

## ORIGINALES

## ESTUDIO EXPERIMENTAL Y CLINICO DE LA ACCION DEL PARALDEHIDO SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO Y ESPECIALMENTE DE SU EFECTO ANTICONVULSIVANTE (\*)

F. J. DE ELÍO, P. G. DE JALÓN y S. OBRADOR

Instituto de Investigaciones Médicas del Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ. Instituto de Neurocirugía e Instituto de Farmacología Experimental del Prof. B. LORENZO VELÁZQUEZ. Madrid.

En ocasiones los estados convulsivos observados en clínica, y especialmente en el curso de operaciones neuroquirúrgicas, al intervenir enfermos epilépticos, cuando se estimula la corteza cerebral, etc., no ceden fácilmente a los barbitúricos, sulfato de magnesia y otros fármacos que se usan corrientemente. Estos estados convulsivos operatorios o postoperatorios pueden adquirir en algunos casos una extrema gravedad, terminando fatalmente. En nuestro trabajo combinado, neuroquirúrgico y anestésico, hemos tenido situaciones difíciles de este género, que nos han llevado al ensayo de diferentes agentes farmacológicos.

En nuestra busca de una droga rápida y eficaz para terminar una crisis convulsiva, que al mismo tiempo no fuese tóxica para comprometer el estado general de un enfermo en estado de mal epiléptico, probamos el paraldehido en inyección intravenosa.

CERVELLO (1884) fué el primero que hizo uso de las propiedades narcóticas del paraldehido. La vía de administración oral fué desechada debido a su olor desagradable y a su acción irritante local, siendo reemplazada por la vía rectal, utilizada actualmente para anestesia basal. NITZESCU y IACOBIVICI (1934) usaron el paraldehido por vía endovenosa (0,15 a 0,2 c. c. por kilogramo de peso) como anestésico basal, continuando después la anestesia con éter. WECHSLER (1940) señaló que la inyección endovenosa lenta de 1 c. c. de paraldehido puro detiene las convulsiones del estado de mal convulsivo, y el enfermo se duerme inmediatamente.

En nuestra experiencia clínica vimos en seguida la intensa acción anticonvulsivante del paraldehido, y decidimos estudiar detenidamente, con medios experimentales y clínicos, la toxicidad de esta sustancia y sus acciones sobre los distintos niveles nerviosos.

## A. TOXICIDAD.

El paraldehido ( $\text{CH}_3\text{-COH}$ )<sub>3</sub> es un polímero del acetaldehido. Es una sustancia líquida incolora y transparente, de olor característico y de sabor quemante. Soluble en agua (1 : 8) y miscible en alcohol. Es relativamente poco tóxico; la inyección intravenosa de 0,5 c. c. por 1 kilogramo de peso provoca una depresión escasa y transitoria de la presión arterial y respiración; usado en dosis terapéuticas (0,1 a 0,2 c. c. por kilogramo de peso) en conejos, gatos y perros, esta acción depresora sobre la circulación y respiración es poco o nada manifiesta.

(\*) Trabajo presentado a la Society of British Neurological Surgeons, Reunión de Dublín, 1948.

En el hombre en condiciones normales y experimentos de control, dosis pequeñas de paraldehido (1 a 3 c. c. intravenosos) producen durante varios minutos una tos intensa y pertinaz, variable en diferentes sujetos y debida a la irritación de la mucosa bronquial al eliminarse en parte por dicha vía. Con estas dosis no aparecen cambios de conciencia, ni modificaciones marcadas cardio-vasculares o solamente un ligero y transitorio descenso en la presión arterial. Casi siempre se observa un efecto estimulador sobre la respiración. Inyectando dosis más altas de 0,1 c. c. por kilogramo (aproximadamente unos 6 c. c. en adultos), aparecen ya efectos narcóticos ligeros, aunque el sujeto responde a los estímulos intensos. Con dosis más altas (9 a 12 c. c. en adultos), la acción narcótica es más marcada, y se inicia al terminar la inyección, con lo cual se logra abolir el efecto tisígeno señalado anteriormente. La presión arterial desciende ligeramente y aparece una hiperpnea con aumento en la amplitud de las respiraciones. En ningún caso hemos observado efectos tóxicos, ni trastornos secundarios a pesar de usar estas dosis tan elevadas y de acción narcótica.

