

espectro que, como es sabido, favorecen el crecimiento de algunos hongos, especialmente los del tipo "monilia". Pero también está en lo posible que se trate de una moniliasis postoperatoria independiente de la micosis ulcerosa. Hoy día se describen con frecuencia casos clínicos de moniliasis digestiva desencadenados por el uso de antibióticos.

Teniendo presente la existencia de estos cuadros clínicos, que a veces son de un pronóstico fatal, el clínico debe estar avisado ante la frecuencia cada día mayor de las micosis del aparato digestivo.

BIBLIOGRAFIA

1. SINGER, H. A.—Arch. Med. Int., 873, 1927.
2. MARESCH, R.—Ztschr. f. Heilk., 28, 145, 1907.
3. LÖHLEIN, M.—Arch. f. Pat. Anat., 227, 86, 1919-20.
4. RUDNEW.—Cit. SINGER.
5. MARSHAND, E.—Werhand. d. Deutsh. Path. Gesselsch., 14, 183, 1910.
6. BENEKE, R.—Ztschr. f. Path., 7, 1, 1911.
7. TEUSTSCHLÄNDER, O.—Med. u. Chirur., 29, 127, 1917.
8. LJUBIMOWA, W. J.—Virchows Arch. f. Path. Anat., 214, 367, 1921.
9. LANG, F. J.—Virchows f. Path. Anat., 234, 367, 1921.
10. GALLI, V.—Arch. de Parasitología, I, 572, 1898.
11. REYNELL, P. C., MARTIN, E. A. y BEARD, A. W.—Brit. Med. J., 25 abril 1953.
12. NIÑO IN SPERONI.—Bol. Clin. Quirur. Univ. Buenos Aires, 5, 94, 1930.
13. LOURIVAL, S. y ALMEIDA, F.—J. Am. Med. Ass., 177, 1933.
14. VAHL, E.—Virchows Arch. f. Path. Anat., 21, 579, 1861.
15. RECKLINHAUSEN, F.—Virchows Arch. f. Path. Anat., 30, 366, 1864.
16. LJUBIMOWA, W. J.—La cit.
17. ALMEIDA, F.—La cit.
18. BHUL, L.—Ztschr. f. Biol., 6, 129, 1870.
19. BENELLI.—Beitr. z. Path. Anat. u. z. Allg. Path., 54, 619, 1912.
20. MEYMBURG, H.—Virchows Arch. f. Path. Anat., 229, 30, 1920.
21. PARROT.—Cit. SINGER.
22. ASKANAZY, M.—Virchows Arch. f. Path. Anat., 234, 111, 1921.
23. PICK, L.—Berl. Klin. Wschr., 57, 798, 1920.
24. MERKE, F.—Beitr. z. Klin. Chir., 130, 549, 1924.
25. BRUNSTEIN, A.—Thése. Geneve, 1907.
26. KIRCH, E. y STANNKE, E.—Mitt. a. d. Greengeb. D. Med. u. Chir., 36, 174, 1923.
27. MOPPER, G. G. y KAGEN, G.—Rev. Med. de la Suiza Rom., 42, 505, 1922.
28. HARTWICH, A.—Virchows Arch. f. Path. Anat., 241, 116, 1923.
29. HELLER, A.—Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 55, 116, 1895.

REVISIONES TERAPEUTICAS

MODERNO TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS EPILEPSIAS

F. VALVERDE GARCÍA.

Clinica de Nuestra Señora de la Concepción. Prof.: Doctor CARLOS JIMÉNEZ DÍAZ.

I) Principios generales de tratamiento.

Dado que la mayoría de los disturbios de tipo convulsivo que nos ocupan tienen su origen en la infancia, el cuidado, hasta un máximo posible, de un desarrollo normal de la capacidad mental y emocional a lo largo del período de crecimiento, han de ser los principales objetivos de la terapéutica. El número de episodios, bien sean de tipo convulsivo orgánico o puramente psíquico que pudieran controlarse, depende de un determinado número de condiciones, tales como la duración y severidad de los síntomas, el tipo de ataques, la preponderancia del factor genético, la presencia o ausencia de lesiones cerebrales, el tipo de terapéutica empleado y, finalmente, el ánimo de cooperación del paciente y de sus familiares.

A la vista de un paciente epiléptico el médico debe ganarse la confianza tanto del paciente como de los familiares y debe pensar que las epilepsias no desarrollan el curso catastrófico que normalmente se les asigna, e igualmente debe pensar y hacer saber que para nada interfieren el crecimiento y desarrollo normal del niño.

Indudablemente el tratamiento de un epiléptico no se relega exclusivamente a la actuación del médico formulando la receta de tal o cual preparado; los familiares, profesores, compañeros y especialmente

el propio paciente deben prestar su ayuda modificando en lo posible las circunstancias ambientales que rodean al epiléptico.

