

obtenido resultados mejores que con la papilla al efectuar el estudio comparativo.

### RESUMEN.

Se exponen las ventajas que pueden tener en ciertos casos los contrastes yodados hidrosolubles frente a la clásica papilla de bario en las exploraciones radioscópicas gastrointestinales.

### BIBLIOGRAFIA

- CANADA, WILMA.—*Radiology*, 64, 867, 1955.  
DAVIS, LAWRENCE A.; HUANG KU-CHANG, PIRKEY, EVERETT.—*J. Am. Med. Ass.*, 160, 373, 1953.  
EPSTEIN, BERNHARD S.—*J. A. M. A.*, 165, 44, 1957.  
LESIMAN, F., y LILIENFELD, R.—*Acta Radiológica*, Marzo 1959.

### SUMMARY

The possible advantages, in certain cases, of water-soluble iodized agents over the classic barium meal, as contrast media in gastrointestinal exploration by radiology, are described, with special emphasis on their complete innocuousness.

### ZUSAMMENFASSUNG

Es werden die wasserlöslichen Jodkontrastmittel mit den klassischen Bariumbrei verglichen und auf die Vorteile der ersteren bei roentgenoskopischen Untersuchungen des Magen-Darmapparates von gewissen Fällen hingewiesen und ihre vollständige Unschädlichkeit hervorgehoben.

### RÉSUMÉ

On expose les avantages que peuvent avoir dans certains cas les contrastes iodés hydrosolubles vis à vis de la classique bouillie de Baryum, dans les explorations radioscopiques gastrointestinales. On souligne leur total innocuité.

## TERAPIA ANTIRREUMATICA POR IONTOFORESIS PROFUNDA

### I. ACCION DE LA BUTAZOLIDINA

F. SEGOVIA GARCÍA.

Doctor en Medicina y en Ciencias Químicas.  
Clínica Médica Universitaria de Sevilla.  
Profesor: M. DÍAZ-RUBIO.

Desde el primer momento en que empleamos los métodos electroforéticos para fines analíticos (1951), fueron dirigidas nuestras investigaciones a estudiar un sistema en que la velocidad de migración de los iones fuera suficientemente rápida para reducir el tiempo de duración de estas determinaciones, que en la práctica clínica resultaba excesivo.

Los primeros estudios realizados en este sentido fueron publicados en *Hispania Medica*<sup>1</sup> y se referían a "factores físicos que condicionan la electroforesis sobre papel". Siguió a estas investigaciones el estudio específico de cada ión en sus especiales circunstancias físicas y químicas para conseguir una veloz migración. A este respecto, los estudiamos en función del pH, fuerza iónica, coeficiente de disociación, valencia, temperatura, etc., juntamente con otros aspectos físicos dependientes del campo.

MACH y GEFFERT<sup>2</sup> idearon un nuevo método para rápidas separaciones por el impulso determinado por un campo de alta frecuencia. Emplean para ello un aparato de electroforesis corriente, sin más modificación que la presencia de un generador de alta frecuencia de 80.000 c. p. s. La intensidad de la corriente empleada fue de 2 miliamperios. El material fue suero humano, y el objetivo perseguido, la separación de las fracciones proteicas. Los autores llegaron a reducir a 2-3 horas experiencias que normalmente duraban 12 y más horas, siendo además muy inferior el calor por el efecto Joule.

En nuestros trabajos empleamos campos de inducción electromagnética, en los que ensayamos distintas frecuencias hasta un límite de 15.000.000 c. p. s. Además fueron elegidas las condiciones que antes habíamos establecido como óptimas para cada ión. El protocolo experimental de estos ensayos será publicado oportunamente.

HASHIMOTO y MORI<sup>3</sup> han construido otro aparato de igual fundamento para determinaciones analíticas en campo de alta frecuencia.

El estudio de los numerosos factores que condicionan la movilidad iónica y el éxito que nuestros ensayos alcanzaron en el campo de la electroforesis en papel nos movió a revisar las ideas y el utillaje empleado en la iontoforesis, llevando a este terreno el resultado de nuestra experimentación.

Las técnicas iontoforéticas en terapéutica no han tenido la difusión que se esperaba, no obstante su eficacia, entre otras razones porque las perfusiones no adquirían la profundidad que se precisaba para alcanzar el foco deseado. Además, la administración de los iones se hacía en forma standard, sin tener en cuenta las condiciones especiales en que había que situar a cada ión, que necesariamente difería mucho de uno a otro.

También era un factor perjudicial la naturaleza metálica de los electrodos que se empleaban, de los cuales había que prescindir necesariamente.

Los primeros trabajos estimables que aparecen sobre el tema se deben a GEORGE BOURGUIGNON y su escuela<sup>4</sup> sobre aplicación terapéutica de iones en patología ocular, consiguiendo perfusiones electroforéticas de los siguientes iones: I, Br, Ca, Mg, Fe y K. Colocan el electrodo de proyección sobre el globo ocular, y el de recepción, en la nuca. En todos los casos se pro-

vocó vasodilatación en la retina y aumento de la tensión arterial en el brazo. Los mismos ensayos, realizados en conejos, comprobaron, en un 100 por 100 de los casos, la presencia de iones en el humor vítreo.

Con la misma técnica, el referido autor, en otra serie de trabajos hechos en ratas blancas<sup>5</sup>, practica la perfusión transcerebral del ión cálcico, haciendo determinaciones antes y después de la hipofisectomía. En la rata intacta, la perfusión del calcio provoca turgencia en los folículos de Graaf y dilatación de las venas uteroovarias. En las ratas hipofisectomizadas, el efecto era nulo.

MARIO MONTANARI<sup>6, 7</sup>, siguiendo la técnica de BOURGUIGNON para perfusión transcerebral del ión cálcico, comprueba su migración, encontrándolo en las meninges y en el lóbulo frontal del cerebro en cantidades ostensibles.

La misma técnica, en manos de GIAN CARLO BAGGIO<sup>8</sup>, en niños sanos, provoca un incremento en la eliminación de 17-cetosteroides y 11 hidrocorticosteroides.

ALDO DE PASCUALE<sup>9</sup> estudia las variaciones del proteinograma en niños hipotróficos y normales tratados con cloruro de calcio perfundido por vía electroforética.

La vitamina C fue perfundida iontoforéticamente en el globo ocular del conejo por ROHLKINA<sup>10</sup> y comprobada su presencia en el cristalino, humor vítreo y retina.

La migración, bastante rápida, del ácido salicílico y del ácido acetilsalicílico fue estudiada por GUNTHER WAGNER<sup>11</sup>, trabajando a pH=4,4. También consiguió algunos resultados con antipirina, aminopirina y metilaminoantipirina, empleando tampones alcalinos. La fenilbutazona se comporta como anión y migra con bastante rapidez.

De especial interés son los trabajos de MALANOVA<sup>12</sup> sobre perfusión de la estreptomina.

UBER<sup>13</sup> provoca lesiones hepáticas en el conejo por perfusión iontoforética del ión cúprico.

