

# PROSTAGLANDINAS Y EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS DROGAS ANTIINFLAMATORIAS

DWIGHT R. ROBINSON, M.D.\*  
Boston, Mass \*\*

La aspirina y un gran número de drogas antiinflamatorias no esteroideas actúan primariamente a través de la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas por inhibición de la enzima ciclooxigenasa.

Otros grupos derivados de los ácidos grasos (poliinsaturados) biológicamente activos incluyendo los leucotrienos, no son inhibidos generalmente por esta clase de drogas en los mismos rangos de concentración. La inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras, prostaglandinas E<sub>2</sub> y prostaciclina, también como los leucotrienos, pueden reducir su efecto inflamatorio en varios estados patológicos.

Además, la síntesis de las prostaglandinas también es inhibida por los glucocorticoides, aunque su mecanismo de acción puede involucrar otros efectos también. La prostaglandina E<sub>2</sub> estimula la reabsorción osteoclástica del hueso yuxta-articular; esta inhibición de los agentes antiinflamatorios no esteroideos, puede, sin embargo, retardar el proceso de erosión ósea en la artritis reumatoidea y en otros procesos inflamatorios.

La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas por esas drogas explica muchos de los mayores efectos tóxicos incluyendo gastritis, que es el más común efecto colateral; precipitación o agravación de la insuficiencia renal; retención hídrica, hiperkalemia, efecto antiplaquetario con fenómeno hemorrágico; y agravación del asma y la rinosinusitis. La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas puede, sin embargo explicar la mayoría de los efectos tanto terapéuticos como tóxicos de los agentes antiinflamatorios no esteroideos (A.I.N.E.). La inhibición de las vías de síntesis de otros mediadores importantes, tales como los leucotrienos están investigándose y ello puede aproximarlos al desarrollo de agentes terapéuticos nuevos.

La producción de reacciones inflamatorias parece requerir de la acción de varios mediadores, pero la clase de mediadores más directamente enlazados con la acción de las drogas antiinflamatorias son las prostaglandinas. Este grupo de moléculas biológicamente

\* Harvard Medical School – Massachusetts General Hospital

\*\* Traducido con permiso del Autor y la Casa Editora.

activo es conocido ahora son parte de una clase amplia de lípidos, los eicosanoides, que son derivados del carbono 20 de los ácidos grasos poliinsaturados e incluye a los recién descubiertos leucotrienos y otros productos Lipoxigenasa (1-3).

La actividad biológica de las prostaglandinas fue reconocida en 1930 por Von Euler y colaboradores, pero no fue sino 30 años después que quedó establecida su estructura básica por Bergstrom (4). La relación de las prostaglandinas y la inflamación fue consecutiva a lo descubierto por Vane y Colaboradores en 1971 de que la aspirina y los compuestos relacionados inhiben la síntesis de las prostaglandinas. Poco después, esos investigadores postularon que el efecto farmacológico más importante de las Drogas Antiinflamatorias No Esteroides (DAINE) podría ser explicado por la habilidad de esos compuestos de inhibir la síntesis de las prostaglandinas —una hipótesis que hasta hoy día es generalmente aceptada (4).

Seguidamente Samuelson y colegas clarificaron la biosíntesis de las prostaglandinas, a través de la identificación de un endoperóxido lábil intermedio (por ejemplo prostaglandina  $H_2$ ) (Fig. 1) y el Tromboxano  $A_2$  un producto plaquetario lábil. Un compuesto lábil adicional prostaciclina o prostaglandina  $I_2$  fue caracterizado por el grupo de Vane en 1976. Luego en 1979 el grupo de Samuelson describió una importante nueva clase de eicosanoides, los leucotrienos (Fig. 2), comenzando un capítulo nuevo en la investigación de los mediadores lípidos con creciente importancia potencial para la biología y la medicina. Fue tal la importancia del trabajo en esta área que significó el otorgamiento del premio Nobel en Biología y Medicina para Bergstrom, Samuelson y Vane.

### *Estructuras y Biosíntesis de Prostaglandinas y Leucotrienos*

Las más importantes prostaglandinas y leucotrienos son derivados del ácido araquidónico (Fig. 1 y 2), las cuales se almacenan en las membranas tisulares, primariamente como fosfolípidos. La síntesis de las prostaglandinas es iniciada por la división del ácido araquidónico de la membrana de los fosfolípidos a través de la acción de las fosfolipasas.