## B. RESPUESTAS MOTORAIS DE LA CORTEZA CEREBRAL.

1. *Estudio experimental.*—En gatos bajo anestesia superficial con Dial se estimulaba el área motora y se registraban las contracciones del músculo tibial anterior contralateral con un miógrafo isométrico. Como estímulos empleábamos descargas de condensadores de diez segundos de duración, con frecuencia de 50 estímulos por segundo, suministrados durante períodos de cinco segundos, con electrodo bipolar y directamente sobre la corteza. El aparato de estimulación era de tipo electrónico, modelo Walter y Richtie.

Inmediatamente después de una dosis de paraldehido intravenoso (0,05-0,1), el umbral de excitación cortical, medido por el voltaje necesario para desencadenar una respuesta (2-4 voltios) y dejando iguales la duración y frecuencia del estímulo, aumentaba mucho y la corteza perdía sus respuestas para el voltaje empleado (12 voltios). Esta acción depresora cortical duraba en una forma absoluta unos veinte a treinta minutos, y después iban reapareciendo las respuestas, aunque mucho más disminuidas que antes de inyectar la droga.

2. *Observaciones clínicas.*—En cinco enfermos neuro-quirúrgicos operados con anestesia local, y donde era necesario estimular la corteza con fines terapéuticos (extirpaciones en tres epilépticos focales), o para delimitar el área motora (dos casos de hemiatetosis) probamos también la acción del paraldehido. En uno de los enfermos, inyectado con una dosis pequeña de paraldehido, no pudimos lograr ninguna respuesta cortical. En los otros cuatro enfermos desencadenamos con la estimulación de control respuestas motoras y ataques convulsivos. En tres de ellos la inyección de paraldehido detuvo inmediatamente la crisis y después las respuestas corticales estaban deprimidas, y sólo aparecían con estímulos más intensos; en uno de éstos, después de otra dosis de 1 c. c. de paraldehido persistió la ele-

vación del umbral de la corteza, y solamente logramos ligeros movimientos clónicos con estímulos repetidos e intensos (10 voltios) en relación con el umbral de control (5 a 6 voltios). En otro enfermo (epileptico post-traumático) la estimulación de un foco epileptógeno bien delimitado y cercano a la cicatriz

la corteza cerebral de ambos hemisferios a través de electrodos de plata insertados en agujeros de trépano y que llegaban hasta la dura. Se tomaron registros bipolares con la preparación conectada a tierra y empleando un electroencefalógrafo de cuatro canales de inscripción de tinta, modelo Grass.

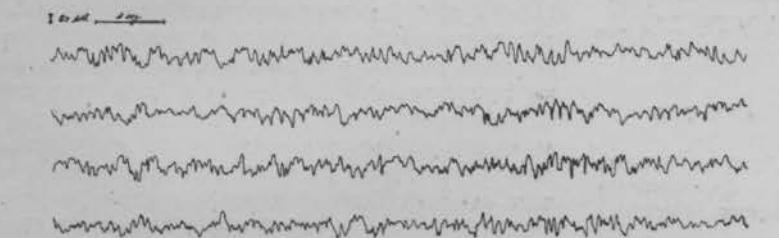


Fig. 1.—Gato anestesiado con Nembutal. Registros eléctricos corticales. Actividad espontánea en estado de reposo.

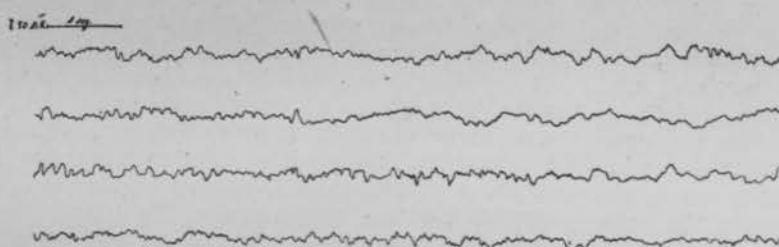


Fig. 2.—El mismo animal de la figura anterior a los sesenta segundos de inyectar 0,1 c. c. de paraldehido intravenoso por kilogramo de peso. Aparece una marcada disminución de la actividad espontánea.

Fig. 3.—Gato anestesiado con Nembutal. Registros bipolares de la corteza cerebral. La flecha indica el momento de inyectar 300 mgr. de Cardiazol intravenoso, que desencadena actividad convulsivante.