VAN ESPEN<sup>14</sup> consigue migraciones de sulfamerazina, sulfaguanidina, elkosina e irgafén empleando tampones de boratos a pH = 8,5 ó de acetato a pH = 7,9.

De espectaculares podemos calificar los trabajos de O'MALEY en la Universidad de Loyola de Chicago<sup>15</sup> sobre perfusión electroforética de eosina y de azul de metileno en la rata albina. Coloca el autor el electrodo de proyección en el dorso de la pata, y el electrodo de recepción, en la mitad de la cola, dejando pasar una corriente de 5 miliamperios durante una hora. Terminada la experiencia, toma muestras de tejido en las proximidades del electrodo de recepción, encontrando cantidades ostensibles de ambos cuerpos perfundidos.

Iguals o parecidos experimentos realiza el autor con elementos radioactivos ( $P^{32}$ ,  $I^{131}$ ,  $Na^{24}$ , diiodo-fluoresceína y  $Ca^{45}$ ) con espléndidos resultados.

Asimismo son notables las experiencias de

RAÚL VERDÚ<sup>16, 17, 18</sup> con fenilbutazona en enfermedades reumáticas, logrando perfusiones bastante profundas.

CASTANÁS<sup>19</sup> publica los resultados obtenidos en el tratamiento de 16 enfermos de fibrositis y artritis mediante perfusiones iontoforéticas de fenilbutazona también con resultados positivos.

MUSSIO FOURNIER y MIZRAJI<sup>20</sup> obtienen también resonantes resultados en sus tratamientos iontoforéticos con fenilbutazona.

*Nosotros hemos empleado un nuevo camino dentro de la iontoforesis, sumando a ésta el efecto propulsor de un campo de alta frecuencia. Hemos conjuntado en un mismo aparato nuestro dispositivo para iontoforesis profunda y un generador de alta frecuencia productor de un campo de inducción electromagnética de frecuencia conocida y regulable.*

Tras de conseguir efectos espectaculares en la marcha de los electrólitos migrantes en un campo de electroforesis, hemos llevado estos ensayos al terreno de la iontoforesis terapéutica. El hecho de que las frecuencias óptimas requeridas para los distintos iones ensayados fuera del mismo orden de las empleadas en la terapia de onda corta facilitó enormemente la investigación.

La parte más original de nuestro aparato está vinculada a tres conceptos nuevos que hemos introducido en la iontoforesis:

- 1.º Electrodo líquidos.
- 2.º Condiciones químico-físicas especiales para cada ión.
- 3.º Campo de inducción electromagnética de frecuencia específica.

Nuestras primeras experiencias fueron realizadas con perros anestesiados con éter para dotarlos de la inmovilidad necesaria.

Han sido ensayadas distintas drogas antirreumáticas; entre ellas las siguientes:

Salicilato sódico. Histamina. Ácido acetilsalicílico. Ácido fenil-quinolein-carbónico. Ioduro de tetrametilamonio. Sal sódica de la fenilbutazona. Sal magnésica de la fenilbutazona. Acetato de hidrocortisona. Succinato de hidrocortisona. Difosfato de cloroquina.

Todos perfunden con más o menos rapidez y son encontrados en la articulación del perro con exacta reproducibilidad de resultados.

#### APARATO PARA IONTOFORESIS PROFUNDA.

Para nuestra técnica electroforética de perfusión transdérmica hemos construido y patentado un aparato especial al que llamamos "THERMO-ELECTROFOR" (nombre registrado), en el cual se asocian dos sistemas distintos: uno para iontoforesis y otro consistente en un generador de alta frecuencia productor de un campo de inducción electromagnética. Las condiciones de trabajo de ambos sistemas son establecidas por un mecanismo de mandos.

El aparato "THERMO-ELECTROFOR" consta de



dos partes: un cuerpo de mandos y una "camilla electroforética".

**Cuerpo de mandos.**—Aloja los sistemas de electroforesis y de alta frecuencia que acabamos de citar. De él parten los electrodos de alta frecuencia y las conexiones con el circuito de camilla (fig. 1).

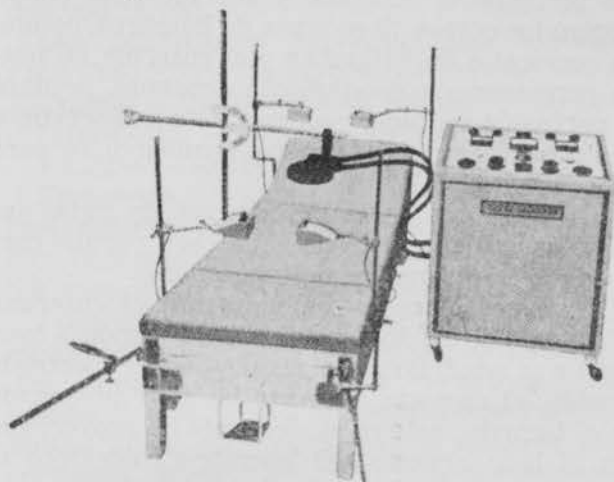


Fig. 1.

**Camilla electroforética.**—Es de un tipo especial y construida de tal forma que el enfermo puede adoptar cualquier posición. Para ello está dividida en tres zonas, cada una de las cuales se puede elevar a voluntad hasta una altura conveniente. Lleva dos soportes para colocar las piernas y otros dos de forma y disposición conveniente para fijar los talones y dar a ambas piernas la colocación que convenga. Con este dispositivo resultan posibles todas las posiciones que el enfermo deba tener. La camilla es además susceptible de elevarse y descender a voluntad.

La camilla tiene una instalación eléctrica en su interior, saliendo al exterior dos pares de tomas para enchufar en ellas la instalación de los electrodos.

Estratégicamente lleva colocados dos pares de barras metálicas en forma de bayoneta, a las que se acoplan los sistemas portaelectrodos. Dichas barras son susceptibles de ser emplazadas en distintas partes de los laterales de la camilla mediante soportes adecuados. La forma de bayoneta hace que podamos acercar o alejar los electrodos respecto al eje de la camilla.

Los sistemas portaelectrodos están compuestos de una serie de piezas metálicas articuladas, en cuyo interior se aloja el cable de conducción. Terminan por el extremo distal en una pieza metálica que le fija a la barra metálica, permitiendo desplazarse verticalmente. Por el extremo proximal se acopla a una pieza especial que soporta el tanque del tampón.

Hemos construido los sistemas portaelectrodos de dos tamaños: unos, cortos, para los casos de aplicación directa en los que no exista dificultad de emplazamiento y colocación del enfermo. Para los casos en que el enfermo se ve obligado a colocarse en posición incómoda para

el operador, disponemos de los portaelectrodos largos, los cuales contornean el cuerpo y buscan la zona de aplicación sin molestias.

La pieza portatanque es un cajetín de madera o plástico, en donde se aloja el tanque que contiene el tampón y en éste se sumerge el electrodo de carbón, que se conecta con el conductor mediante una pinza de presión.

