumonía no sólo va a afectar al animal en un corto plazo, sino que los daños irreversibles lo van a afectar en toda su vida productiva, convirtiéndose en un animal con baja capacidad de conversión de alimentos, siendo llamados en otros países "Mutilados Respiratorios".

Lo anterior nos permite entrar a reevaluar aquella escuela que tiende a tratar todo proceso febril e infeccioso, solamente con antibióticos, pues es un riesgo desde el punto de vista clínico y un costo desde el punto de vista económico, creer que el proceso inflamatorio no tiene serias repercusiones en el futuro sanitario y productivo de un animal.

FIEBRE AFTOSA

La fiebre aftosa es una típica enfermedad inflamatoria acompañada de fiebre intensa (40-41°C), con aparición de vesículas y ampollas en mucosa bucal, encías y lengua que se rom-

pen a las 24 horas dejando una superficie cruenta y dolorosa. Los animales al sentir hambre tienden a ir a comer pero el dolor y la inflamación de la boca y áreas aledañas le impiden deglutir en el caso de que logren tomar algún alimento.

También las lesiones aparecen en el espacio interdigital y la corona y en los pezones que complican el cuadro clínico al infectarse.

Para evaluar el impacto real del proceso inflamatorio en esta virosis, se realizó un estudio en Brasil, llevado a cabo por el personal científico del Departamento de Investigación de la Secretaría de Agricultura del Estado de Rio Grande Do Sul, I.P.V.D.F. en 1985. Se utilizaron 25 Bovinos y se dividieron en 5 grupos de tratamiento de 5 animales cada uno. Los 4 primeros grupos se trataron con 1, 2, 3 y 4 dosis de antiinflamatorio no esterooidal, respectivamente; y el grupo 5 se dejó de control. Se tomaron pesos el día 0 (día de inoculación) y el día 17 (terminación del estudio).

Además del peso se evaluaron parámetros sanguíneos.

Los resultados pueden observarse en el Cuadro 3.

GANANCIA DE PESO EN ANIMALES CON FIEBRE AFTOSA TRATADOS CON O SIN ANTIINFLAMATORIO

GRUPO NO.	PESO INICIAL	PESO FINAL	GANANCIA DE PESO
1	186.8	196.0	9.2
2	185.0	186.4	1.4
3	196.6	200.8	4.2
4	188.0	189.6	1.6
5 (control)	186.0	179.0	-7.0

Lima, IPVDF, Brasil, 1983.

CUADRO 3

Los resultados muestran que cualquiera de los 4 grupos tratados tuvieron una mayor ganancia de peso que se evidencia en el hecho de que los animales al recibir el tratamiento antiinflamatorio que, a su vez, también es analgésico y antipirético, consumían agua y alimento más rápido. Por lo tanto, había mayor recuperación y entraban a producir antes.

Los autores del estudio comentan que durante el experimento todos los animales buscaban alimento pero sólo los tratados con antiinflamatorio conseguían deglutirlo, probablemente por su acción antiinflamatoria a nivel de faringe y laringe y por su acción analgésica.

Por otro lado, los autores dicen que en las condiciones adoptadas para

el estudio y en la especie animal tratada, los datos de seroneutralización sugieren que el antiinflamatorio usado (Flunixin) no alteró la respuesta inmune humoral, ni alteró el cuadro hemático.

DEFICIENCIAS NUTRICIONALES

En los últimos años se ha enfatizado mucho sobre ciertos elementos minerales conocidos como microelementos u oligoelementos, y su papel como constituyentes esenciales de ciertas enzimas conocidas como metaloenzimas.

El Selenio es constituyente de un sistema enzimático: la Glutathion Peroxidasa, cuya actividad más importante es inactivar el peróxido de hidrógeno, uno de los



radicales libres más importantes y cuyo bloqueo produce un efecto antiinflamatorio, cuando se da como tratamiento coadyuvante el Selenio.

En una serie de experimentos realizados en Brasil, se evaluó la influencia del uso del Selenio y la Vitamina E, sobre ganancia de peso en terneros,

trabajo realizado en la Universidad Federal de Santa María en Rio Grande Do Sul en 1985.

Se utilizaron 26 animales divididos en dos grupos, un grupo se trató con Vitamina E y Selenio y el otro se dejó control. Los resultados que se obtuvieron fueron:

INFLUENCIA DE LA VITAMINA E Y EL SELENIO SOBRE GANANCIA DE PESO

GRUPO	NO. ANIMALES	TRATAMIENTO	GANANCIA DE PESO TOTAL KG \bar{x}	DIA 187 DIARIA KG \bar{x}
I	14	VIT E + SE	174.7	0.934
II	12	CONTROL	115.7	0.618

CUADRO 4

La menor ganancia de peso del grupo Control se debe al efecto de los radicales libres que produce en el organismo un efecto sistemático de alteración de la función celular por su actividad oxidante, lo cual equivale a hablar de una inflamación sistémica subclínica.