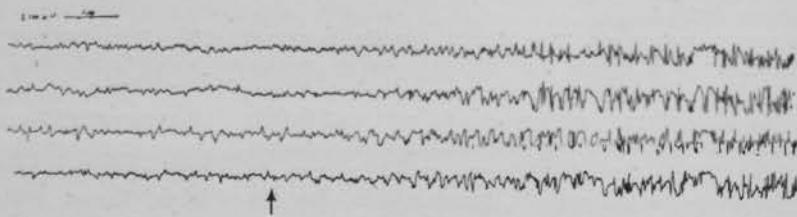


Fig. 4.—El mismo experimento de la figura anterior 15 segundos después en plena crisis convulsiva.

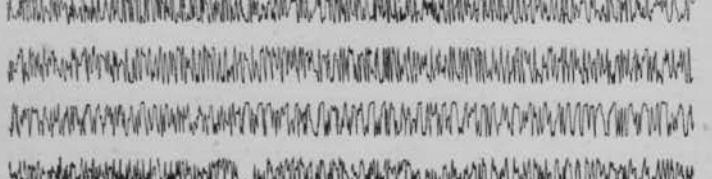
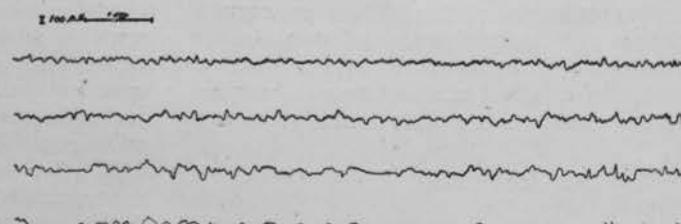


Fig. 5.—El mismo experimento de las figuras 3 y 4. Actividad cortical a los cuarenta segundos de inyectar 0,1 c. c. de paraldehido intravenoso.



meningo-cerebral desencadenaba crisis con voltajes de 2 a 6 voltios; después de inyectar 2 c. c. de paraldehido la corteza se hizo menos excitante, y solamente con voltajes de 8 voltios aparecieron ligeras descargas clónicas.

#### C. ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL.

1. *Estudio experimental.*—En gatos con anestesia de Nembutal se estudió la actividad eléctrica de



La actividad espontánea de la corteza cerebral aparece en estos animales en forma de unas descargas de ondas irregulares con frecuencias variables entre 4 a 12 por segundo, y con voltaje que oscila entre 50 a 200 microvoltios. La inyección intravenosa de dosis pequeñas de paraldehido (0,05 c. c. por kilogramo) no modifica habitualmente la actividad espontánea cortical. Dosis mayores (0,1 c. c. por kilogramo) producen una disminución de la actividad bioeléctrica cortical que aparece a los veinte o trein-

ta segundos de la inyección (figs. 1 y 2) y que dura unos quince a veinte segundos, con recuperación lenta después. Con dosis mayores (0,15 a 0,2 c. c. por kilogramo) se llega a una abolición casi completa y duradera de los ritmos corticales, y después presentaremos ejemplos de esta acción (figs. 7 y 8).

Con la inyección de Cardiazol (300 mgr. i. v.) se desencadena, a partir de los cinco a quince segundos de la inyección, actividad convulsivante, traducida en descargas de ondas en agujas (spikes) de muy alto voltaje (300 a 500 microvoltios), con ondas lentas superpuestas y con frecuencias de 14 a 16 por

la inyección del paraldehido desaparece toda la actividad convulsiva y la corteza recupera su actividad espontánea habitual, aunque disminuida (fig. 5).

Después del paraldehido, nuevas dosis de cardiazol de 300 mgr. no desencadenan ya ninguna actividad convulsiva en la corteza, y solamente con dosis enormes de cardiazol (600 mgr.) pueden provocarse descargas convulsivas (fig. 6), que disminuyen a los diez segundos de inyectar una dosis de 0,2 c. c. de paraldehido por kilogramo de peso. Esta dosis no sólo hace desaparecer las descargas convulsivas, sino que también produce a los veinticinco segundos de