Después de la hidrólisis, el ácido araquidónico atraviesa por una compleja redistribución, incluyendo la unión o suma de dos moléculas de oxígeno, para formar los característicos anillos de cinco miembros de las prostaglandinas. El producto inicial, el endoperóxido prostaglandinas  $H_2$ , luego reacciona en una de las varias reacciones isomerasas para formar las prostaglandinas estables ( $E_2$ ,  $F_2$  — alfa y  $D_2$ ), la prostaglandina lábil  $I_2$  (Prostaciclina), o su compuesto conexo el tromboxano  $A_2$  (El cual contiene una sexta porción más que los anillos de cinco miembros). Las diferencias estructurales de esos productos finales, puede estar acompañada de profundas diferencias en la función, como será discutido. Las consecuencias funcionales de la síntesis de las prostaglandinas, es en parte, determinado por isomerasas específicas presentes en los tejidos, por lo tanto esto determina cuales compuestos eventualmente serán formados de productos ciclooxigenasa, prostaglandina  $H_2$  (2,3).

FIGURA 1

ESTRUCTURA Y BIOSINTESIS DE PROSTAGLANDINAS Y TROMBOXANO A<sub>2</sub>,  
 PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> Y PGF<sub>2</sub>  
 PROSTAGLANDINAS D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub> Y H<sub>2</sub>