Las personas más allegadas al enfermo permanecen corrientemente ajenas al conocimiento de las estrechas relaciones existentes entre un "stress" mental y la incidencia de los ataques convulsivos. Quizá fuera conveniente hacer una revisión periódica por persona experta a fin de evitar cualquier conflicto mental o estado de ansiedad que en el ambiente habitual del paciente pudiera haber surgido. Ahora bien, esta observación, bien sea periódica o constante, que sobre el paciente se lleva, no debe tampoco caer en los extremos abusivos de un constante mimo; los pacientes epilépticos, por lo demás, con un nivel normal de inteligencia, tarde o temprano acaban por darse cuenta de esta especial actitud, interpretándola como un sentimiento de piedad hacia él, que puede desembocar en estados de disgusto o de pánico, motivo de constante ansiedad que indudablemente empeoran su estado, a no ser que el paciente, más inteligente todavía, adopte una postura filosófica de indiferencia u optimismo⁴⁸.

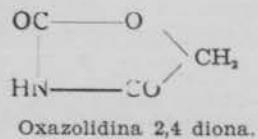
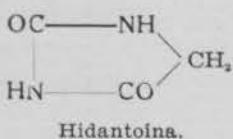
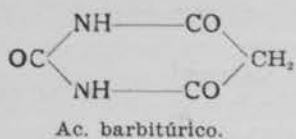
II) Tratamiento farmacológico.

En los casos excepcionales en que el tratamiento sea quirúrgico, el resto de los casos es controlado por medio de agentes farmacológicos.

Desde 1858 se ha empleado el bromuro para el tratamiento de las epilepsias, a quien vino a hacer compañía en 1912 los barbitúricos; pero dado que, en definitiva, aquéllos han resultado prácticamente anodinos en el tratamiento, nos relegaremos aquí exclusivamente a la exposición de la terapéutica moderna,

basada en el empleo de los derivados del ácido barbitúrico o malonilurea, de la hidantoína o glicolilurea, de las dionas y de otros de estructura varia que recientemente se han incorporado a la terapéutica.

La semejanza estructural de los tres primeros puede apreciarse comparando sus respectivas fórmulas:



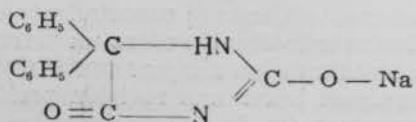
Siendo estas drogas, como luego veremos, capaces de producir cierto grado de toxicidad, habrán de administrarse con especial cuidado, pauta que podemos resumir en los tres apartados siguientes:

- Emplearlas sólo en aquellos casos donde la droga muestra su mayor eficacia.
- Evitar las asociaciones. Hay algunas altamente peligrosas.
- Comenzar siempre por dosis débiles.

A) Derivados de la hidantoína.

1) Difenil-hidantoinato de sodio.

Registrado con los nombres de Dilantina sódica y Fenitoína sódica en Estados Unidos, Dihydan en Francia y Epanutin en Inglaterra, fué introducido en la terapéutica por MERRIT y PUTNAM en 1937⁵⁴. Corresponde a la fórmula:



observando así su gran semejanza con la fenil-etil-hidantoína o nirvanol.

Las cantidades terapéuticas son innocuas para muchos animales de laboratorio y la medicación con esas dosis no parece tener efectos perjudiciales.

No es hipnótico y no presenta el estupor o la somnolencia observada con los barbitúricos. Se emplea en los casos de gran mal, solo o asociado al fenobarbital, en las epilepsias focales y en los ataques jacksonianos.

Dado que tiene una marcada acción depresiva sobre el diencéfalo¹⁸, se emplea también en las crisis puramente diencefálicas de petit mal.

La Dilantina o Epanutin es la droga de elección en los casos diagnosticados de epilepsia autónoma. MILLICHAP y LOMBROSO⁴¹ han estudiado 33 casos de vómitos cílicos, en los cuales se llega al diagnóstico de epilepsia autónoma por exclusión de cualquier otro proceso digestivo. En estos pacientes la Dilantina ha mostrado excelentes resultados.

GANGLOFF y MONNIER¹⁸ suponen que en el ataque cortical jacksoniano interviene paralelamente una hiperactividad diencefálica. Se describen así "ataques jacksonianos diencefálicos", que ocurrirían cuando el tálamo ventro-lateral descarga el área motora homolateral.

Según MONNIER^{43, 44, 45, 46}, esto explicaría por qué la Dilantina, con su actuación sobre diencéfalo, es eficaz en estas mal llamadas epilepsias de origen cortical.

La Dilantina se administra en cápsulas, comenzando por una dosis de 0,05 a 0,1 gr., tres veces al día^{20, 33}. Para reducir la irritación gástrica que produce, es conveniente tomarla en medio vaso de agua. La dosis se aumenta gradualmente a 0,2 gr. si fuera necesario. La droga es más rápidamente eficaz si se administra antes de las comidas.

