REVISTA ESPAÑOLA DE FISIOLOGIA
R. esp. Fisiol., 22, n.° 2, 79-83. 1966

Cátedra de Farmacología
Facultad de Medicina de Valencia
(Director : Prof. Dr. V. Belloch)

Efecto antiexudativo de la higrotona

por

J. Esplugues, H. Bedate y A. Brugger

(Recibido para publicar el 17 de marzo de 1966)

El problema de la inflamación es de un interés creciente y siempre actual ya que, como afirma muy acertadamente HEILMEYER, la inflamación constituye uno de los fenómenos patológicos con que se enfrenta casi cotidianamente el médico práctico y ante el que hay que adoptar una conducta determinada. Por otra parte, la génesis de la inflamación es sumamente compleja y traduce una serie de alteraciones de diferente tipo tales como permeabilidad capilar, desequilibrio iónico, infiltración leucocitaria, respuesta conjuntiva, etc., cuya influencia en el proceso inflamatorio varía según la naturaleza de ésta.

Las alteraciones capaces de provocar inflamación pueden ser desencadenadas por diversas circunstancias patológicas y también en el laboratorio por determinados procederes físicos y químicos, y estos últimos sirven especialmente para la evaluación de la actividad antiinflamatoria de los fármacos. Para muchos de ellos la acción antiinflamatoria es la principal y constituye la razón de su empleo en clínica, mientras que para otros es simplemente una acción colateral, pero siempre interesante, que conviene conocer.

Teniendo presente estos conceptos, como también el hecho de observación clínica de la notable reducción conseguida con los diuréticos en los edemas inflamatorios, hemos estudiado desde este punto de vista la Higrotona y comparado los resultados obtenidos con los de la Butazolidina.

Hemos querido deslindar, en lo posible, la parte que se debía en este hecho a los cambios electrolíticos como consecuencia de una mayor eliminación renal de iones y líquido, de aquellos otros cambios debidos exclusivamente a los procesos que entran en juego en la inflamación, y para ello hemos revisado los diferentes procedimientos experimentales destinados a investigar los tres factores principales involucrados en la inflamación

1.° Permeabilidad a las proteínas y dilatación capilar.

2.° Emigración leucocitaria.

3.° Respuesta conjuntiva y desarrollo de exudado celular.

Ninguna de las sustancias utilizadas hasta ahora actúa sobre la totalidad del proceso, sino sobre alguno de los componentes, y los métodos de estudio reflejan

la acción parcial de la droga investigada.

Para determinar la actividad antiinflamatoria de un producto, se valora sobre el dolor, la dureza y la hinchazón de la parte afectada. Este último es el más fácil de medir y sus resultados son los más ostensibles. El edema ante una injuria depende parcialmente del volumen de líquido exudado, y éste, a su vez, está íntimamente relacionado con la cantidad de proteínas plasmáticas liberadas a raíz de un aumento de la permeabilidad vascular. Esta modificación vascular tiene lugar en dos fases: una inicial, corta, seguida de otra tardía más prolongada. La primera está producida por la liberación local de histamina y suerotonía, si bien el daño del endotelio vascular por la injuria puede contribuir a ello. La segunda fase, que es más prolongada, parece debida a una activación de otros mediadores todavía no identificados.

Los métodos de medida propuestos para evaluar la actividad de un antiinflamatorio son muy variados, y, en general, se clasifican según la fase de la inflamación sobre la que actúan. Así vemos:

1.° *Métodos basados en la supresión del aumento de la permeabilidad.* Como ya hemos dicho, el aumento de la permeabilidad vascular, determina un exudado, cuyo volumen puede ser medido volumétricamente (si hay exudado en cavidades), gravimétricamente (pesando el área) o por pletismografía.

La medida pletismográfica de la pata de la rata es uno de los métodos más utilizados (3). Se provoca para ello un edema inflamatorio por inyección en la pata, midiendo el hinchamiento de la misma antes y después de la inyección de la sustancia.

Tiene mucho interés la naturaleza de la sustancia irritativa empleada, que podemos clasificar en tres grandes grupos:

a) Irritativas, tipo formalina.

b) Compuestos que liberan sustancias endógenas responsables del incremento de la permeabilidad vascular, tipo dextrano y ovoalbúmina.

c) Las sustancias endógenas mismas: serotonina e histamina.

El edema aparece pronto, pero es poco duradero. Este método sirve simplemente para medir la respuesta vascular inmediata ante una agresión, así como la protección por diferentes sustancias antiinflamatorias. Tiene poco valor clínico porque la inflamación en clínica suele ser crónica, celular y proliferativa, mientras que aquí se trata de un proceso vascular agudo.