De este sistema, que en conjunto todo es portaelectrodo, parte el electrodo propiamente dicho, al cual llamamos "electrodo líquido", ya que la conducción eléctrica se hace mediante una fina lámina de tampón que va embebido en una tira de papel especial.

No es indiferente la clase de papel de filtro que debe emplearse, ya que su resistencia óhmica es factor de capital importancia para el miliamperaje que requieren estos tratamientos. Tampoco es indiferente la anchura de dicha banda, ya que esto equivale al diámetro del conductor y, por tanto, es lo que condiciona la intensidad de la corriente. Así, pues, *aunque el conductor es el tampón, las características de la conducción la da el papel empleado, su dureza, porosidad, forma y anchura.*

Por estas razones llamamos a nuestros electrodos "electrodos líquidos".

Los conectamos con sólo sumergirlos en el líquido tampón. Por el otro extremo se adosan a la superficie corporal.

Para proteger al electrodo líquido lo alojamos en una funda de papel impermeable o plástico y así evitamos roces o roturas, así como la evaporación del tampón, pudiéndose de esta forma cubrir al enfermo con sábana o manta.

Las sustancias que hayamos de perfundir (salicilatos, butazolidina, histamina, etc.) las situamos en un pequeño rectángulo de tejido de hilo y se adosa a la superficie corporal en el sitio correspondiente al foco a tratar. La impregnación se hace colocando este tejido-depósito dentro de una placa de Petri y le agregamos gota a gota la solución del medicamento a perfundir, de forma que la extensión sea uniforme. Usamos para ello una jeringuilla de inyecciones corriente.

Precisa que al adosar el tejido-depósito sobre la piel lo haga perfectamente, sin dejar ningún espacio en hueco. En ocasiones hay que recurrir a hacer algunos cortes para poder darle forma conveniente para que se adapte bien a la forma del órgano.

Una vez hecho esto se adosa sobre el tejido-depósito el electrodo líquido, a cuyo efecto debe recortarse la envuelta de papel impermeable para que presente una parte libre y en ella se haga el contacto.

Para el mejor ajuste sobre la piel y para sostener sobre ella todo el sistema en posición fija, se sujeta con unas tiras de papel plástico adhesivo previo acolchamiento con algodón. De esta forma evitamos que se desprenda de la piel, lo que traería por consecuencia un mal contacto.

El tamaño y forma de los electrodos líquidos

varía según los casos. Comúnmente es una banda de papel Schlecher Schült 602 h., de 25 centímetros de longitud y de 5 a 10 de ancho. Naturalmente, se emplearán bandas más estrechas cuando se trate de superficies pequeñas. Para

### PERFUSION BIPOLAR

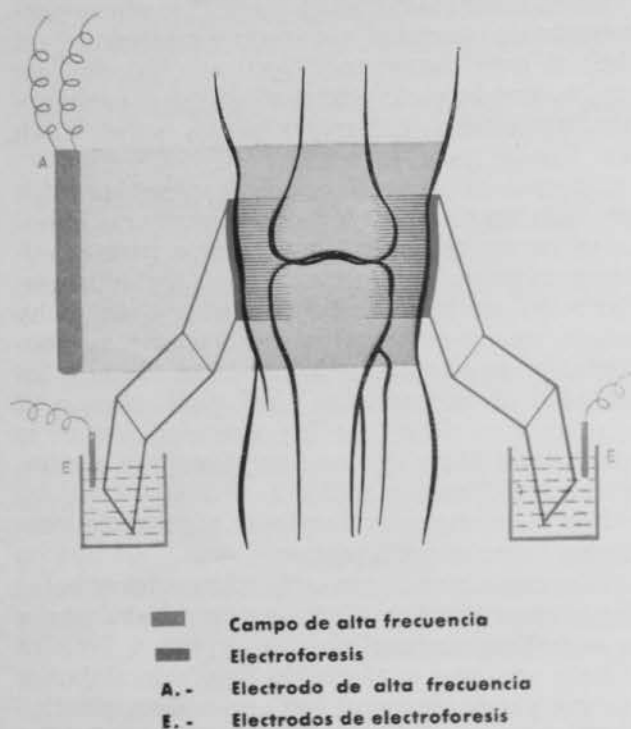


Fig. 2.—Esquema demostrativo de una aplicación bipolar de electroforesis en campo de alta frecuencia. Las líneas rojas indican la penetración de los iones.

zonas extensas pueden usarse en forma de T, la parte estrecha se sumerge en el tampón y la parte transversal se acopla sobre la superficie dérmica y será del tamaño que convenga, así como el tejido-depósito.

**Tampones.**—Teniendo presente que los iones que lo constituyen pueden perfundir también, es preciso elegir cuidadosamente su composición. Los más frecuentemente empleados son los tampones de fosfatos.

El pH, la fuerza iónica y demás características son factores que dependen del ión que vayamos a perfundir, y sobre este punto preparamos un detallado trabajo. En nuestras experiencias con butazolidina y en aplicaciones terapéuticas con dicho fármaco usamos tampón de fosfatos de pH = 8,0 y fuerza iónica = 0,1.

**Campo de inducción electromagnética.**—Lo creamos en el órgano en cuestión mediante un electrodo de disco alojado en un cajetín de baquelita antialta frecuencia. Este disco está sostenido por un sistema de soportes que permiten su orientación en cualquier sentido, pudiendo aplicarse a todas las partes del cuerpo sea cual fuere la posición del enfermo.

**Manipulación del "THERMO-ELECTROFOR".**—Primeramente debe ponerse el enfermo en la camilla en posición adecuada para tener asequible

la zona a perfundir. Si esto no es posible debe ponerse el enfermo en la posición que le sea más cómoda y buscar nosotros el acoplamiento por el juego de los portaelectrodos largos.

Tratándose de una rodilla, pie o cualquier zona de los miembros inferiores, debe el enfermo permanecer acostado y acercarle los portaelectrodos cortos. Si se trata de hombros, columna cervical o dorsolumbar y el enfermo no puede permanecer cómodamente acostado, se hará la perfusión sentado, y en este caso nos servimos de los portaelectrodos largos, arqueándolos para enfocar el sitio en cuestión.

No entramos en la descripción de todas las posiciones y conducta en cada caso porque esto queda a la discreción del operador.