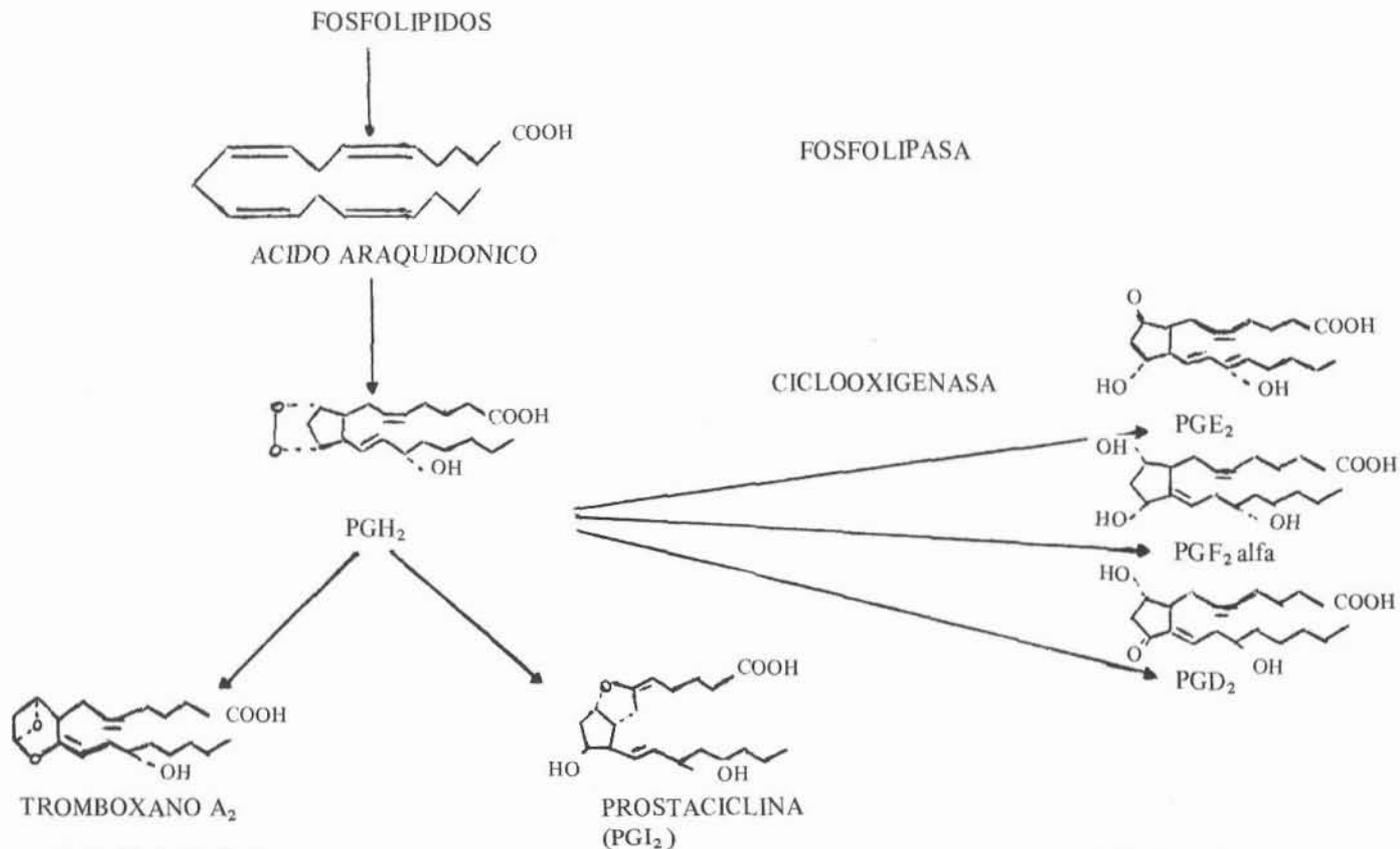
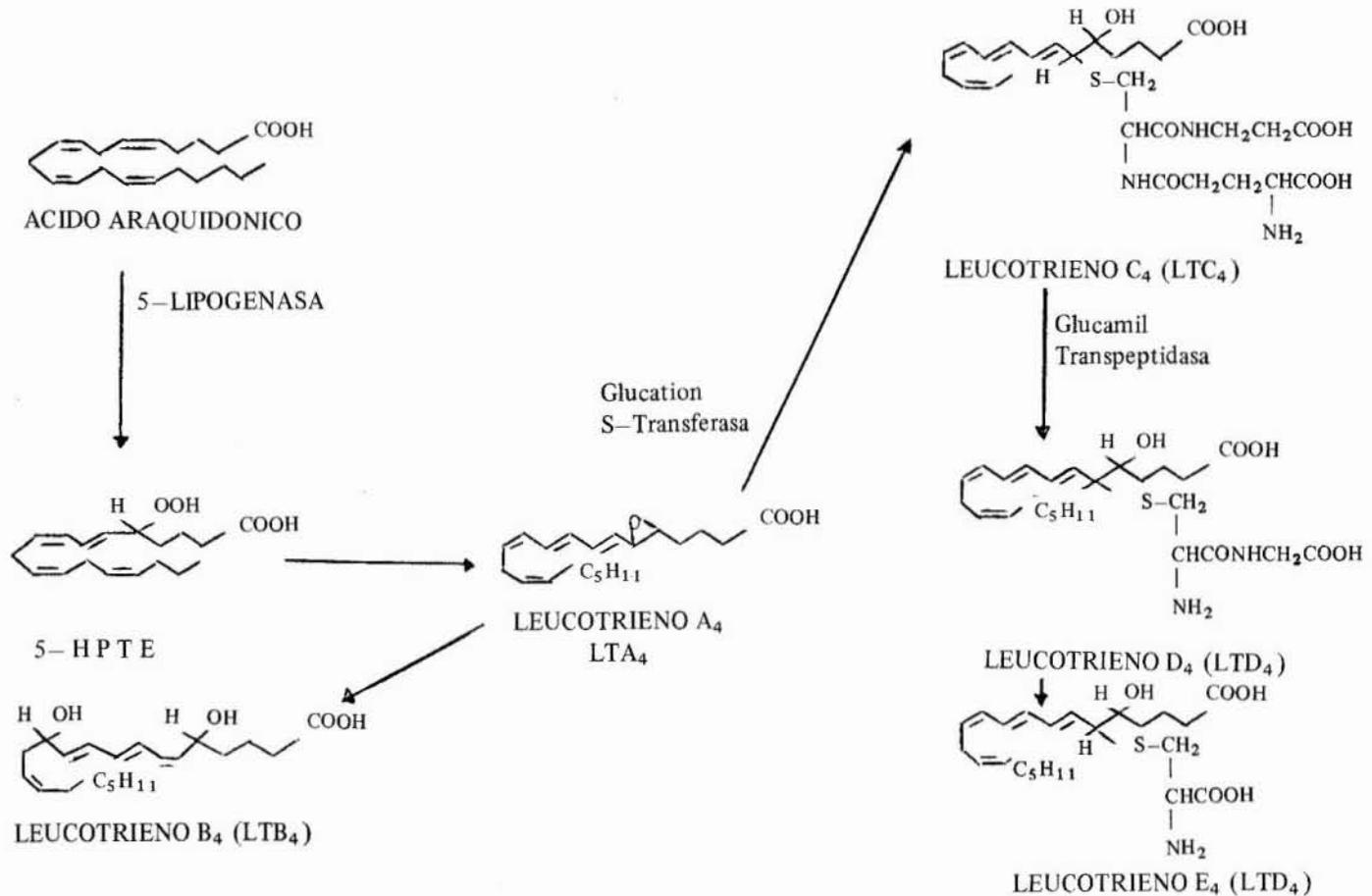


FIGURA 2

ESTRUCTURA Y BIOSINTESIS DE LEUCOTRIENOS, 5HPTE-ACIDO 5-HIDROPEROXIEICOSA TETRAENOICO.