Para los niños pequeños puede seguirse la siguiente pauta²⁰: 0,03 gr. dos veces al día, hasta la edad de cuatro años; si se tolera bien, se puede aumentar a 0,03 gr. tres o cuatro veces al día. Para las edades vecinas a los seis años, la dosis será de 0,1 gr. tres veces al día, durante una semana, después de la cual pueden darse 0,1 gr. cuatro veces al día.

La Dilantina puede administrarse parenteralmente como tratamiento del status epilepticus⁹. Se inyecta lentamente por vía intravenosa para obtener un efecto inmediato, procediendo después al empleo de una segunda dosis por vía intramuscular con efecto de mantenimiento⁴⁷. La inyección intravenosa se practica a razón de un centímetro cúbico por minuto de la disolución previamente preparada, hasta un total de 250 mg. Con este proceder se controlan así hasta el 80 por 100 de los casos de status epilepticus sin que aparezca intolerancia.

Se refieren en la literatura, como efectos secundarios producidos por el empleo de esta droga, una acción inicialmente estimulante y posteriormente depresora sobre la corteza adrenal¹¹, anemia megaloblástica²⁶ e hipertrofia gingival no controlada por la terapéutica antihistamínica⁶, pero abortada por un sistemático y energético masaje gingival o por la práctica de un frecuente lavado de dientes.

2) Metil-fenil-etil-hidantoína.

Conocido también con el nombre de Mesantoina en Estados Unidos y de Sedantoinal en Francia, controla totalmente el 44 por 100 de los casos de gran mal, mostrando escaso efecto en la epilepsia psicomotora y nulo en el petit mal³⁹. La dosis es de 0,1 gr. tres o cuatro veces al día³³.

Según NEHLIL⁴⁹, sería de valor específico en el tratamiento de la epilepsia temporal.

Como efecto secundario se ha descrito la aparición de un rash cutáneo³⁸.

ABBOTT y SCHWAB² recomiendan cesar el tratamiento cuando en el control hematológico, que siempre debe llevarse, caen los neutrófilos por debajo de 2.500.

Muestra excelentes resultados asociado al Fenobarbital, del que se darán 1 a 2 gr. al día.

3) Otros derivados de la Hidantoína.

En los compuestos de Hidantoína se muestra recientemente muy eficaz la sustitución en posición 5 por los radicales 5-fenil y 5,5-dialkil, evidenciando poderosos efectos hipnóticos, que se emplean principalmente en el tratamiento de las convulsiones producidas por el electroshock¹².

En 1950 introdujeron LIVINGSTON y SWEET⁵⁷ una nueva droga derivada de la Hidantoína y conocida con el nombre experimental de AC114, que es la 3-metil,5-fenil-hidantoína. Según los mencionados autores, posee poco efecto sedativo y escasa toxicidad.

dad, controlando el 60 por 100 de los pacientes con crisis de gran mal.

Otros derivados de la Hidantoína son la Melantoina y el Thiomedan suministrados en dosis de hasta 1 gr., repartido en varias tomas diarias. Producen frecuentes accidentes cutáneos que limitan su empleo.

B) Derivados del ácido barbitúrico.

1) Fenil-etil-malonilurea.

Conocido con los nombres de Luminal en Alemania, Gardenal en Francia y Fenobarbital en los Estados Unidos, fué introducido en la terapéutica para el tratamiento de la epilepsia en 1912 por HAUPTMAN²³. Continúa siendo la droga de elección de uso prolongado en casos de gran mal²⁷. Sus principales virtudes radican en su relativa eficacia como agente anti-epileptico específico, su fácil administración y escaso coste.

Su acción se deja sentir a la hora y media de haberlo ingerido y posee una acción específica sobre diencéfalo y rinencéfalo, cuya excitabilidad deprime no obstante aumentar la excitabilidad cortical¹⁸.

La toxicidad es escasa, pero tiene la desventaja de producir gran somnolencia, astenia y laxitud.

La dosis para niños oscila entre 8 mg. una a tres veces al día, a 0.09 gr. una a cuatro veces al día para niños mayores⁴⁸.

La dosis óptima para el adulto varía entre 0.1 a 0.25 gr. al día, aunque hay autores que emplean dosis de hasta 0.6 gr. al día¹⁰.

Frecuentemente se emplea asociado a otros anticonvulsivantes, como la Mesantoina y el Epanutin¹⁰.

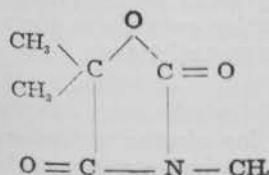
Ocasionalmente los pacientes muestran sensibilidad a la droga, en cuyo caso deberá ser suprimida. Puede aparecer una erupción maculopapular en la piel y mucosas y fiebre como signos de sobredosisificación.

C) Derivados de la Oxazolidina.

1) Trimetil-oxazolidina-diona.