Otro método que nos evalúa la supresión del aumento de la permeabilidad en la inflamación, consiste en inyectar un colorante por la vena de la cola de ratón (4, 5, 7). Esta sustancia se une a las proteínas y cuando éstas exudan por el aumento de permeabilidad, tiñen las partes en que esta permeabilidad está incrementada, que puede ser general (caso de la histamina intraperitoneal), o simplemente local (calor, eritema por ultravioleta, efecto irritativo local, reacción antígeno- anticuerpo).

Otros métodos pueden ser utilizados con el mismo fin: pleuresía experimental, peritonitis por formalina, conjuntivitis por mostaza, lesión térmica (6), etc., pero los dos más empleados son los primeros, y aun dentro de ellos el pletismográfico.

2.° *Métodos para evaluar la emigración leucocitaria.* La emigración leucocitaria en la inflamación es un fenómeno independiente de la permeabilidad vascular, y se desconoce hasta qué grado está bajo la influencia de mediadores químicos, que por el momento parecen inciertos.

Los métodos de medida se basan en la inyección de sustancias irritativas o de antígenos a un animal previamente sensibilizado. A las seis horas se extirpa la

zona inflamada y se hace un estudio histológico con el que se puede contar el número y clase de leucocitos, así como medir la protección con las sustancias antiinflamatorias (1).

3.° *Métodos para evaluar la respuesta conjuntiva.* La naturaleza del exudado va a depender del tejido donde se desarrolle la inflamación y de la naturaleza de los utensilios que se emplean para provocarla.

En general se siguen los siguientes procedimientos:

a) inyección de 25 c.c. de aire en el tejido dorsal de la rata simultáneamente con una pequeña cantidad de trementina. De cuatro a catorce días después se mide el volumen del líquido exudado en el abceso formado y el grosor de la pared.
b) implantación de bolas de algodón de peso conocido en el tejido subcutáneo, y cuatro o cinco días después se pesan las mismas con el tejido granuloso formado alrededor, que se extirpa conjuntamente.

Como hemos visto por el esquema de métodos para la medida de la actividad antiinflamatoria de una sustancia, este proceso está constituido por una reacción tisular polifásica que va desde una rápida pero corta reacción vascular a una proliferación celular duradera.

El ideal para la medida de la actividad antiinflamatoria de una determinada sustancia es estudiar su acción sobre todas las fases involucradas en este proceso, analizando tanto si tiene efectos indirectos como directos sobre ella. Con el estudio completo propugnado se puede conseguir una correlación ajustada entre los resultados que se obtienen en el laboratorio y los beneficios que se dan en clínica.

Material y métodos

Para el estudio de la actividad antiinflamatoria de la Higrotona, nos hemos concretado por el momento a analizar el papel protector de esta sustancia sobre las modificaciones de la permeabilidad vascular o fase exudativa de la inflamación producidas por agentes irritantes. De todos los métodos propuestos, hemos seleccionado el de la pata de rata por parecer el más eficaz de los propugnados, aunque en general son demasiado nuevas todas las técnicas para poder dogmatizar en este terreno.

Hemos utilizado 50 ratones con un peso de 25 grs. Siguiendo la técnica pletismográfica de BUTTLER y col. (2).

Como agente inflamatorio empleamos solución de formaldehido al 8 %, trementina y solución de ovoalbúmina al 5 %.

Se ha inyectado 0,10 ml de estas sustancias en la región plantar de la pata posterior del ratón y se ha determinado el volumen de dicha pata a los 15 minutos, por haberse desarrollado el máximo aumento en este plazo de tiempo. Treinta minutos antes del agente inflamatorio hemos administrado intraperitoneal la sustancia a valorar (Higrotona) a la dosis de 4 mg/kg peso, y los resultados obtenidos los comparamos con los conseguidos con la Butazolidina a la dosis de 40 mg/kg peso, administrada 30 minutos antes del agente inflamatorio.

Los resultados los expresamos en inhibición por cien del edema producido en un grupo testigo de 50 ratones al que únicamente se le administró el agente inflamatorio.

Resultados

1.° *Edema producido por la solución de formaldehido al 8 %.* La inyección de 0,10 c.c. de esta solución, produce un aumento medio del volumen de la pata de 0,231 c.c. ± 0,033, que consideramos