Una vez colocado cómodamente el enfermo, adosamos el tejido-depósito en la región a perfundir y seguidamente acoplamos el electrodo líquido, el cual previamente ha sido sumergido en el tampón; este es el electrodo de proyección. En el lado opuesto del miembro colocamos el otro electrodo (electrodo de recepción), con o sin tejido-depósito, según que empleemos el método bipolar o monopolar (figs. 2 y 3). De una

### PERFUSION MONOPOLAR

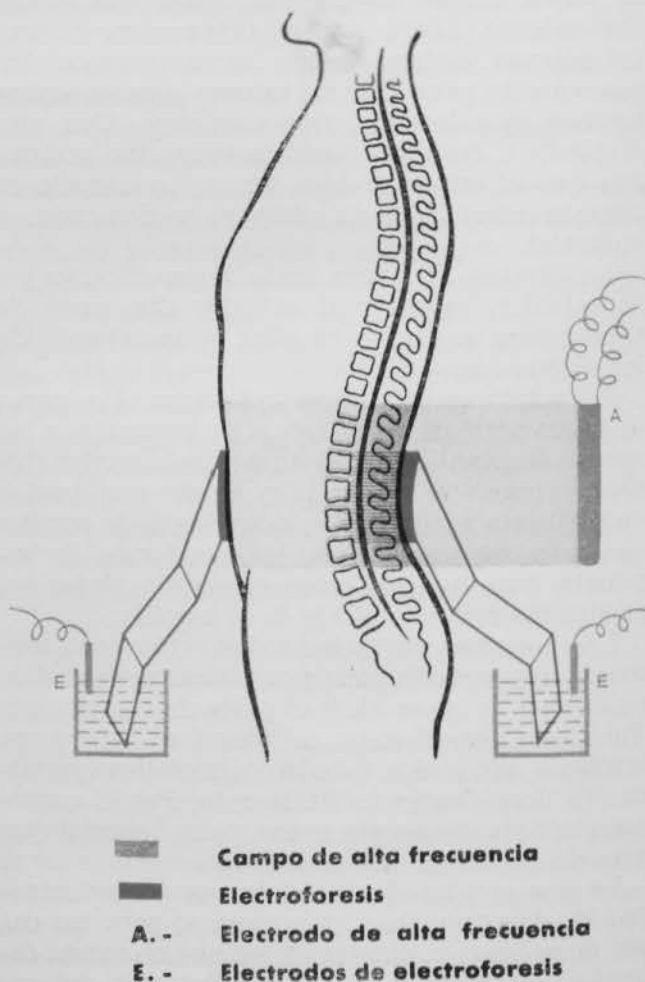


Fig. 3.—Esquema demostrativo de una aplicación monopolar de electroforesis en campo de alta frecuencia. Las líneas rojas indican la penetración de los iones.

forma o de otra, el electrodo va, como el de proyección, sumergido en el tampón.

Terminada esta fase, conectamos el circuito de camilla con el cuerpo de mando y acoplamos el electrodo de alta frecuencia sobre la superficie a perfundir.

Conectamos seguidamente el cuerpo de mandos con la red.

Las condiciones experimentales varían en cada caso entre los siguientes límites:

*Voltaje.*—Desde 40 a 80 voltios.

*Intensidad.*—Entre 5 y 15 miliamperios.

*Tiempos.*—Entre 5 y 15 minutos.

*Tampones.*—Ya dijimos sus principales características, añadamos ahora que su composición debe ser tal, que ninguno de sus componentes reaccionen con el ión a perfundir.

*Polaridad.*—El polo en que ha de aplicarse el medicamento depende de que sea anión o catión. Así, actúan como aniones: salicilatos, ácido acetilsalicílico, ácido fenil quinolein carbónico, butazolidina, etc.; como catión actúan: hidrocortisona (acetato y succinato), cloroquina (difosfato), etc.

La histamina puede actuar como anfolito y es susceptible de emplearse simultáneamente en ambos polos por el método de perfusión bipolar. Esto se consigue empleando pH distintos en ambos electrodos, siempre que uno de estos pH esté por encima y otro debajo del punto isoeléctrico de la histamina (fig. 2).

Igualmente podemos perfundir dos iones distintos por el método bipolar, empleando en cada electrodo el tampón y pH conveniente.

En la actualidad tenemos en curso experiencias con las nuevas drogas antirreumáticas Decadrón y Deronil, que nos han sido suministradas para tal fin por las Casas Merck, Sharp y Dohme y Schoering Corporation, respectivamente.

#### ESTUDIO DEL PODER ANTIINFLAMATORIO DE LA BUTAZOLIDINA CON NUESTRA TÉCNICA IONTOFORÉTICA.

La farmacología de la butazolidina ha sido estudiada principalmente por DOMENJOZ y su escuela<sup>21</sup>, habiendo dejado firmemente sentado que la mayor parte de sus efectos están vinculados a su marcada afinidad por las proteínas.

Aparte de su poder antipirético y analgésico, tiene la notable propiedad de inhibir la formación del edema experimental como consecuencia de sus propiedades antiinflamatorias.

DOMENJOZ ha estudiado esta acción en ratas blancas, a las que trataba con dosis adecuada del medicamento por vía subcutánea. Provocaba después una inflamación con diversos agentes y seguía la evolución del edema, empleando como control ratas no tratadas con butazolidina.

Nosotros hemos seguido en parte su metodología, pero empleando el cobaya como animal más adecuado dentro de nuestras condiciones experimentales. Para la medida de la inflamación em-

pleamos un pletismómetro diseñado por nosotros, y como vía de administración del fármaco empleamos la transdérmica con nuestra técnica electroforética de perfusión.

\* \* \*

El concepto actual de inflamación considera a ésta como una reacción local inespecífica ante una excitación o estímulo anormal. Esta irritación local desencadena una serie de complicados mecanismos humorales y nerviosos.

En una primera fase de la inflamación se afecta sólo el sistema vascular, con una dilatación local de los capilares, que motivan estancamientos en sus lechos, calificados de peristasis por RICKER.

Incrementada la permeabilidad capilar, queda expedito, a través de la pared, el paso de agua, sales minerales, proteínas y aun elementos celulares. Estos mecanismos respaldan la clásica sintomatología clínica: eritema local, hipertermia, hinchazón y dolor.

La permeabilidad capilar y la afinidad del tejido conjuntivo para el agua (factores que juegan un principal papel en el balance hídrico y mineral) sólo están alterados en la inflamación en forma cuantitativa.

Más importancia se concede hoy a la participación del sistema endocrino, especialmente a la adenohipofisis, siendo evidente que la inflamación lleva consigo una serie de reacciones biológicas no específicas que interaccionan.

El estudio de la inflamación local podemos hacerlo en dos caminos distintos: 1.º Valorando los síntomas clínicos antes mencionados. 2.º Estudiando los componentes de las reacciones inflamatorias (papel de la histamina, permeabilidad capilar, propiedades fibrinolíticas del suero, ácido hialurónico, complejos enzimáticos, etc.).

Este último tipo de investigación es en nuestro caso extremadamente difícil por la especial reacción de los distintos animales de experimentación empleados. Además, dentro de la misma especie animal, las reacciones pueden variar de un individuo a otro a causa de su distinta sensibilidad.

Por ello, en nuestra experimentación hemos seguido el primer camino, ya que ante los síntomas clínicos, aunque groseros, cabe una mayor objetividad.

La evaluación del síntoma hipertermia fue estudiada en sus trabajos por BOEM y JUNG<sup>22</sup>, sirviéndose de medidas hechas con un par termoelectrónico. HEUBNER y ALBATH<sup>23</sup> emplean un método colorimétrico para seguir el curso del eritema. BROWNLEE<sup>24</sup> considera la circunferencia del miembro como medida del edema, y NEUMANN y STRACKE<sup>25</sup> miden los diámetros de aquél. BERGEL, PARQUES y KRIGLEY<sup>26</sup> consideran la silueta del miembro, la cual miden después por planimetría.