Las dionas fueron introducidas en la terapéutica para el tratamiento del petit mal por RICHARDS y PERLSTEIN⁵⁶ en 1945. De ellas, la trimetil-oxazolidina-diona, conocida con el nombre de Epidiona en Francia y de Tridiona en los Estados Unidos, es la droga más eficaz en el tratamiento del petit mal y tipos acinéticos.

Su fórmula es la siguiente:



Según LIVINGSTON y BOKS³⁴, controla totalmente el 68 por 100 de los casos de petit mal. Tiene la desventaja de poseer elevada toxicidad, acción que se deja sentir sobre la médula ósea o el hígado. Las dionas pueden precipitar un ataque de grand mal⁵¹, por lo que es conveniente administrarlas con cuidado y asociadas al Fenobarbital.

La dosis corriente es de 2.1 gr. al día^{28, 29} para adultos y de 0.3 gr. a 1.2 gr. al día para niños, re-

partidas en tres o cuatro tomas. Puede prescribirse la droga también atendiendo a la razón de peso, suministrando en los niños 20 mg. por kg. de peso y día, pudiendo llegar hasta 70 mg. por kg. de peso y día.

La Tridiona no debe jamás combinarse con las hidantoínas, ni debe suprimirse bruscamente, ya que de hacerlo así puede originarse un status epilepticus extremadamente difícil de tratar, que incluso puede llegar a ser fatal.

Ya dijimos antes que la Tridiona puede precipitar un acceso de grand mal, en cuyo caso podrá suministrarse un barbitúrico o un compuesto de Hidantoína, pero retirando suavemente la Tridiona.

En la literatura se tiene noticia de unos 20 casos de desenlace fatal de epilépticos tratados con Tridiona⁵⁹.

Como efectos secundarios se ha señalado anemia aplástica y neutropenia, evidenciando con ello una acción tóxica irreversible de la Tridiona sobre la médula ósea²⁴.

LENNOX y col.^{15, 16, 31} no encuentran cambios significativos en la serie roja tras la administración de Tridiona, siendo muy notorias, en cambio, las alteraciones de la serie blanca con eosinofilia y leucopenia^{13, 14, 60}. Se indica frecuentemente la aparición de fotofobia^{17, 30}.

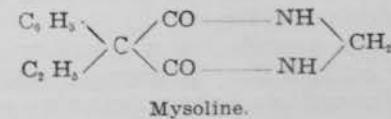
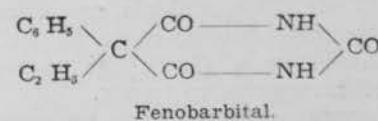
2) Dimetil-etil-oxazolidina-diona (Paradiona).

Es menos tóxica que la Tridiona, pero igualmente menos efectiva. La dosis es similar a la de aquélla y sus indicaciones las mismas.

D) Otros anticonvulsivantes.

1) Mysoline.

Es una droga de estructura intermedia entre las oxazolidinas y los barbitúricos. Su semejanza con el Fenobarbital se pone de manifiesto al comparar sus fórmulas:



Controla el 84 por 100 de los ataques de gran mal⁵⁰, haciéndolo de una forma completa, sin remisiones, en un 30 por 100²¹, siendo nula su eficacia en los ataques psicomotores y aumentando en cambio el número y frecuencia de las crisis de petit mal^{7, 19}.

La dosis oscila alrededor de 1 gr. al día⁵⁰, comenzando con 0.25 a 0.5 gr. al día, hasta alcanzar lentamente una dosis de 2 gr. al día³³.

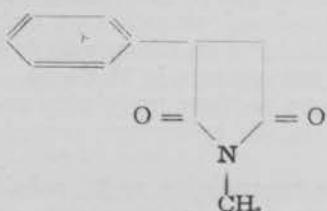
Parece ser que la Mysoline es metabolizada en el hombre y en la rata a un barbitúrico, que bien pudiera ser el Fenobarbital^{8, 52}, y tal vez las propiedades anticonvulsivantes de la Mysoline sean debidas a esta transformación.

No produce toxicidad sanguínea ni hepática, pero motiva marcada somnolencia, que obliga a suspender el tratamiento en un porcentaje elevado de casos.

Rara vez se describen casos de anemia macrocítica producida por su empleo³³, siendo más frecuente la aparición de ataxia^{22, 52} como efectos secundarios.

2) Metil-fenil-succinimida.

Conocido en Estados Unidos como Milontin, fué estudiado por ZIMMERMAN^{62, 63}; su fórmula corresponde a la siguiente:



En el control de los epilépticos es superior al Tridione, por ser relativamente atóxico.

Es conveniente alcanzar la dosis óptima al cabo de dos semanas⁴⁰; ésta es de 2,4 gr. al día, con la que se obtiene un control completo en un 30 por 100 de los casos de petit mal, y un 90 por 100 de los pacientes muestran disminución en el promedio de frecuencia de los ataques.

Se suministra en cápsulas de 0,3 gr., dando ocho al día, para alcanzar la dosis antes indicada de 2,4 gr. al día.