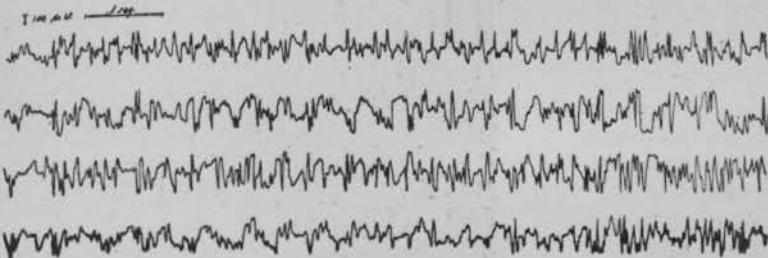


Fig. 6.—Gato anestesiado con Nembutal. Registro cortical. Actividad convulsiva desencadenada por el Cardiazol (600 miligramos intravenoso). Registro a los diez segundos de la inyección.

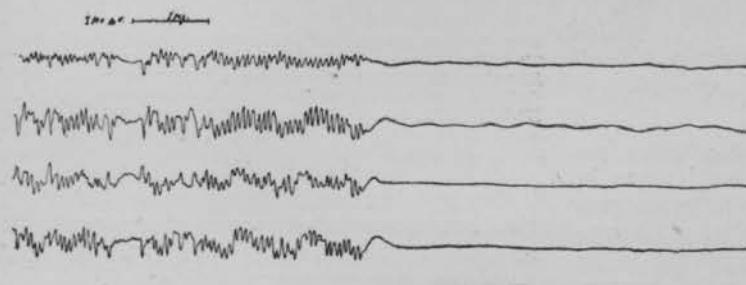


Fig. 7.—El mismo experimento de la figura anterior. A los veinte segundos de inyectar paraldehido (0,2 c. c. por kilogramo intravenoso). Abolición completa de la actividad cortical.

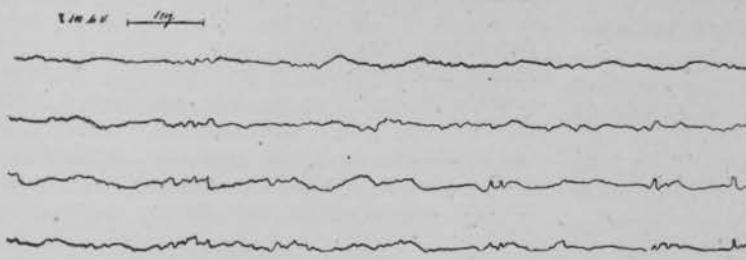


Fig. 8.—El mismo experimento de las figuras 6 y 7. A los dos minutos y medio de la figura anterior.

segundo (fig. 3). Algunos segundos después la actividad convulsiva se hace todavía más dominante en todo el cerebro en forma de descargas rápidas en agujas con frecuencias hasta de 20 por segundo y voltajes de 400 a 500 microvoltios (fig. 4). La crisis convulsiva intensa dura hasta treinta y cinco segundos, y va seguida de un período posterior de disminución de la actividad convulsiva, durante el cual solamente aparecen descargas aisladas de agujas con frecuencia de 20 por segundo y voltaje de 200 a 300 microvoltios. Aparece después el período de extinción que sigue a la actividad convulsiva paroxística y dura unos cuarenta segundos, observándose solamente ondas muy lentas.

El paraldehido (dosis de 0,1 c. c. por kilogramo) detiene la actividad convulsiva inmediata desencadenada por el cardiazol y la actividad residual convulsiva que sigue durante muchos minutos al ataque, con descargas frecuentes, manifestadas en ondas en agujas de alto voltaje (hasta 500 microvoltios), que se acompañan de movimientos convulsivos generalizados. A los diez o veinte segundos de

la inyección, en forma brusca y dramática, un cese simultáneo de la actividad eléctrica en todo el cerebro (fig. 7). La abolición de la actividad bioeléctrica cortical es completa durante dos minutos, y después reaparecen algunas descargas aisladas de ondas espontáneas (fig. 8), pero todavía transcurren unos quince minutos para llegar a una recuperación manifiesta.