La segunda clase importante de eicosanoides —los leucotrienos (Fig. 2)— tienen alguna semejanza a las prostaglandinas en que ellos son productos de reacciones de oxígeno molecular y ácido araquidónico. Sin embargo, ellos carecen de las estructuras de anillos de cinco o seis miembros tal y como se ven en las prostaglandinas y tromboxanos, respectivamente. Algunos de los leucotrienos (C, D y E) son derivados de la unión de glutatión a leucotrieno A<sub>4</sub> con subsecuente separación por pasos de aminoácidos de la mitad de glutatión para formar leucotrieno D<sub>4</sub> y leucotrieno E<sub>2</sub> (5).

Ambas, prostaglandinas y leucotrienos son sintetizados cuando ellos son necesarios en los tejidos. No se almacenan en cantidades apreciables en células o tejidos. Se secretan poco después en la biosíntesis y actúan sobre las células cercanas a las células de origen. Con respecto a esto las prostaglandinas y los leucotrienos algunas veces han sido denominados autocoides, difiriendo de las hormonas circulantes.

Ambas, prostaglandinas y leucotrienos son lábiles en los tejidos y son rápidamente degradados por vías enzimáticas y no enzimáticas hacia productos inactivos.

#### **Funciones de las Prostaglandinas y los Leucotrienos relacionados con inflamación**

Las prostaglandinas y leucotrienos tienen una amplia variedad de efectos e involucran varios sistemas orgánicos (Tabla 1). Muchos, pero no todos, de esos efectos implica aumento de ambas, de la constricción o del relajamiento del músculo liso. La prostaglandina E<sub>2</sub> y la prostaciclina promueven reacciones inflamatorias por su actividad como vasodilatadores (6). En suma ellos actúan sinérgicamente con otros mediadores, histamina, C5a y leucotrienos B<sub>4</sub> promoviendo el aumento de la permeabilidad vascular (7). El grupo sulfidopeptido de los leucotrienos —C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> y E<sub>4</sub>— explica la actividad de la sustancia de reacción de la anafiláxis y son potentes mediadores para aumentar la permeabilidad vascular. Estos leucotrienos en contraste con las prostaglandinas E<sub>2</sub> y prostaciclina son potentes vasoconstrictores y bronco-constrictores (5). Finalmente el leucotrieno B<sub>4</sub> actúa como un extremadamente potente agente quimiotáctico hacia los neutrófilos y los eosinófilos, y promueve la adherencia de leucocitos al endotelio; por lo tanto esto induce que los leucocitos migren a los sitios extravasculares de la inflamación (5).

#### **MECANISMO DE ACCION DE LAS D.A.I.N.E.**

El trabajo de Vane y colegas cerca de los años 1970 aportó la hipótesis de que tanto los mayores efectos terapéuticos como los tóxicos de las D.A.I.N.E. pueden ser explicados por su habilidad para inhibir la síntesis de las prostaglandinas (6). Las drogas de esta clase comúnmente disponibles para uso clínico en los Estados Unidos son listados en la tabla II.

TABLA No.1

**FUNCIONES DE PRODUCTOS DE  
ACIDO ARAQUIDONICO EN INFLAMACION**

---

PROSTAGLANDINAS

---

PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>

Vasodilatación

Sinergismo con histamina, prostaglandinas, C<sub>5</sub>a\*, LTB<sub>4</sub> produciendo vasopermeabilidad

Estimación de reabsorción de hueso (PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>).

---

LEUCOTRIENOS

---

LTB<sub>4</sub>

Quimiotáctico para neutrofilos y eosinofilos, promueve adherencia del leucocito al endotelio.

Produce sinergismo de vasodilatación con PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>, LCD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>.

VASOCONSTRICCIÓN

BRONCOCONSTRICCIÓN

Produce ronchas y enrojecimiento (Incrementa la permeabilidad vascular)

---

\*C<sub>5</sub>a = 11.000 dalton, fragmento glicopeptido en el quinto componente del complemento.

TABLA No.II

## DROGAS ANTIINFLAMATORIAS NO ESTEROIDALES

NOMBRE GENERICO	MARCA REGISTRADA
Aspirina	
Otros Salicilatos	
Fenilbutazona	Butazolidina
Oxifenbutazona	Tanderil
Indometacina	Indocin
Ibuprofen	Motrin, Brufen
Acido Mefenámico	Ponstel
Naproxen	Naprosyn
Fenoprofen	Nalfon
Tolmetin	Tolectin
Sulindac	Clinoril
Meclofenamato	Meclomen
Piroxican	Feldene
Difunisal	Dolobid

Estas drogas inhiben la síntesis de las prostaglandinas actuando sobre la enzima ciclooxigenasa (Fig. 3), sin embargo la síntesis de todas las prostaglandinas es inhibida no selectivamente. Presumiblemente los efectos antiinflamatorios de esas drogas están relacionados con la inhibición de la síntesis de prostaglandina  $F_2$  y prostaciclina (8). Aunque limitados datos experimentales son disponibles, las D.A.I.N.E. no tienen mayores efectos conocidos sobre las vías del leucotrieno.