Nosotros preferimos, siguiendo a WILHELMI y DOMENJOZ<sup>27</sup>, valorar la hinchazón midiendo las variaciones de volumen del miembro. Estas me-



didadas tienen la ventaja de dar valores continuos y hay de este método un refinamiento genial de ROTHLIN y CELETTI<sup>28</sup> que permite hacer lecturas a través de un kimógrafo.

Los animales de experimentación empleados son varios. La mayor parte de los autores prefieren las ratas blancas. Sin embargo, nosotros preferimos el cobaya, que se adapta perfectamente a las condiciones especiales de nuestra experimentación.

Los agentes provocadores de la inflamación son de índole muy diversa. Unos, de orden físico, y otros, químico. Entre los primeros figuran la luz ultravioleta, que provoca en el cobaya una dermatitis necrótica difícil de regular en su intensidad; el calor, que determina un eritema inflamatorio en el que se puede conseguir una mejor regulación; otras veces se emplean mecanismos irritantes, como el kaolín y el polvo de vidrio.

Entre los agentes químicos figuran la cantaridina, nitrato de plata, formaldehído, dextrano, dionina, cloroformo, etc. También se han empleado, aunque sus efectos no son tan constantes, la mostaza, el veneno de abejas, toxinas microbianas, etc.

La gran dificultad que presentan estos estudios es la falta de concordancia en los datos suministrados por los distintos animales de experimentación en sus respuestas ante un mismo agente inflamatorio, porque aunque hemos definido estas reacciones como inespecíficas, es evidente que hay varias formas de inflamación. Así, la radiación ultravioleta provoca una dermatitis necrótica; en cambio, la inyección de formaldehído determina una inflamación articular del tipo de las artritis reumatoide. Aun empleando el mismo agente inflamatorio, las respuestas son distintas en las distintas especies de animales. De ello podemos deducir las dificultades encontradas para extrapolar los resultados obtenidos en la experimentación animal con los de la clínica humana.

Siendo nuestro propósito conducir estos estudios con el sentido más conveniente para fines reumatológicos, es natural que empleemos el cobaya como animal de experimentación y la inyección de formaldehído como agente inflamatorio, situándonos así lo más cerca posible de la clínica humana, ya que, como dice SELYE<sup>29</sup>, lo que provocamos es talmente una artritis reumatoide. Por otra parte, al emplear nosotros la butazolidina como agente antiinflamatorio, perfundido con nuestra técnica iontoforética, reproducimos muy exactamente las condiciones reumatológicas que interesan.

Los estudios histopatológicos de la experimentación de SELYE fueron hechos por BOURNE<sup>30</sup> y demuestran que la inyección de formaldehído crea en la articulación tarsocrural una reacción local caracterizada por edema periarticular, aumento de las células en el líquido sinovial, infiltración celular y franco incremento de la actividad fibroblástica.

**Pletismometría.**—A este respecto seguimos la metódica de Domenjoz; pero habiendo cambiado de animal y de condiciones experimentales, hubimos de construirnos un pletismómetro adecuado (fig. 4).

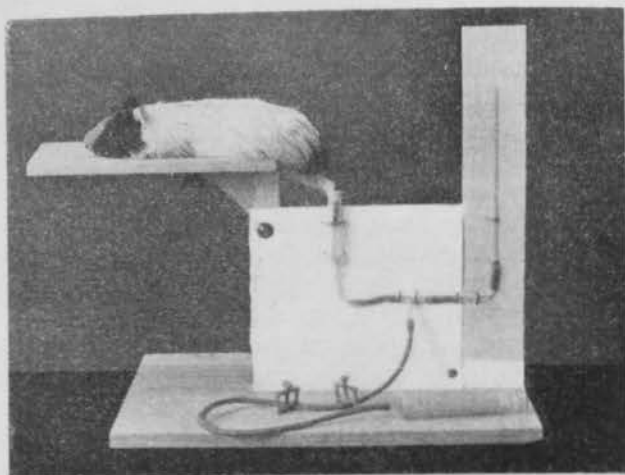


Fig. 4.

Las directrices seguidas en su construcción obedecen a los siguientes factores experimentales: 1.º Mayor tamaño de la pata del animal. 2.º Necesidad de apreciar las más pequeñas variaciones de volumen, como ocurre en los primeros momentos de la experiencia, ya que según se desprende de nuestros ensayos, es en los estadios iniciales de la inflamación donde el fenómeno se revela con mayor pureza y corrección; y 3.º Tipo de anestesia empleada.

Consta el aparato de un depósito de abertura superior para dar entrada a la pata del animal y una salida inferior en ángulo recto. Su diámetro es de 10 milímetros, o sea, un poco mayor que la pata del cobaya. De esta forma, las más pequeñas variaciones de volumen del líquido son apreciables en el manómetro.

La salida inferior del depósito se conecta con un tubo T, cuyo rama inferior sirve para dar entrada y salida al agua que llena todo el sistema. La otra rama del tubo en T se conecta con un manómetro construido con una fina pipeta graduada, o mejor (nuestro caso) con un tubo fino sin graduar, fijo en un tablero sobre un papel milimetrado que sirve de escala.

Podemos prescindir de la medida del volumen en milímetros cúbicos; nos bastan medidas abstractas y simplificamos así la construcción del aparato, ya que eliminamos la construcción de pipetas de escalas distintas para cada caso.

La salida inferior del tubo en T se conecta con un tubo de goma provisto en su extremo de una jeringa de 20 c. c., por la cual inyectamos agua a todo el sistema. Lleva intercalados dos pinzas de Moore a fin de fijar la altura del agua en el manómetro y variarla a voluntad, accionando sobre ellas.

A la izquierda del depósito hay una plataforma que se desliza sobre un soporte para aproximarla a aquél. En esta plataforma se sitúa el

animal anestesiado y tiene una serie de orificios para dar paso a las cintas elásticas que lo fijan. Además del movimiento de desplazamiento de la plataforma, ésta y el soporte pueden bascular para dar la inclinación necesaria para facilitar el acoplamiento de la pata al depósito.

**Operación.**—Una vez anestesiado el animal (éter) se emplaza en la plataforma, fijándolo con las ligaduras antes dichas. Si la posición en plano horizontal no resulta cómoda, se hace bascular el soporte para que la pata penetre en el depósito sin violencias y quede a la altura que interese. Es necesario rasurar cuidadosamente la pata del animal, sobre todo la parte dorsal, que es densamente peluda.

Se llena después de agua todo el sistema hasta cubrir y rebasar la pata, quedando el nivel en el depósito, cerca del borde. Se cierra con grasa consistente, procurando que no quede aire dentro.

Naturalmente, antes hemos hecho la inyección del agente inflamatorio.

Terminada esta operación veremos que el agua del manómetro tiene aproximadamente la misma altura que en el depósito. Es conveniente bajar la altura de aquél hasta su parte inferior, habida cuenta que después va a subir la columna a medida que la inflamación se instala.