Con la inyección de estriechina (0,25 mgr. por kilogramo i. v.) hemos provocado convulsiones generalizadas, que comienzan a los dos o tres minutos después de la inyección, sin observarse descargas convulsivas en el registro eléctrico de la corteza, indicando el probable origen espinal de las convulsiones que pueden sostenerse durante varios minutos sin manifestaciones corticales. Aumentando la intensidad de estas convulsiones con otra dosis de estriechina, aparecen descargas convulsivas en la corteza, aunque menos marcadas que con el cardiazol. La inyección de paraldehido (0,1 c. c. por kilogramo) tiene también una gran acción anticonvulsivante, produciendo una completa desaparición de los ac-

cesos convulsivos en los animales inyectados con grandes dosis de estriñina.

2. *Observaciones clínicas en enfermos epilépticos.* En el curso de estudios clínicos de enfermos epilépticos con registros electroencefalográficos, hemos probado también la acción del paraldehido. En algún epiléptico la inyección de 2 c. c. de paraldehido no modificaba claramente la actividad disritmica espontánea del epiléptico o desencadenada por hiper-ventilación. Pero en otros casos tenía el paraldehido cierta acción, aun en estas dosis pequeñas. Así, por ejemplo, en un niño con crisis típicas de petit mal, con las descargas de complejos en agujas y onda lenta de 3 por segundo, que se desencadenaban fácilmente a los pocos segundos de iniciarse la hiper-ventilación, y que se repetían dos veces durante la prueba en los estudios de control, después de inyectar 2 c. c. de paraldehido se necesitaba prolongar la hiper-ventilación durante cuatro minutos para llegar a la descarga de petit mal. En otro enfermo con descargas de potenciales difásicos en aguja, que aparecían esporádicamente cada tres a cinco segundos (epilepsia post-traumática), la inyección de 1 c. c. de paraldehido disminuía mucho la frecuencia de dichas descargas, que solamente se observaban cada treinta segundos de promedio.

#### D. ACCIÓN ANTICONVULSIVANTE.

En la sección anterior hemos mencionado ya experimentos y observaciones clínicas que indican la acción anticonvulsivante del paraldehido, y en esta sección reuniremos nuestras observaciones farmacológicas y clínicas sobre el efecto depresor de las convulsiones inducidas experimentalmente o aparecidas espontáneamente.

1. *Estudio experimental.*—En conejos y gatos hemos provocado convulsiones con cardiazol y estriñina, inyectados intravenosamente, y en todos ellos hemos logrado detenerlas con la administración de paraldehido intravenoso.

Se han inyectado 10 cgr. de cardiazol en la vena marginal de la oreja a dos conejos de 1,300 kilogramos de peso; inmediatamente después de la inyección han aparecido convulsiones generalizadas de unos cinco minutos de duración. Los dos conejos se han repuesto a los veinte minutos, aproximadamente, después de la inyección. A continuación se ha inyectado 0,2 c. c. de paraldehido intravenosamente a otros tres conejos del mismo peso; transcurridos dos minutos la inyección intravenosa de 10 cgr. de cardiazol a cada uno de ellos no ha provocado convulsiones. Por último, se han provocado convulsiones a otros dos conejos inyectando 10 cgr. de cardiazol intravenosamente; transcurridos dos minutos desde el comienzo de las convulsiones, la inyección intravenosa de 0,2 c. c. de paraldehido ha detenido inmediatamente el estado convulsivo provocado en los dos animales, que a los cinco minutos estaban completamente recuperados.

En un gato normal de 2 kilogramos de peso, y bajo anestesia superficial con Nembutal, se ha estimulado directamente la zona motora de la corteza cerebral con una torunda empapada en una solución de estriñina al 1 por 100. A los tres minutos, aproximadamente, han aparecido convulsiones generalizadas que se han registrado gráficamente recogiendo las contracciones del músculo tibial anterior con un miógrafo isométrico (fig. 9). Después de unos trece minutos, durante los cuales no han cesado las

convulsiones, se ha inyectado 0,125 c. c. de paraldehido por vía intravenosa; en pocos segundos, y de una forma dramática, han cesado todas las contracciones del animal. Después de treinta minutos no se habían vuelto a presentar convulsiones, si bien la corteza cerebral seguía en contacto con la torunda empapada en la solución de estriñina al 1 por 100.