Los corticosteroides, las drogas antiinflamatorias más potentes conocidos, son también potentes inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas (8). Los mecanismos de otras drogas antiinflamatorias tales como las sales de oro, penicilamina y los antimaláricos son desconocidos hasta ahora, pero ellos claramente difieren de las D.A.I.N.E. y parece que no tienen un efecto importante sobre la síntesis de las prostaglandinas. La evidencia indica que los glucocorticoides, en contraste con las D.A.I.N.E., inhiben la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos por inhibición de las fosfolipasas (9). Ha sido reportado que los glucocorticoides estimulan la síntesis de una proteína inhibidora de fosfolipasa llamada macrocortin o lipomodulin (10, 11). En un estudio se sugirió que el inhibidor de la fosfolipasa es inactivada por una antilipomodulina presente en el suero de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (12). Teniendo en cuenta el mecanismo detallado, es claro que la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas por los glucocorticoides ocurre en muchos tipos de células, y este efecto puede contribuir a los efectos antiinflamatorios de estos agentes. La inhibición de la actividad de la fosfoli-

FIGURA 3

Drogas antiinflamatorias no esteroideas inhiben la síntesis de enzimas ciclogenasa, pero estas drogas no inhiben lipogenasas.  
HETES = Acidos Hidroxieicosatetraenoico

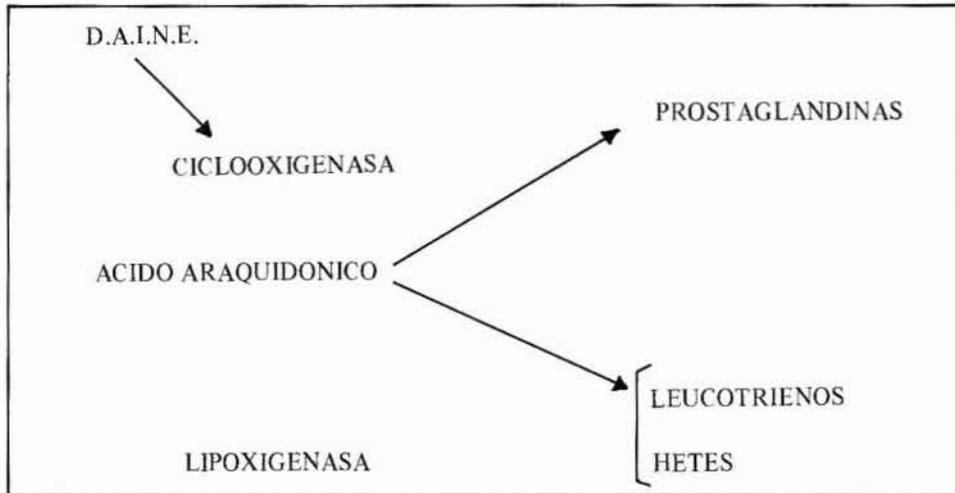
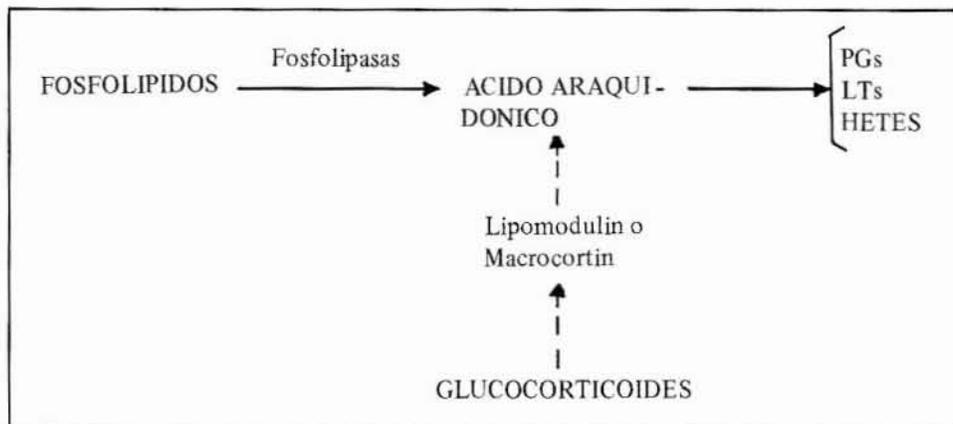