Según LENNOX y REY-BELLET⁵⁵, es útil también en el tratamiento de los ataques de gran mal y focales.

3) Fenacetil-urea (Fenurona).

Es un derivado de la acilurea, pudiéndose considerar como un barbitúrico de cadena abierta. Es una droga muy eficaz en el tratamiento de los ataques psicomotores originados en la parte anterior del lóbulo temporal, controla discretamente las crisis de gran mal y no actúa sobre el petit mal³².

La estadística de KEITH²⁵ arroja un control completo en un 23 por 100, y mejoría, con espaciamiento de los períodos intercríticos, en un 43 por 100.

La dosis es de 2 gr. al día^{32, 48, 61}, pudiendo darse 0,5 gr. repartidos en cuatro tomas.

Donde presenta mayor eficacia es como coadyuvante en una terapéutica anticonvulsiva que no se haya mostrado muy eficaz⁶¹.

Como efectos secundarios se describen disturbios psíquicos y emocionales, trastornos hepáticos, dermatitis medicamentosa, agranulocitosis y vómitos.

Debe retirarse al menor síntoma de toxicidad.

4) Acetazolamida.

El Diamox o acetazolamida es una sulfamida heterocíclica que corresponde a la 2,acetyl-amino, 1,3,4 tioldiazol, 5,sulfamida.

Su mecanismo de acción lo ejerce en virtud de la propiedad que presenta de inhibir la anhidrasa carbónica.

Su efecto anticonvulsivante se efectuaría por un mecanismo similar al de la dieta cetógena, ya que la ligera acidosis sanguínea producida al inhibir el sistema carbónico-anhidrasa actúa con poder anticonvulsivante³⁸. Dado que la anhidrasa carbónica abunda, además de en el cerebro, en el riñón, esto expli-

caría la excreción aumentada de sodio que se observa en la orina y la poliuria presentes en los enfermos tratados con Diamox.

Su principal uso encuadra dentro de los casos en que falla la terapéutica habitual. Estos epilépticos refractarios responden en un 90 a 99 por 100, con control completo al Diamox³⁸.

La dosis es de 250 mg. tres veces al día, durante dos meses³⁶, y los tipos de epilepsia que mejor controla, cuando se suministra aisladamente, son los ataques de gran mal y petit mal³.

5) Clorpromacina o Thorazina.

Se emplea como tratamiento específico de los disturbios emocionales de los pacientes epilépticos, tan importantes en determinadas ocasiones. Puede ser administrada en grandes dosis sin peligro alguno, pudiendo darse así hasta 300 mg. al día⁴; lo único necesario que hay que tener en cuenta es procurar mantener constante el nivel de la droga, ya que a menudo hay alteraciones del carácter de tipo crónico que experimentan una grave recaída al suprimir la medicación⁵.

6) Otras drogas anticonvulsivantes.

Existen otra serie de drogas que, aunque no tan eficaces como las anteriormente expuestas, tienen a veces indicaciones específicas.

La Xilocaina y el Tribromoetanol o Avertina se han empleado en el tratamiento del status epilépticus.

El Meprobamato se ha mostrado eficaz en el tratamiento de los ataques motores menores, siendo nula su acción en el gran mal y psicomotor. La dosis es de 0,5 a 2,5 gr. al día, y como efecto secundario a menudo se presenta adormecimiento³⁵.

Con lo anteriormente expuesto hemos pasado revista a los fármacos anticonvulsivantes de mayor interés y de los que habitualmente puede disponerse en la práctica, sabiéndolos dosificar y combinar en ciertos casos, no olvidando el control que periódicamente debe hacerse sobre todo enfermo recetado para el despistaje precoz de cualquier evento de tipo tóxico que por sobredosificación o especial idiosincrasia del paciente pudiera surgir, y sin olvidar establecer las modificaciones sobre el medio ambiente en que se desenvuelve el enfermo que tan importantes parecen a veces ser, desde el punto de vista desencadenante de las crisis.

Como complemento, presento la tabla I, tomada de LENNOX y GIBBS, con la indicación terapéutica para cada tipo de desorden convulsivo y con indicación de sus principales características.

III) Control de los efectos secundarios producidos por la terapéutica anticonvulsivante.