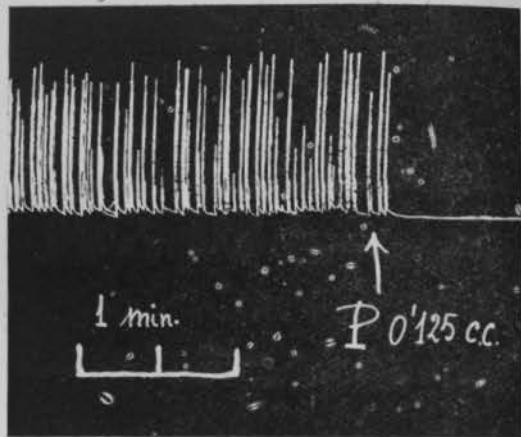


Fig. 9.—Contracciones del músculo tibial anterior del gato en respuesta al estímulo producido por una solución de estriñina al 1 por 100, aplicada sobre el área motora de la corteza cerebral. La inyección intravenosa de 0,125 c. c. de paraldehido causó una parálisis total del tétanos estriñico provocado al animal.

Con la inyección intravenosa de 1 mgr. de estriñina hemos provocado convulsiones generalizadas en un gato normal de 2,400 kilogramos de peso, y bajo anestesia general superficial con Dial. Estando el animal en pleno estado convulsivo, se ha inyectado 0,1 c. c. de paraldehido intravenosamente; las descargas convulsivas han disminuido manifiestamente en intensidad y frecuencia, habiendo sido necesaria la inyección de más paraldehido (otra dosis de 0,1 c. c.) para que cesaran totalmente. Cuatro dosis sucesivas de 0,5 mgr. de estriñina intravenosa, inyectada a intervalos de unos tres minutos, no han logrado provocar nuevas convulsiones.

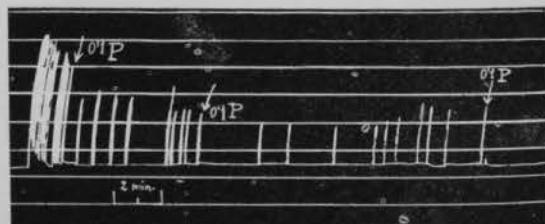


Fig. 10.—Contracciones del músculo tibial anterior del gato descerrebrado en respuesta a la inyección intravenosa de 0,75 mgr. de estriñina. La inyección de una primera dosis de 0,1 c. c. de paraldehido por vía intravenosa convirtió el tétanos estriñico en contracciones simples aisladas. La inyección de una segunda dosis de 0,1 c. c. de Paraldehido distanció y disminuyó notablemente dichas contracciones simples residuales; una tercera dosis de 0,1 c. c. de paraldehido causó una parálisis total.

En un gato de 2,100 kilogramos de peso, y descerrebrado bajo anestesia etérica, se ha provocado un estado convulsivo inyectando endovenosamente 0,75 miligramos de estriñina. La administración de 0,1 centímetros cúbicos de paraldehido ha disminuido la intensidad y frecuencia de las descargas convulsivas (fig. 10), habiendo sido necesaria la inyección

de una segunda y tercera dosis de 0,1 c. c. de paraldehido para que cesaran totalmente.

En el gato espinal los resultados obtenidos son muy análogos a los observados en el animal descebrado.

Por último, hemos estudiado experimentalmente la

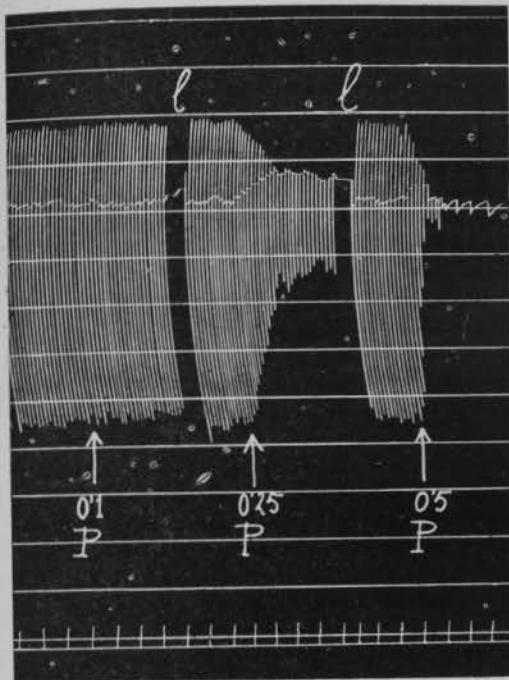


Fig. 11.—Preparación del nervio frénico y diafragma de rata. Frecuencia estimuladora, 6 estímulos máximos por minuto. Capacidad del bañof, 80 c. c. Se muestra la depresión causada por el paraldehido al añadir al baño dosis de 0,1, 0,25 y 0,5 c. c. En L, lavado del preparado con solución Ringer. Tiempo en minutos.

acción anticonvulsivante del paraldehido frente al cardiazol, y hemos confirmado los mismos resultados.