APARATO LOCOMOTOR

Uno de los pocos procesos inflamatorios en Bovinos que causan pérdidas de producción específicamente por el dolor, es la Pododermatitis, ya que el animal al estar afectado se resiste a mover.

La producción láctea baja drásticamente hasta un 10%, el animal interrumpe su ciclo sexual quedando fácilmente en ovarios estáticos y la pérdida de peso puede ser tan grave que en pocos días el animal pierde mucho peso.

En Colombia no se han realizado estudios sobre las pérdidas que la Pododermatitis causa sobre la pro-

ducción. En otros países han encontrado cuantiosas pérdidas a nivel productivo, ya que de 3.000.000 de vacas que son eliminadas anualmente, el 4% o sea 120.000, lo son por causa de la Pododermatitis y las pérdidas en leche son aproximadamente de US\$120.00 por vaca y lactancia (Lees, Gran Bretaña, 1988)

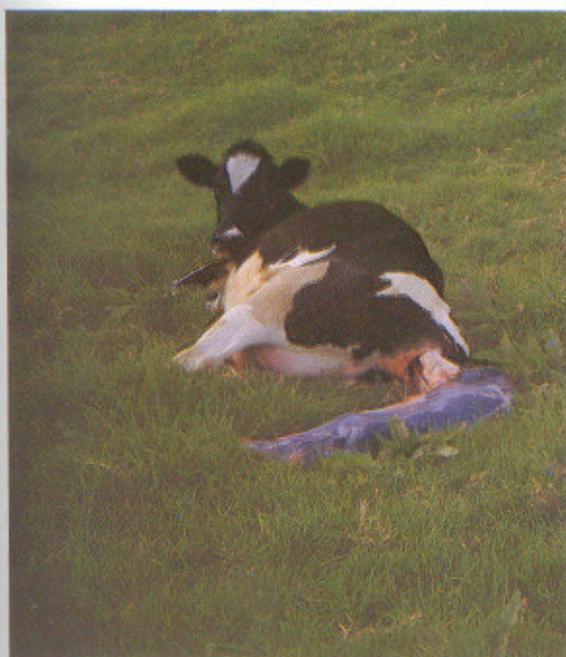
APARATO DIGESTIVO



Las Enteritis cursan con diarreas de diversa gravedad, pero en líneas generales las pérdidas están dadas por deshidratación, desbalances del metabolismo ácido-básico con tendencia a la acidosis metabólica y, por último, la parálisis del intestino genera la multiplicación de ciertos gérmenes grampositivos y la absorción de toxinas que generan shock. En estos casos las pérdidas son muy cuantiosas por el desbalance metabólico generado tanto en el período de la enfermedad como en la recuperación.

APARATO REPRODUCTIVO

Metritis: Cuando es el útero el afectado o lo es cualquier porción del tracto reproductivo, las pérdidas son producidas por la infertilidad, o sea la incapacidad momentánea y reversible de reproducirse. Si la causa de la inflamación persiste y se vuelve crónica, las pérdidas son mayores pues el animal pasa de infértil a estéril, en donde el proceso ya es irreversible.



Mastitis: En el caso de infecciones de la ubre se encuentra un gran aumento en el CCS (Conteo de Células Somáticas) que son células de descamación, Macrófagos y Neutrófilos que cuando no se hacen tratamientos adecuados y a tiempo pueden producir daños irreversibles sobre el tejido productor de leche.

Cuando se tratan Mastitis clínicas agudas con antibiótico y antiinflamatorio, el conteo de células somáticas baja de un promedio de 8.800.000 a 750.000 en un solo día, mientras que cuando se trata solamente con antibióticos la caída del conteo de células es lento. (Cuadro 5).

Estas células somáticas producen la muerte de las bacterias mediante la actividad del Peróxido de Hidrógeno que además de producirse en la fagocitosis dentro del Neutrófilo, difunde al medio ambiente y produce daños del tejido productor de leche. Las pérdidas en Mastitis Clínica son por deshecho total de la leche y daños irreversibles en glándula mamaria. (Cuadro 6).

El problema mayor que sufre la ubre es la Mastitis subclínica que, a pesar de no producir sintomatología evidente, se producen pérdidas por disminución de producción de leche y potencial agravamiento hasta la Mastitis Clínica.