FIGURA 4

Glucocorticoides inhiben la liberación de ácido araquidónico por incremento de los niveles de una proteína inhibidora de fosfolipasa, llamada macrocortín o lipomodulín.  
PGs = Prostaglandinas, LTs = Leucotrienos, HETES = Acido hidroxieicosatetraenoico.



pasa implica que la síntesis de leucotrieno podría también ser inhibida por los glucocorticoides, aunque estudios de este efecto aún no han sido reportados en la literatura. En todo caso, es probable que la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas es responsable solo parcialmente de los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides.

#### **EFFECTOS COLATERALES O TOXICOS DE LAS D.A.I.N.E.**

No obstante que las D.A.I.N.E. son algunas de las drogas de mayor uso en medicina y generalmente bien toleradas, los efectos tóxicos son comunes y pueden ser muy serios. Algunos de esos efectos están relacionados con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, es decir, la propiedad antiinflamatoria de las D.A.I.N.E. El conocimiento del potencial tóxico de estas drogas y un alto grado de vigilancia contribuirá a la seguridad y efectividad de las D.A.I.N.E. en la práctica clínica.

#### **EFFECTOS GASTROINTESTINALES**

El problema más común de algunos de los efectos secundarios son aquellos del tracto gastrointestinal superior. Estas drogas pueden causar gastritis erosiva, úlcera péptica y sangrado gastrointestinal. Puesto que la prostaglandina  $E_2$  suprime la secreción de ácido gástrico y ayuda a mantener la barrera de la mucosa gástrica, la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas puede explicar muchos de los síntomas gastrointestinales superiores causados por estas drogas (13). Además, la tendencia hacia la constipación producida por las D.A.I.N.E. puede estar relacionada con la modificación en la motilidad intestinal por la inhibición de las prostaglandinas (13).

Algunos de los efectos gastrointestinales colaterales de las D.A.I.N.E. probablemente están relacionados con efectos locales sobre la mucosa gástrica. Esos efectos gástricos inducidos localmente deberían ser menos severos cuando se utilizan agentes que son ingeridos como una pro-droga biológicamente inactiva (por ejemplo: Sulindac, Fenbufen). Esas drogas son convertidas a formas activas por el metabolismo después de su absorción de el T.G.I.. Aunque es también posible que la ciclooxigenasa gástrica pueda ser inhibida por las formas activas de esas drogas en la circulación, induciendo los síntomas gastrointestinales, las drogas antiinflamatorias no esteroideas diseñadas para ser convertidas a formas activas después de absorción en el tracto gastrointestinal, pueden proveer un mecanismo para reducir los efectos colaterales gastrointestinales.

#### **EFFECTOS ANTIPLAQUETARIOS**

Las D.A.I.N.E. debilitan la agregación plaquetaria inducida por la síntesis de tromboxano  $A_2$  por medio de la inhibición de la ciclooxigenasa plaquetaria. (Fig. 1). En particular, este proceso metabólico es exquisitamente sensible a la aspirina; ha sido estimado que con menos de 80 mg./día de aspirina se inactiva completamente la actividad de la ciclooxigenasa plaquetaria y la síntesis del tromboxano  $A_2$  (14, 15), sin

embargo, el tromboxano  $A_2$  es solamente uno de los varios agentes que inducen la agregación plaquetaria, el defecto sobre el sangrado producido por la aspirina generalmente es moderado, aunque este puede ser más severo bajo algunas circunstancias (descrito aquí mismo).

Concebiblemente, altas dosis de aspirina, y probablemente de otras D.A.I.N.E. podrían inhibir la producción de prostaciclina para las células del músculo liso, vascular y endotelial tanto como la producción de tromboxano  $A_2$  plaquetario. Puesto que los efectos de la prostaciclina (inhibición de la agregación plaquetaria y promoción de vasodilatación) se oponen a los del tromboxano  $A_2$ , a grandes dosis los efectos antitrombóticos de esos agentes pueden desaparecer. Así, dosis extremadamente pequeñas de aspirina pueden actualmente producir mayores efectos antihemostáticos que dosis grandes. La validez de estos conceptos están sujetos a ensayos clínicos futuros.