**2. Observaciones clínicas.** — La acción anticonvulsivante del paraldehido ha sido bien probada y de gran utilidad en clínica. Citaremos algunos ejemplos:

1) Enfermo de cuarenta y ocho años. Epilepsia post-traumática (por antigua cicatriz); se encuentra en estado de mal con crisis convulsivas cada dos a tres minutos; el enfermo está inconsciente. La inyección endovenosa, de 2 c. c. de paraldehido, suspende totalmente las convulsiones, haciendo posible la intervención; se extirpa la cicatriz y se hace una craneoplastia. A los veinte días es dado de alta; no ha vuelto a presentar nuevas crisis convulsivas.

2) Enfermo de veintinueve años. Epilepsia Jacksoniana. Presenta dos crisis convulsivas por semana. Bajo anestesia rectal avertinica (80 mgr. por kilogramo) y anestesia intravenosa de mantenimiento con Pentothal sódico, es intervenido quirúrgicamente. Aparece un quiste en la corteza cerebral del tamaño de una avellana. Al intentar extirarlo se provoca una crisis convulsiva, que dura dos a tres minutos, durante los cuales hay que suspender la intervención. Al continuar el acto operatorio y volver a estimular la corteza, se vuelve a provocar otra crisis convulsiva, que presenta caracteres de mayor gravedad. Inmediatamente se inyectan intravenosamente 2 c. c. de paraldehido, y a los pocos segundos cesa el estado de mal. Se extirpa el quiste y se termina la intervención, volviendo a inyectarse otros 2 c. c.

de paraldehido a las dos horas de haber inyectado la primera dosis. A los quince días el enfermo es dado de alta; no ha vuelto a presentar nuevas crisis convulsivas.

3) Enfermo de sesenta y un años. Tumor cerebral localizado en región subcortical del área motora izquierda. Para extirpar el tumor es necesario resecar un trozo de corteza, y durante las manipulaciones operatorias aparece un ataque convulsivo. Se inyectan 2 centímetros cúbicos de paraldehido y desaparecen las convulsiones. Pueden continuarse las maniobras de extirpación tumoral, sin que aparezcan nuevos ataques. Buen curso postoperatorio. Sale de alta sin tener nuevas crisis.

4) Enfermo de cuarenta y seis años. A los cuatro días de haber sido operado de un tumor de hipófisis aparece un estado de mal epiléptico, que se presenta con caracteres de suma gravedad por su intensidad y persistencia. La inyección endovenosa de 2 c. c. de paraldehido, repetida a las dos horas, es suficiente para detener completamente la actividad convulsiva. El enfermo es dado de alta a los veinte días después de la intervención.

Para confirmar esta acción anticonvulsivante hemos ensayado el efecto del paraldehido en una serie de enfermos mentales sometidos a tratamiento de electrochoques (Servicio de Neuropsiquiatría del Prof. J. J. LÓPEZ IBOR). Dosis de 3 a 6 c. c. parecen

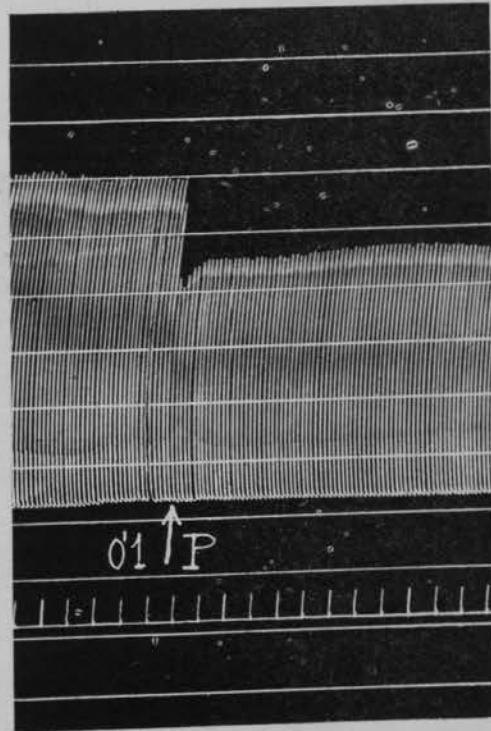


Fig. 12.—Contracciones del músculo tibial anterior del gato espinal en respuesta a simples estímulos eléctricos aplicados al nervio ciático con una frecuencia de 6 por minuto. La inyección intraarterial de paraldehido (0,1 c. c.) produjo una parálisis parcial. Tiempo en minutos.