Anotada la altura de la columna se va siguiendo las que van alcanzando en distintos espacios de tiempo.

#### EXPERIENCIAS CON BUTAZOLIDINA.

Las experiencias las hemos dividido en seis grupos. 1.º Curva demostrativa de la reacción inflamatoria del formaldehído. 2.º Evidencia de que la anestesia general por éter no influye en el fenómeno. 3.º Experiencias demostrativas del poder antiinflamatorio de la butazolidina con nuestra técnica de iontoforesis profunda. 4.º Experiencias comparativas del poder antiinflamatorio de la butazolidina por vía subcutánea y por nuestra técnica de iontoforesis. 5.º Experiencias con administración simultánea por ambas vías. 6.º Experiencias demostrativas del tiempo óptimo de perfusión.

1.º *Curva de reacción inflamatoria del formaldehído.*—Operamos del siguiente modo: Rasurada la pata del animal, se le anestesia profundamente con éter y se le fija en la plataforma del pletismómetro en la forma descrita. Si es preciso se bascula el soporte para llegar a la posición ideal.

Se le inyecta 0,1 c. c. de solución de formaldehído al 4 por 100 y se introduce la pata en el depósito. Se llena éste de agua y se cierra con grasa consistente.

A continuación fijamos el nivel del manómetro en un punto de su parte inferior, actuando sobre las dos pinzas de Moore.

Pocos minutos después empieza a advertirse el ascenso del manómetro y, a los 10 ó 15 minu-

tos, el fenómeno se desarrolla con absoluta normalidad. Se hacen lecturas de 10 en 10 minutos.

Excepcionalmente y sólo cuando la anestesia no es profunda suele el animal hacer algún movimiento intempestivo, que se traduce en un ascenso o descenso del nivel del manómetro. Pero no por ello debemos anular la experiencia, sino que podemos rápidamente actuar sobre las pinzas y llevar el nivel al sitio primitivo, operación que se hace en unos instantes con suma facilidad. Si esta anomalía se repitiera varias veces, se traduciría en errores y habría necesidad de anular la experiencia.

En nuestros primeros ensayos desechábamos los cobayas que habían sido tratados en sólo una de sus articulaciones. Obedecía ello al temor de que al tratar la otra articulación hubiesen variado las condiciones reaccionales del animal y pudieran reflejarse en curvas diferentes.

Esta precaución resultó innecesaria, comprobándose después en una serie de experiencias que ambas reacciones eran análogas en el mismo animal y en días distintos.

Después de repetir un determinado número de veces la experimentación, hemos sacado la media de los valores de cada 10 minutos y construido con ellos la curva de control (fig. 5).

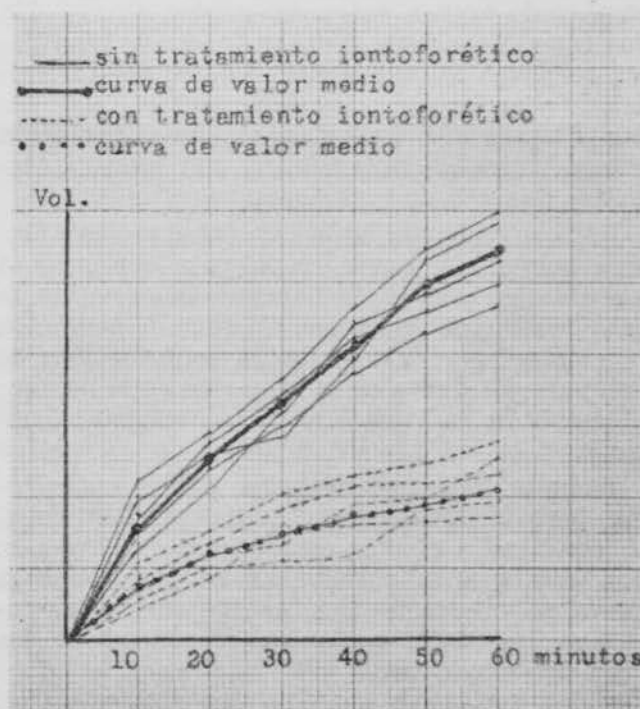


Fig. 5.

2.º *Evidencia de que la anestesia no interfiere el fenómeno.*—La bibliografía refleja amplia información respecto a este punto, pero se trata de experiencias en ratas anestesiadas por barbitúricos. Nosotros hemos tenido que realizar algunas con animales sin anestesiarse, inmovilizándolo con una fijación especial.

Las experiencias demostraron que la anestesia general por éter no interfiere el fenómeno que estudiamos.



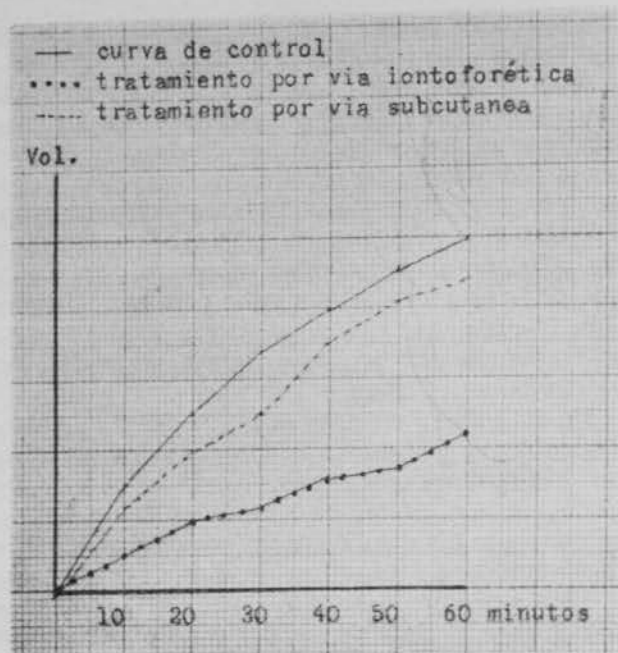


Fig. 6.

3.º *Experiencias con nuestra técnica de iontoforesis profunda.*—Para demostrar el poder antiinflamatorio de la butazolidina, hemos montado una serie de experiencias por duplicado, empleando ambas patas del mismo animal. En una serie obtenemos la curva media de los valores relativos al poder inflamatorio del formaldehído y en la otra serie determinamos este poder después de haber hecho una perfusión transdérmica de butazolidina con nuestra técnica y aparato de iontoforesis profunda.

Por conveniencia de la experimentación hacemos primero la curva en la pata destinada a iontoforesis y después hacemos la curva en la pata de control. Así, pues, el orden de actuación es el siguiente: a) perfusión iontoforética de una pata; b) curva de inflamación en la misma; c) curva de inflamación en la otra pata (control).

Aunque cada una de estas dobles experiencias las podríamos presentar independientemente, conviene, a efectos estadísticos, fundirlas en una sola gráfica para sacar de cada serie la curva de valores medios, habida cuenta las posibles diferencias en orden reaccional de los animales empleados.