La terapéutica anticonvulsivante ideal sería aquella que no presentase efectos secundarios y que controlase todos los tipos de convulsiones. Desgraciadamente no existe todavía un compuesto que reúna tales condiciones, y dado que existen diferentes tipos de epilepsia es corriente prescribir dos o más drogas diferentes, al objeto de obtener un control satisfactorio. A pesar de todo esto podemos obtener un control bastante bueno cuando con el uso de una tera-

TABLA I

TIPO	PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS	TERAPÉUTICA
Gran mal	Convulsiones tónico-clónicas generalizadas con pérdida del conocimiento	Derivados de la Hidantoina. Fenobarbital.
Focal	Síntomas locales, iniciando convulsiones generalizadas con pérdida de conciencia	Neurocirugía. Derivados de la Hidantoina. Fenobarbital.
Jacksoniano	Sensación de marcha o movimiento, sin pérdida de conocimiento	Neurocirugía. Derivados de la Hidantoina. Fenobarbital.
Petit mal	Pérdida transitoria de conciencia	Tridiona. Dieta cetogena. Todas.
Psicomotor	Periodos de amnesia con o sin convulsiones	Tridiona. Dieta cetogena. Derivados de la Oxazolidina. Fenobarbital.
Mioclonía	Bruscos impulsos de extremidades	
Acinético	Brusca pérdida de la postura	

péutica adecuada se logra obtener una completa ausencia de ataques o, por lo menos, una disminución en su frecuencia.

Los efectos secundarios se pueden dividir en benignos y graves⁵⁷.

A) Efectos secundarios benignos.

Hay que pensar que la cuantía y gravedad de los efectos secundarios está en razón directa a las dosis empleadas. Así, 100 ó 200 mg. de Fenobarbital, en un adulto de 70 kg., no produce efectos secundarios; pero a medida que se aumenta la dosis los efectos secundarios aparecen y se hacen más numerosos, hasta que en el caso del Fenobarbital se presenta ataxia, nistagmus o somnolencia.

La mayor parte de los efectos secundarios producidos por los anticonvulsivantes desaparecen con la habituación, cuando éstos son benignos; por ello se recomienda comenzar por dosis pequeñas y alcanzar la dosis óptima lentamente. La Mysoline, por ejemplo, en un tercio de los casos requiere un tiempo de dos o tres semanas antes de que pueda ser perfectamente tolerada. Algunas veces, no obstante, los efectos secundarios no desaparecen con la habituación, lo cual puede ser subsanado por la administración de otro compuesto.

El Epanutin y la Mysoline, cuando se toman con el estómago vacío, frecuentemente producen anorexia, lo que no ocurre si se toma después de la ingesta.

Otro de los efectos secundarios producido por el Epanutin es la hipertrofia gingival, que aparece cuando se sobrepasa ampliamente la dosis, pero que no se produce si ésta permanece en los límites antes asignados; y, caso de aparecer, ya expuse cómo puede controlarse recurriendo a la práctica del cuidado de la boca.

Los efectos secundarios benignos citados por SCHWAB⁵⁷ son: somnolencia, fotofobia, hipertrofia gingival, gastritis, leve depresión, anorexia no muy acentuada, nistagmus, disgracia, discreta ataxia, cefaleas, rash cutáneo temporal, pérdida de la memoria en grado discreto, irritabilidad y torpeza de movimiento.

Se encuentran efectos benignos secundarios a me-

nudo que no pueden combatirse y que no hay más remedio que aceptarlos como un pequeño tributo dado a la curación; es lo que ocurre con la pérdida del poder sexual, que acaece cuando se emplea la Mysoline o la Mesantoína y, ocasionalmente, el Fenobarbital.

Es frecuente observar reacciones de piel y de mucosas que pueden aparecer tras un tiempo variable después de la instauración de la terapéutica; se caracteriza por rash papular en vientre, pecho y hombros, siendo más frecuente en niños; en casos de marcada intolerancia, en que el niño no puede tolerar el escozor, no habrá más remedio que hacer una sustitución. No obstante, habrá de estar alerta por si la erupción es producida por cualquier otra causa, en cuyo caso podremos evitar una inútil retirada de la medicación.

Según SCHWAB y col.⁵⁷, el porcentaje de efectos secundarios benignos sería del 18 por 100 con el Millontin, 23 por 100 cada una: Tridiona y Epanutin, y 36 por 100 cada una: Mysoline y Mesantoína.

Aproximadamente el 70 por 100 de los efectos secundarios desaparecen con la habituación, requiriendo el restante porcentaje el cambio de la droga.

B) Efectos secundarios graves.

Las dionas son la serie que producen mayores y más serios efectos secundarios. ABBOTT y SCHWAB¹ han revisado la literatura a este respecto, y ya hemos citado que se conocen varios casos de éxito letal por el empleo de la Tridiona. Esta es, efectivamente, la droga que mayores accidentes produce, principalmente intoxicación de la médula ósea y del hígado, afectando también al riñón, donde produce una nefrosis, que tiene la particularidad de remitir al retirar la droga, con completo restablecimiento.

ABBOTT y SCHWAB¹, que poseen experiencia sobre la Tridiona, Paradiona, Mesantoína y Fenurona, encuentran que los porcentajes de reacciones cutáneas reversibles y disturbios sanguíneos están en la misma cuantía (5 a 10 por 100), siendo la reversibilidad de los accidentes sanguíneos más graves sólo del 2 al 4 por 100. La lista de efectos secundarios graves dada por estos autores es: leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia, tendencia hemorrágica,

gípara, hepatitis, ictericia, atrofia aguda amarilla, fuerte anorexia, dermatitis exfoliativa, nefrosis y comportamiento psicótico.