Está claro que la aspirina, en particular, y otras D.A.I.N.E. participan de los efectos antiplaquetarios. Aunque esos efectos producen solo una moderada diátesis hemorrágica en pacientes hematológicamente normales, en pacientes con defectos de la coagulación causado tanto por la administración de anticoagulantes, tal como las drogas cumarínicas, o por deficiencias de factores hereditarios, las consecuencias de sangrado puede ser graves. Por lo tanto, las D.A.I.N.E. deben ser manejadas con extremo cuidado en estos casos.

## EFFECTOS RENALES

En personas hemodinámicamente normales, las prostaglandinas no parecen tener importancia en la fisiología renal. La inhibición de las síntesis de prostaglandinas tiene pocas consecuencias para la función renal en personas hemodinámicamente normales. Por otro lado, bajo situaciones de stress circulatorio tales como insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y otros, las prostaglandinas vasodilatadoras,  $E_2$  y prostaciclina, son importantes para mantener el flujo sanguíneo renal. En estos casos, la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas puede llevar a la precipitación o exacerbación de insuficiencia renal, algunas veces a grado severo. Este efecto de las D.A.I.N.E. es usualmente reversible si se detecta a tiempo (16).

La prostaglandina  $E_2$  además es natriurética y la inhibición de su síntesis en riñón por las D.A.I.N.E. probablemente explica la retención hídrica vista con esos agentes. La hiperkalemia inducida por las D.A.I.N.E. no ha sido ampliamente reconocida pero puede desarrollarse particularmente bajo condiciones de stress circulatorio o en pacientes recibiendo diuréticos. Esta complicación puede ser potencialmente amenazante para la vida y merece monitoreo cuidadoso en pacientes susceptibles (16).

## EFFECTOS RESPIRATORIOS

Los pacientes con rinosinusitis, pólipos nasales y asma, pueden tener severas exa-

cerbaciones relacionadas con la ingesta de aspirina y otras D.A.I.N.E., aunque este mecanismo no está probado, se ha sugerido que la inhibición de la ciclooxigenasa en estos pacientes puede reducir las prostaglandinas broncodilatadoras mientras deja sin afectar la síntesis de leucotrienos. La actividad anafiláctica de los leucotrienos puede precipitar el broncoespasmo. Pacientes exhibiendo esta reacción a drogas antiinflamatorias no esteroideas generalmente tienen similares reacciones adversas hacia todos los inhibidores de ciclooxigenasa (17, 18).

#### EFFECTOS OBSTETRICOS

El uso de inhibidores de ciclooxigenasa debería ser evitado en el embarazo avanzado, por varias razones. La inhibición de los efectos contráctiles uterinos de las prostaglandinas puede tardar el parto, y el efecto antiplaquetario de las drogas antiinflamatorias no esteroideas, especialmente la aspirina, incrementa los sangrados postparto y neonatal. Hay evidencia además de que las drogas antiinflamatorias no esteroideas pueden promover el cierre prematuro de el ductus arterioso y empeorar la circulación fetal. Por otro lado, la inhibición de prostaglandinas vasodilatadoras por drogas antiinflamatorias no esteroideas ha conducido a su uso en recién nacidos para promover cierre patente de ductus arterioso. Alternativamente, la administración de prostaglandinas ha sido recomendada para el mantenimiento de un ductus patente en malformaciones congénitas cardíacas complejas, hasta que la cirugía correctiva pueda ser llevada a cabo. Finalmente, en las drogas antiinflamatorias no esteroideas son de elección frecuentemente en el tratamiento de la dismenorrea (19).

#### OTROS EFECTOS COLATERALES

Hay una variedad de efectos colaterales de las drogas antiinflamatorias no esteroideas que no han sido suficientemente relacionados con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, aunque este mecanismo no ha sido definitivamente excluído. Muchos de estos efectos están relacionados con el sistema nervioso central (Tabla III). La

TABLA No.III

**TOXICIDAD DE INHIBIDORES DE CICLOOXIGENASA  
PRESUMIBLEMENTE NO RELACIONADOS A INHIBICION DE  
PROSTAGLANDINAS**

---

Hepatotoxicidad  
Ambliopia tóxica  
Efectos en sistema nervioso central  
Dolor de cabeza, vértigo, tinnitus, sordera, somnolencia  
Confusión, nerviosismo, sudoración aumentada, meningitis aséptica.

---

Hepatotoxicidad ha sido vista más frecuentemente con aspirina, especialmente en asociación con artritis reumatoide juvenil inicial y lupus eritematoso sistémico. Esto es usualmente asociado con cambios histológicos leves y es rápidamente reversible siguiendo la suspensión de la droga (20). Reacciones hepáticas severas han sido reportadas, sin embargo, con muchas drogas antiinflamatorias no esteroideas y una advertencia a este efecto es ahora requerido insertar en el empaque por la U.S. Food and Drug Administration para todas las drogas antiinflamatorias no esteroideas.