La iontoforesis la practicamos de la forma siguiente:

Perfectamente inmovilizado el animal, *sin anestesia*, se le acopla a cada lado de la pata una tira de tejido-depósito impregnado en la solución de butazolidina al 20 por 100. Sobre este tejido-depósito se acopla el extremo del electrodo líquido, fijándose todo con tiras de papel plástico adhesivo. Se conecta con los tanques del tampón y se aproxima el electrodo de alta frecuencia hasta que contacte con la pata.

Condiciones experimentales: diferencia de potencial, 80 voltios; intensidad, 1 miliamperio;

tampón de fosfato, pH 8,0; fuerza iónica, 0,1; tiempo, 10 minutos.

Se pone en marcha la iontoforesis actuando sobre los mandos del aparato. Terminada esta parte de la experiencia se anestesia al animal rápidamente y se le inyecta la solución de formaldehído, obteniéndose la correspondiente curva de inflamación.

A continuación se obtiene la curva de la otra pata, que no ha sido perfundida con butazolidina.

*Si la butazolidina ha perfundido y si por este medio de administración produce efectos antiinflamatorios, la primera curva debe ser más baja que la segunda.*

*Así ocurre, en efecto, y en forma muy demostrativa, en la totalidad de nuestras experiencias, en las cuales hemos encontrado además una evidente concordancia cuantitativa.*

Los animales fueron después sacrificados para estudios histopatológicos.

En la figura 5 reflejamos los resultados de cinco experiencias dobles.

4.º *Experiencias comparativas del poder antiinflamatorio de la butazolidina por vía subcutánea y por nuestra técnica de iontoforesis profunda.*—Las experiencias de DOMENJOZ fueron hechas comparando el poder inflamatorio del formaldehído con el que este agente producía después de la administración subcutánea de butazolidina. Nosotros, después de comprobar el poder antiinflamatorio de este fármaco, introducido por vía iontoforética, hemos querido comparar este efecto con el producido por la inyección del mismo en nuestras especiales condiciones experimentales.

A tal efecto dispusimos un lote de cobayas tratados según la técnica de DOMENJOZ, otro lote tratado con nuestra técnica, y un tercero, de control.

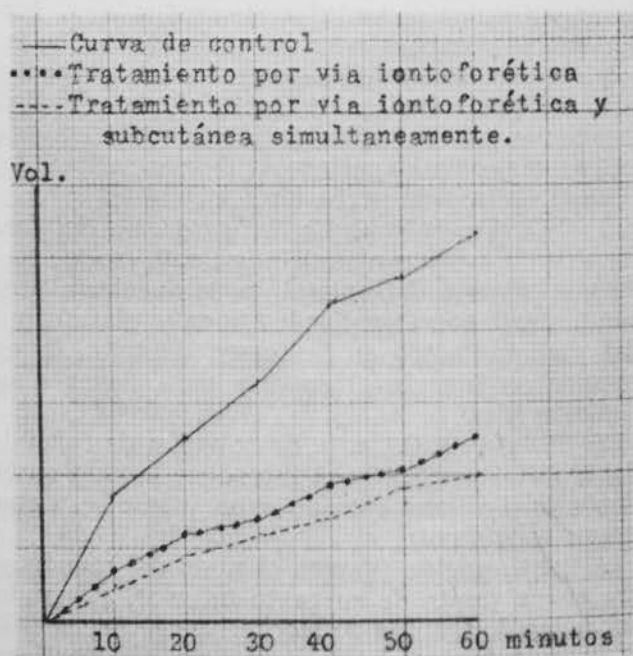


Fig. 7.



La figura 6 refleja las curvas medias correspondientes a estas tres series de experiencias, resultando mucho más antiinflamatorio el efecto de la butazolidina perfundida que la administrada por vía subcutánea.

La droga fue administrada a razón de 100 miligramos/kilogramo.

5.° *Experiencias con butazolidina administrada por ambas vías simultáneamente.*—Se han montado experiencias para investigar si el poder antiinflamatorio de la butazolidina administrada por vía iontoforética era incrementado por la administración simultánea por vía subcutánea.

Ensayos realizados en las condiciones experimentales antes dichas están reflejados en las curvas de la figura 7, donde se advierte un pequeño, pero evidente efecto de sumación, que lógicamente es proporcional a la cantidad de fármaco que se administra por cada vía.

También en esta serie de experiencias sólo presentamos los valores medios correspondientes a cinco curvas.

6.° *Experiencias demostrativas del tiempo óptimo de perfusión.*—Un último grupo de experiencias queremos presentar, aunque cronológicamente fue de las primeras series que hicimos en nuestros trabajos para determinar el tiempo óptimo de perfusión. Esto tiene gran importancia no sólo en ensayos experimentales, sino en las aplicaciones terapéuticas dentro de la clínica reumatológica.

Las experiencias en cobayas, hechas mediante perfusiones de 5 minutos, resultaron blancas o de escaso poder antiinflamatorio.

No creemos que este efecto nulo sea producido por falta de penetración de la droga, ya que es muy rápida y el hecho ha sido suficientemente comprobado. Creemos que sea debido a la falta de tiempo para copularse la molécula de butazolidina con otra proteica, circunstancia precisa para que el poder antiinflamatorio de la droga se manifieste.

Las experiencias hechas con perfusiones de 10 minutos fueron todas concluyentes, y sus resultados, perfectamente reproducibles.

Los ensayos a 15 minutos también lo fueron, pero no estimamos recomendable dejar pasar este exceso de 5 minutos sobre la anterior, sino pasar rápidamente a las siguientes etapas de la experimentación.

#### CONCLUSIONES.

1.° Presentamos un aparato original, "THERMO ELECTROFOR", para iontoforesis profunda por nuestra técnica electroforética de perfusión transdérmica. Aparato de amplias aplicaciones clínicas, especialmente en el campo de la reumatología.

2.° Se comprueba la rapidez de penetración de la fenilbutazona en la pata del cobaya.

3.° Se estudia el poder antiinflamatorio de la butazolidina perfundida con nuestra técnica

iontoforética en el cobaya, a los cuales se provocaba una inflamación por el formaldehído.

4.° Se estudia el poder antiinflamatorio de la butazolidina inyectada subcutáneamente.

5.° Se compara el poder antiinflamatorio de la butazolidina con el obtenido mediante administración subcutánea, resultando aquél muy superior.

6.° Se aprecia una evidente sumación de efectos mediante la administración simultánea de butazolidina por ambas vías.