Por su parte, el paciente debe poner en conocimiento del médico el menor síntoma que note, y éste, a su vez, debe ordenar un análisis completo de sangre, con clara especificación de la serie blanca, a fin de estimar el número de polimorfonucleares, por si hubiera alteraciones en la fórmula leucocitaria.

Se recomienda, antes de comenzar el tratamiento, hacer una determinación de hemoglobina y recuento de serie blanca; si inicialmente hay 4.000 leucocitos, se abstendrá de hacer uso de cualquiera de las drogas que producen descenso de la serie blanca; igual proceder se seguirá si el recuento de polimorfonucleares es menor del 50 por 100 ó si la hemoglobina está por debajo de 10 gr.

Posteriormente a la instauración de la terapéutica pertinente es necesario llevar un control riguroso de la fórmula sanguínea, realizado por lo menos cada dos semanas.

También se recomienda hacer una vez al mes el test de la urobilinogenuria⁵⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. ABBOTT, J. A., y SCHWAB, R. S.: New England J. Med., 242, 943; 1950.
2. ABBOTT, J. A., y SCHWAB, R. S.: New England J. Med., 250, 197; 1954.
3. ANSELL, B., y CLARKE, E.: Brit. Med. J., 4, 968, 650; 1956.
4. BONAFEDE, V. I.: Arch. Neurol. Psychiat., 74, 158; 1955.
5. BONAFEDE, V. I.: Arch. Neurol. Psychiat., 77, 243; 1957.
6. BREG, W. R., y FALGETTI, J. P.: New England J. Med., 257, 1.128; 1957.
7. BRIGGS, J. N., y TUCKER, J.: Lancet, 1, 19; 1954.
8. BUTLER, T. C., y WADDELL, W. J.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 93, 544; 1956.
9. CARTER, C. H.: Arch. Neurol. Psychiat., 79, 136; 1958.
10. COHEN, B.; SHOWSTACK, N., y MYERSON, A.: J. Am. Med. Ass., 114: 480; 1940.
11. COSTA, P. J.; GLASER, G. H., y BONNYCASTLE, D. D.: Arch. Neurol. Psychiat., 74, 88; 1955.
12. CHEN, G. Sc.; ENSOR, C. R., y CLARKE, I. C.: Arch. Neurol. Psychiat., 66, 329; 1951.
13. DAVIDOFF, E.: New York J. Med., 47, 1.492; 1947.
14. DAVIES, G. R., y SPILLANE, J. D.: Brain, 72, 140; 1949.
15. DAVIS, J. P., y LENNOX, W. G.: J. Pediat., 31, 24; 1947.
16. DAVIS, J. P., y LENNOX, W. G.: A. Res. Nerv. Ment. Dis., 26, 423; 1947.
17. DE JONG, R. N.: Am. J. Psychiat., 103, 162; 1946.
18. GANGLOFF, H., y MONNIER, M.: EEG Clin. Neurophysiol., 9, 43; 1957.
19. GREENSTEIN, L., y SAPIRSTEIN, M. R.: Arch. Neurol. Psychiat., 70, 469; 1953.
20. GROLLMAN, A.: Pharmacology and Therapeutics. Lea & Febiger, Filadelfia, 1954.
21. HANDLEY, R., y STEWART, A. S.: Lancet, 1, 742; 1952.
22. HANDLEY, R., y STEWART, A. S.: Lancet, 262, 6.711; 1952.
23. HAUPPTMANN, B.: Münch. Med. Wschr., 59, 1.907; 1912.
24. KAPLAN, S. R.; LEVY, G., y SCHWARTZ, S. O.: Dis. Nerv. System, 10, 339; 1949.
25. KEITH, H. M.: Am. J. Dis. Child., 80, 719; 1950.
26. KIDD, P., y MOLLIN, D. L.: Brit. Med. J., 5.051, 974; 1957.
27. LENNOX, W. G.: J. Am. Med. Ass., 114, 1.347; 1940.
28. LENNOX, W. G.: J. Am. Med. Ass., 129, 1.069; 1945.
29. LENNOX, W. G.: J. Pediat., 29, 356; 1946.
30. LENNOX, W. G.: Nerv. Child., 6, 38; 1947.
31. LENNOX, W. G.: J. Am. Med. Ass., 134, 138; 1947.
32. LITTLE, S. C., y McBRYDE, R. R.: Am. J. M. Sci., 219, 494; 1950.
33. LIVERSEDGE, L. A.: Practitioner, 180, 119; 1958.
34. LIVINGSTON, S., y BOKS, L.: New England J. Med., 253, 138; 1955.
35. LIVINGSTON, S., y PAULI, L.: J. Dis. Child., 94, 277; 1957.
36. LIVINGSTON, S.; PETERSON, D. y BOKS, L.: Pediatrics, 17, 541; 1956.
37. LIVINGSTON, S., y SWEET, A. Y.: Bull. Johns Hopkins Hosp., 86, 359; 1950.
38. LOMBROSO, C. T.; DAVIDSON, JR. D. T., y GROSSI-BIANCHI, M. L.: J. Am. Med. Ass., 160, 268; 1956.
39. LOSCALZO, A. E.: Neurology, 2, 403; 1952.
40. MILLICHAP, J. G.: Lancet, 2, 907; 1952.
41. MILLICHAP, J. G., y LOMBROSO, C. T.: Pediatrics, 15, 705; 1955.
42. MONNIER, M.: IV Congr. Neurol. Intern., 1949.
43. MONNIER, M., y FISCHER, R.: Helv. Physiol. Acta, 8, C55; 1950.
44. MONNIER, M.: Acta Neuroveget, 7, 84; 1953.
45. MONNIER, M.: Rev. Neurol., 93, 267; 1955.
46. MONNIER, M., y LAUE, H.: Helv. Physiol. Acta, 11, C76; 1953.
47. MURPHY, J. T., y SCHWAB, R. S.: J. Am. Med. Ass., 160, 385; 1956.
48. NELSON, W. E.: Textbook of Pediatrics, Saunders Filadelfia, 1954.
49. NEHLIL, J.: Presse Méd., 62, 760; 1954.
50. PENCE, L. M.: Texas J. Med., 50, 290; 1954.
51. PETERMAN, M. G.: Am. J. Dis. Child., 84, 409; 1952.
52. PLAAS, G. L.; FUJIMOTO, J. M., y HINE, C. H.: J. Am. Med. Ass., 168, 1.769; 1958.
53. PRICHARD, J. S.; MURPHY, E. G., y ESCARDO, F. E.: Canadian Med. Ass., J., 76, 770; 1957.
54. PUTNAM, T. J., y MERRIT, H. H.: Science, 85, 525; 1957.
55. REY-BELLET, J., y LENNOX, W. G.: Arch. Neurol. Psychiat., 77, 23; 1957.
56. RICHARDS, R. K., y PERLMSTEIN, M. A.: Arch. Neurol. Psychiat., 55, 164; 1945.
57. SCHWAB, R. S.; TIMBERLAKE, W. H., y ABBOTT, J. A.: Med. North Am., sept. 1954.
58. WATSON, C. J.; SCHWARTZ, S.; SBOROV, V., y BERTIE, E.: Am. J. Clin. Path., 14, 605; 1944.
59. WELLS, C. E.: Arch. Neurol. Psychiat., 77, 140; 1957.
60. WHITTY, C. W.: Brit. Med. J., 2, 311; 1949.
61. ZEIFERT, M.: Dis. Nerv. System, 10, 245; 1949.
62. ZIMMERMAN, F. T.: Arch. Neurol. Psychiat., 66, 156; 1951.
63. ZIMMERMAN, F. T.: New York State J. Med., 55, 2.338; 1955.