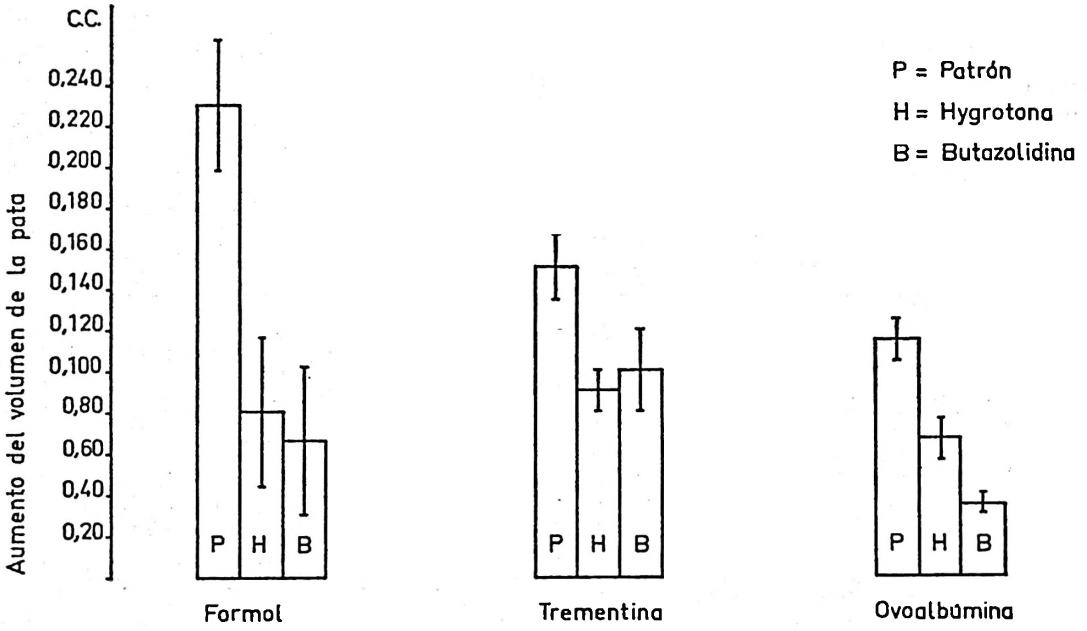

FIG. 1. Edema producido por formol, trementina y ovoalbúmina en la pata de la rata y su protección por la higrotona y butazolidina.

para los efectos de los cálculos valor 100.

La administración de *Butazolidina,* reduce el aumento de volumen a 0,066 c.c. ± 0,037, lo que representa una inhibición del 71,43 %.

La administración previa de *Higrotona,* reduce el aumento del volumen a 0,081 c.c. ± 0,036, lo que representa una inhibición del 64,93 %.

2.° *Edema producido por la solución de trementina.* La inyección de 0,10 c.c. de trementina produce un aumento medio del volumen de la pata de la rata de 0,150 c.c. ± 0,016, que consideramos también para los efectos de los cálculos valor 100.

La administración previa de *Butazolidina,* reduce el aumento del volumen a 0,109 c.c. ± 0,020, lo que representa una inhibición del 27 %.

La administración previa de *Higrotona,* reduce el aumento del volumen a 0,090 c.c. ± 0,011, lo que presenta una inhibición del 40 %.

3.° *Edema producido por ovoalbúmina.* La inyección de 0,10 c.c. de la solución de ovoalbúmina al 5 % produce un aumento medio del volumen de la pata de 0,114 c.c. ± 0,011.

La administración previa de *Butazolidina,* reduce el aumento a 0,035 c.c. ± 0,005, lo que representa una inhibición del 69 %.

La administración previa de *Higrotona,* reduce el aumento a 0,066 c.c. ± 0,009, lo que representa una inhibición del 42 %.

Resumen

La Higrotona tiene un efecto protector sobre la permeabilidad vascular aumentada por agentes irritantes tales como el formaldehido, trementina y ovoalbúmina.

Este efecto es ligeramente inferior al de la Butazolidina en el caso de la inflamación provocada por formaldehido y ovoalbúmina, pero superior a ésta cuando la irritación se debe a trementina.

Summary

Antiexudative effect of hygrotone

Hygrotone has a protective effect on vascular permeability, which is increased by limiting agents such as formaldehyde, turpentine and ovoalbumin.

This effect is slightly inferior to thhat of Butazolidine in the case of the inflammation provoked by formaldehyde and ovoalbumin, but superior to the latter when the irritation is due to turpentine.

Bibliografía

(1) BOYDEM, S.: *J. Exp. Med.*, **115**, 453, 1962.
(2) BUTTLER. Nature, 4560, 1957.
(3) DOMENJOZ, R.: *Int. Rec. Med. Gen. Practice Clinic.*, **165**, 467, 1952.
(4) JUDAH, J. D., and WILLOUGHBY, D. A.: *J. Path. Bact.*, **83**, 567, 1962.
(5) SPECTOR, *W. G.H J. Pharmacol. Rev.*, **10**, 475, 1958.
(6) SPECTOR, W. G. and WILLOUGHBY, D. A.: *Nature*, **196**, 1104, 1962.
(8) WILLOUGHBY, D. A.: *Brit. J. Radiol.*, **34**, 807, 1961.