\* \* \*

*A continuación de estas experiencias hemos empezado a hacer tratamientos en clínica reumatológica. En ellos hemos podido valorar otros factores (modificaciones del síntoma dolor, movilidad, etc.), de que estábamos privados en la experimentación animal.*

*Los protocolos experimentales de estos estudios, que con gran éxito seguimos, serán publicados oportunamente.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. SEGOVIA, F.—Hispania Medica, 141, 131, 1956.
2. MACH, W., y GREFFERT, R.—Arzneimittel-Forsch., 3, 534, 1953.
3. HASHIMOTO, Y., y MORI, I. J.—Pharm. Soc. Japan, 72, 1532, 1952.
4. BOURGUIGNON, G.—Comp. Rend. Soc. Biol., 139, 568, 1945.
5. BOURGUIGNON, G.—Comp. Rend. Soc. Biol., 1938, 779, 1955.
6. MONTANARY, M.—Rev. studi psichiat., 43, 1339, 1954.
7. MONTANARY, M.—Att. accad. fisiol. Siena., 2, 62, 1955.
8. GIAN CARLO, BAGGIO.—Acta Paediat., 7, 179, 1954.
9. ALDO DE PASCALE.—Acta Paediat. Latina, 8, 339, 1955.
10. ROHLINA, R.—Att. Exptl. Biol. I, Med., 39, n.º 4, 548, 1955.
11. WAGNER, G.—Arch. Pharm., 289, 8, 1956.
12. MALANOVA, N.—Westnik. Oftalmol., 69, n.º 4, 10, 1956.
13. UHER, V.—Scritta. Med. Fac. Med. Univ. Masarik et Palack, 28, 80, 1955.
14. VAN ESPER, J.—J. pharm. Biol., 11, 45, 1956.
15. O'MALEY, E.—Arch. Phys. Med., 35, 500, 1954.
16. VERDÚ, R.—La Semana Médica (Buenos Aires), 5, 1200, 1957.
17. VERDÚ, R.—La Semana Médica (Buenos Aires), 5, 155, 1957.
18. VERDÚ, R.—La Semana Médica (Buenos Aires), 23, 1136, 1955.
19. CASTANAS, A.—La Semana Médica (Buenos Aires), 34, 1176, 1956.
20. FOURNIER, M., y MIZRAJI, M.—El día Méd. Uruguayo, 261, 414, 1953.
21. DOMENJOZ, R.—Schweiz. med. Wschr., 82, 1023, 1952.
22. BOEHM, K., y JUNG, F.—Klin. Wschr., 27, 18, 1949.
23. HEUBNER, W., y ALBATH, W.—Arch. f. exper. Path. und Pharmacol., 192, 383, 1939.
24. BROWNLEE, G.—Lancet, 258, 157, 1950.
25. NEUMANN, W., y STRACKE, A.—Arch. f. exper. Path. und Pharmacol., 213, 8, 1951.
26. BERGEL, F.; PARKES, M., y WRIGLEY, F.—Arch. int. pharmacodyn., 87, 339, 1951.
27. WILHELM, G., y DOMENJOZ, R.—Arch. int. pharmacodyn., 222, 169, 1954.
28. ROTHLIN, E., y CERLETTI, A.—Internal. arch. of Allergy., 4, 191, 1953.
29. SELYE, H.—Brit. Med. J., 1129, 1949, II.
30. BOURNE, G. H.—Brit. J. Exptl. Pathol., 32, 377, 1951.

#### SUMMARY

1. The writers introduce an original apparatus "Thermo-electrofor" for deep iontophoresis, by their own technique of transdermic perfusion. The apparatus possesses a wide range of clinical applications, especially in the field of rheumatology.

2. The rapid penetration of phenylbutazone is demonstrated in the limb of a guinea-pig.

3. Inflammation induced in guinea-pigs by formaldehyde serves as a test for the anti-inflammatory power of butazolidine perfused by the writers' iontophoretic technique.

4. Study of the anti-inflammatory power of butazolidine injected subcutaneously.

5. Comparison of the anti-inflammatory power of perfused butazolidine with that of the same substance injected subcutaneously. The former is shown to be very much greater.

6. A clear superaddition of effects is observed when butazolidine is administered simultaneously by both methods.

### ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wird über einen originellen "Thermo-elektrophor" zur Tiefeniontophorese unserer Methode der perkutanen elektrophoretischen Perfusion berichtet. Der Apparat hat ausgedehnte klinische Anwendungen im Gebiete der Rheumatologie.

2. Es wird die rasche Penetration von Phenylbutazon in der Pfote von Meerschweinchen nachgewiesen.

3. Es wird die entzündungswidrige Wirkung einer mit unserer iontophoretischen Technik durchgeführten Butazolidinperfusion in Meerschweinchen überprüft, bei welchen eine Entzündung mit Formaldehyd provoziert wurde.

4. Es wird die entzündungswidrige Wirkung von Butazolidin in subkutaner Injektion überprüft.

5. Es werden Vergleiche zwischen der entzündungswidrigen Wirkung von Butazolidin in Perfusion und in subkutaner Verabreichung angestellt, wobei die erstere der letzteren weit überlegen ist.

6. Die gleichzeitige Verabreichung von Butazolidin auf beiden Wegen bewirkt eine offensichtliche Summation der Effekte.

### RÉSUMÉ

1. Nous présentons un appareil original "Thermo-electrofor", pour iontophorèse profonde, par notre technique électrophorétique de perfusion transdermique. C'est un appareil de vastes applications cliniques, spécialement dans le camp de la rhumatologie.

2. On prouve la rapidité de pénétration de la phenylbutazone dans la patte du cobaye.

3. On étudie le pouvoir antiinflammatoire de la butazolidine perfondue par notre technique iontophorétique dans le cobaye, chez qui on provoque une inflammation par le formaldehyde.

On étudie le pouvoir antiinflammatoire de la butazolidine administrée sous-cutanément.

5. On compare le pouvoir antiinflammatoire de la butazolidine perfondue avec celui que l'on obtient avec l'administration sous-cutanée. Le premier est bien supérieur.

6. On apprécie une évidente sommation d'effets au moyen de l'administration simultanée de butazolidine par les deux voies.

## NOTAS CLÍNICAS

### CALCINOSIS DEL PANCREAS

(Presentación de dos casos.)

A. PAREJA CORONEL.

Guayaquil (Ecuador).

Las calcificaciones diseminadas del páncreas son relativamente raras, pero es una entidad clínica importante que necesita un pronto diagnóstico para verificar un tratamiento apropiado, pues la patología del páncreas tiene cada vez más interés, desde muchos puntos de vista relacionados primordialmente con la digestión, y aun con el funcionamiento del sistema nervioso, y ha sido motivo de inquietud para nosotros la nutrición, los fenómenos de defensa orgánica el conocer lo más ampliamente posible un estado especial relacionado con el páncreas, que es

la calcinosis de este órgano, que ha sido comprobada en un caso en nuestro servicio Santa Elena, del Hospital Vernaza, y otro en el Hospital Valenzuela.

Con este motivo hemos revisado, dentro de nuestras posibilidades bibliográficas, todo lo referente a las calcificaciones del páncreas, encontrándonos con artículos médicos que despiertan inquietud y que deben ser ampliamente conocidos, pues era una enfermedad relativamente poco conocida en la época en que la exploración radiográfica no se verificaba tan sistemáticamente como en la actualidad cuando se la usa en enfermedades del tubo digestivo o de cualquier órgano de la cavidad abdominal, porque en muchas ocasiones se trata de formas clínicas latentes de pancreopatías calcáreas, en las cuales, más de un 40 por 100, no se ha observado ningún síntoma que denunciara este estado.

Hasta el año 1949, PASCUCCI sólo encontró 52