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Marcumar como profiláctico de la trombosis postoperatoria.—De un total de 3.455 enfermos sometidos a una intervención quirúrgica, CRAMER y POHLHAUS (*Beitr. Klin. Chir.*, 196, 1, 1958), aparte de otras medidas, administran predominante o exclusivamente marcumar como anticoagulante a 3.194. Solo tres de los enfermos tratados con anticoagulantes murieron de embolia pulmonar, en contraste con 16 en los que hubo de suspenderse la terapéutica por existir contraindicaciones. Se produjeron infartos pulmonares en otros 24 enfermos e intensa trombosis en 8, a los que no se le había administrado la terapéutica anticoagulante. Así, la incidencia de trombosis y embolia pulmonar y, especialmente, la de embolia pulmonar fatal, se vio evidentemente reducida por la terapéutica anticoagulante. En conjunto, se muestran satisfechos de este método de profilaxis de la trombosis postoperatoria.

Aplicaciones clínicas de la clorotrianesina.—En los últimos tres años, RAVINA y RAVINA (*Presse Méd.*, 66, 761, 1958) han empleado la clorotrianesina (Tace) en aproximadamente 100 enfermos, que requirieron el tratamiento con estrógeno por diversas razones. Debido a su liberación gradual es muy útil para el tratamiento de los trastornos hormonales en las mujeres, especialmente durante la menopausia; y en 47 enfermas en esta situación y a la dosis de 1-2 cápsulas (12-24 mgrs.) diarias por vía oral, durante 30-60 días, según la intensidad del trastorno y la rapidez y eficacia que tuvo la droga, se vieron efectos clínicos francamente favorables, confirmándose la acción estrogénica de la droga por la citología vaginal. En 30 mujeres han utilizado el Tace para suprimir la lactación, obteniendo los mejores resultados cuando se administró a dosis relativamente grandes e inmediatamente después del parto;