Varios autores han correlacionado grados de Mastitis subclínica en Mastitis California Test con disminución de pérdida de producción y han encontrado que fluctúan entre 9-23% (Jansen, 1970); 2,8-4,5% (Philpot, 1978);

CONTEO DE CELULAS SOMATICAS (CCS) EN BOVINOS CON MASTITIS TRATADOS CON O SIN ANTIINFLAMATORIO + DIURETICO

GRUPO	CSS MASTITIS	CCS 1er. DIA	CCS 2o. DIA	CCS 3er. DIA	CCS 4o. DIA	CCS 8o. DIA
Antibiótico + AntiInflamatorio + Diurético 20 Cuartos	8.870.000	757.600	504.400	348.850	204.850	60.000
Antibiótico 13 cuartos	7.506.000	6.561.000	5.286.000	3.915.000	2.386.000	59.000
Control 18 cuartos	7.522.000	7.652.000	7.870.000	8.458.000	8.898.000	Se trataron al día 5o.

Tobón, E y Vásquez, A. Tesis de Grado, CUDCA, 1991

CUADRO 5

6-24% (Schalm, 1971), entre el grado más bajo y más alto de reactividad en el MCT.

Otro autor encontró pérdidas entre 0.42-2.3 kg de leche por cuarto y por día (Melgerring, 1978).

AGENTES ANTIINFLAMATORIOS

El tratamiento antiinflamatorio tiene como objetivo disminuir el riesgo de daños irreversibles que la inflamación produce cuando se permite que realice todo su proceso hasta llegar a la cicatrización. Por eso, es importante que a nivel clínico se evalúe la necesidad o no de usarlos de acuerdo con el órgano afectado y la gravedad del proceso inflamatorio.

Como agentes antiinflamatorios a nivel comercial encontramos:

Antiprostaglandinas:

Derivados Pirazolónicos:
Fenilbutazona y Dipirona

Acidos Aminocotínicos:
Flunixin Meglumina

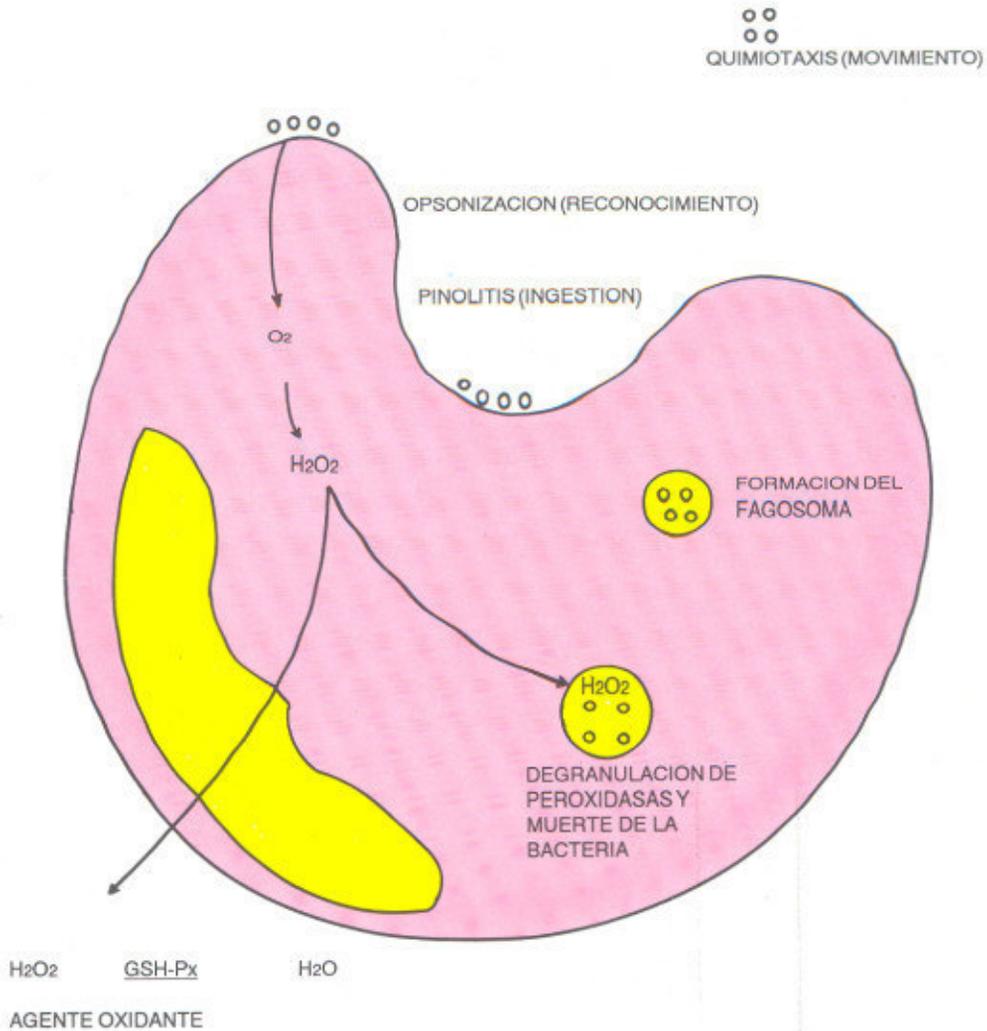
Estos fármacos actúan bloqueando la producción de prostaglandinas, la enzima sintetasa prostaglandínica y también actúan a nivel de receptores de prostaglandinas en los órganos efectores.