## CONCLUSION

Las drogas antiinflamatorias son algunas de las drogas más ampliamente usadas en medicina, el mayor efecto terapéutico y tóxico de las drogas antiinflamatorias no esteroideas deben ser explicadas por su habilidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas a través de bloqueo directo de la enzima ciclooxigenasa.

Otros mediadores derivados de ácidos grasos poli-insaturados, incluyendo los leucotrienos, no son inhibidos por la dosis terapéutica usual de estas drogas. Los Glucocorticoides además inhiben la síntesis de prostaglandinas, y la evidencia indica que estos agentes pueden además inhibir la formación de otros mediadores lípidos. Los efectos tóxicos de las drogas antiinflamatorias no esteroideas relacionadas con la inhibición de síntesis de prostaglandinas incluye, síntomas gastrointestinales, complicaciones hemorrágicas, insuficiencia renal e hiperkalemia, agravamiento de la rinosinusitis y asma en sujetos hipersensibles, y complicaciones obstétricas.

El desarrollo de nuevas drogas con la capacidad para inhibir otros mediadores más que prostaglandinas, especialmente leucotrienos, puede ser útil. Alternativamente nuevos inhibidores de ciclooxigenasa difiriendo en especialidad de tejido o metabolismo de estas drogas ahora en uso, puede mejorar los efectos terapéuticos, mientras baja la toxicidad.

## REFERENCIAS

1. Flower RJ: Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. *Pharmacol Rev.* 1974; 20: 33-67.
2. Metz SA: Anti-inflammatory agents as inhibitors of prostaglandin synthesis in man. *Med. Clin North Am.* 1981; 65: 713.
3. Robinson DR: Prostaglandins and anti-inflammatory drugs. *Disease-A-Month* 1983, May 12: in press.
4. Nelson NA, Kelly RC, Johnson RA: Prostaglandins and the arachidonic acid cascade. *Chem Eng News* 1982; (august 16): 30-34.
5. Lewis RA, Austen KF: Mediation of local homeostasis and inflammation by leucotrienes and other mast cell-dependent compounds. *Nature* 1981, 293: 103-108.

6. Ferreira SJ, Vane JR; New aspects of the mode of action of monsteroïd anti-inflammatory drugs. *Ann Rev. Pharmacol* 1974; 14:57.
7. Wedmore CV, Williams TJ; Control of vascular permeability by polymorphonuclear leukocytes in inflammation. *Nature* 1981; 289:646-650.
8. Robinson DR, Smith H, McGuire MB; Prostaglandin synthesis by rheumatoid synovium and its stimulation by colchicine. *Prostaglandins* 1975; 10:67-85.
9. Hong SL, Levine L; inhibition of arachidonic acid release from cells as the biochemical action of anti-inflammatory corticosteroids. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1976; 73:1730-1734.
10. Blackwell GJ, Gamuccio R, DiRosa M, et al; Macro cortin: a polypeptide causing the anti-phospholipase effect of glucocorticoids. *Nature* 1980; 237: 147-149.
11. Hirata F; The regulation of lipomodulin, a phospholipase inhibitory protein, in rabbit neutrophils by phosphorylation. *J. Biol Chem* 1981; 256: 7730-7733.
12. Hirata F, Del Carmine R, Nelson CA, et al; Presence of autoantibody for phospholipase inhibitory protein, lipomodulin, in patients with rheumatic diseases. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 3190-3194.
13. Wilson DE, Kaymakcalan H; Prostaglandins: gastrointestinal effects and peptic ulcer disease. *Med. Clin North JAm* 1981; 65: 773-787.
14. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C; Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by lowdose aspirin in healthy subjects. *J. Clin Invest* 1982; 69: 1366-1372.
15. Wekster BB, Pett SB, Alonso D, et al; Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308: 800-805.
16. Horton R, Zipser R, Fichman M; Prostaglandins, renal function and vascular regulation. *Med. Clin North Am* 1981; 65:891-914.
17. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czemiawska-Mysik G; Clinical patterns of hypersensitivity to nosteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin. Immunol* 1977; 60: 276-284.
18. Stevenson DD; Aspirin and rhinosinusitis/asthma: desensitization. *N. Engl Soc Allergy Proceed* 1981; 2:88-93.
19. Caldwell BV, Behrman HR; Prostaglandins in reproductive processes. *Med. Clin North Am* 1981; 65: 927-936.
20. Simon LS, Mills JA; Monsteroïd anti-inflammatory drugs. *New Engl J. Med.* 12980; 302: 1179-1185.