La Fenilbutazona tiene su mayor acción, bloqueando prostaglandinas que producen inflamación, mientras que la Dipirona contra prostaglandinas que producen dolor; y el Flunixin antiprostaglandina de más amplio espectro, bloquea prostaglandinas de inflamación y dolor.

Corticosteroides:

Los corticosteroides actúan como antiinflamatorios bloqueando la producción de prostaglandinas al inducir la producción de una proteína llamada macrocortina o lipomodulina, que actúa bloqueando la Fosfolipasa A₂.

FAGOCITOSIS Y RADICALES LIBRES (PEOXIDOS)



STITES, P.D. IN BASIC AND CLINICAL IMMUNOLOGY, 1980.

CUADRO 6

Los corticosteroides más potentes son la Dexametasona, Betametasona y Flumetasona.

Barredores de Radicales Libres:

La vitamina E y Selenio actúan inactivando el peróxido de hidrógeno, que se produce en los procesos inflamatorios.

DMSO actúan removiendo radicales hidróxilos.

Enzimas Proteolíticas:

Han ido cayendo poco a poco en desuso.

BIBLIOGRAFIA

1. ANDERSON, D.V., VARME, K.J. The Treatment of Pneumonia in Housed Calves: A field Study Using Oxite-tracycline Alone or in Combinations with Flunixin Meglumina. University of Glasgow, 1985.
2. ATROSHI, F. et. a.: Prostaglandins and Glutathione Peroxidase in Bovine Mastitis. Res. Vet. Sci. 40: 361-366, 1986.
3. BLACKWELL, G.J. et. al. : Macro cortin: A Polypeptide Causing the Antiphospholipase Effect of Glucocorticoids. Nature London 287:147-149, 1980.
4. CAÑIZALES, J.E. Eicosanoides en la inflamación. Fascículo No. 2 Parke Davis, 1985.
5. FERREIRA, S.H., NAKAMURA, M. The Hyperalgesic Effects of Prostacyclin and PGE₂. Prostaglandins, 16: 31-37, 1978.
6. FLETCHER, J.R. et. al. Tromboxane, Prostacyclin and Hemodynamic Events in Primate Endotoxin Shock. Advances in Shock Research, 5: 143-148, 1981.
7. GOODMAN y GILMAN. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Ed. Panamericana. Séptima Edición, 1986.
8. HALLIWELL, B. The Generation of Free Radicals Species. International Conference. New Developments in Free Radical Research. London, 1990.
9. HIGGINS, A.J. The Biology, Pathophysiology and Control of Eicosanoids in Inflammation. J. Vet. Pharmacol. Therap. 8: 1-18, 1985.
10. HIGGS, G.A. Arachidonic Acid Metabolism in Leukocytes. In Karnousky, ML, Bolis L., eds. Phagocytosis, Past and Future. Academic Press: New York 105-129, 1982.
11. KINDHAL, H. Prostaglandin Biosynthesis and Metabolism. J.A.V.M.A., Vol. 176. No. 10, 1173-1176, 1985.
12. LIMA, J.D. et. al. Final Report Concerning the Evaluation of Flunixin Meglumina in the Symptomatic Treatment of Foot and Mouth Disease. IPVDF, Brazil, 1983.

13. LOMBARDINO, J.G. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. New York: John Wiley & Sons, 364-365, 1985.
14. MCORD, J.M. Oxygen Derived Radicals: A Link Between Reperfusion Injury and Inflammation. Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol. 46: 2402-2406, 1987.
15. PRYOR, W.A. Annual Review of Physiology 48: 657-667, 1986.
16. SANTIAGO, C.M. Estudo da Influencia do Uso da Emulsao de Selenio-Tocoferol no Desenvolvimento Ponderal dos Bezerros de Raza de Corte no R.S., Brasil. A Hora Veterinaria - Año 5, No. 26, Julho, 1985.
17. TOBON, E.A. VASQUEZ, A. Combinación de un Diurético y un Corticoide como Coadyuvante en el Tratamiento de Mastitis. Tesis de Grado, CUDCA, 1991.
18. VANE, J.R. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. Natura (New Biol.), 1971.
19. WEISSMANN, G. The Cellular and Biochemical Bases of Pain. Consideration in Management of Acute Pain. Hospital Practique, 1: 17-21, 1977.
20. WILLIAMS, T.J., PECK, M.J. Role of Prostaglandin-Mediated Vasodilatation in Inflammation. Nature 270: 530-532, 1977.