ser ineficaces para el estímulo intenso del electrochoque terapéutico (100 voltios durante 0,6 a 0,8 segundos). Con dosis mayores de 9 a 12 c. c. de paraldehido se nota en algunos enfermos una elevación del umbral requiriendo estímulos más elevados de los habituales para desencadenar la crisis (110 voltios durante 0,8 a 1,0 seg.).

### E. OTRAS ACCIONES FARMACOLÓGICAS DEL PARALDEHIDO.

Hemos estudiado la acción del paraldehido sobre las sinapsas periféricas y ganglionares.

En el preparado neuro-muscular del diafragma de rata (BÜLBRING, 1946) puede observarse la acción inhibidora del paraldehido sobre la placa motora durante la transmisión del estímulo eléctrico aplicado al nervio frénico (fig. 11).

Se han hecho observaciones similares sobre la unión neuro-muscular del músculo tibial anterior del gato estimulando eléctricamente el nervio ciático y registrando gráficamente las contracciones del músculo con una palanca isométrica. Los resultados obtenidos (fig. 12) confirman las observaciones hechas sobre el diafragma de rata.

Por último, hemos perfundido el ganglio cervical superior del gato según el método de KIBJAKOW

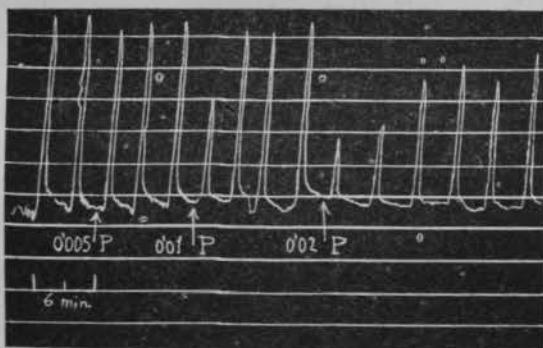


Fig. 13.—Registro gráfico de la membrana nictitante del gato; ganglio cervical superior perfundido con solución Ringer. Estimulación eléctrica máxima preganglionar durante quince segundos, 8 estímulos por segundo cada tres minutos. Obsérvese la depresión en la respuesta cuando se inyectó en líquido de perfusión, 0,01 c. c. y 0,02 c. c. de paraldehido.

(1933), modificado por FELDBERG y GADDUM (1934). La perfusión se hizo con solución Locke oxigenada y caliente a 37° C. a una presión de 120 mm. de Hg., a través de una cánula puesta en la arteria carótida; durante la perfusión se recogió el líquido venoso procedente del ganglio. Cada tres minutos se estimulaban las fibras preganglionares con estímulos eléctricos máximos a una frecuencia de 8 por segundo y durante quince segundos. Se registraron gráficamente las contracciones de la membrana nictitante por medio de una palanca isométrica. Un minuto antes de estimular se inyectaba el paraldehido disuelto en solución Loecke y en volumen constante (0,2 c. c. de la solución). En la figura 13 puede observarse la acción paralizante sobre la sinapsis ganglionar de 0,01 y 0,02 c. c. de paraldehido.

### DISCUSIÓN.

Nuestras observaciones experimentales y clínicas ponen de relieve la marcada acción depresora del paraldehido sobre todas las sinapsis, periféricas y centrales, que han sido investigadas. La acción depresora es, sin embargo, mucho más marcada en los centros, y especialmente sobre la corteza cerebral, donde el paraldehido llega a abolir toda la actividad eléctrica cortical, según hemos visto experimentalmente. En los niveles espinales también tiene una acción depresora muy marcada, como demuestran los experimentos sobre convulsiones con estrichinina en gatos espinales.

Desconocemos todavía el mecanismo de acción de esta sustancia, y en algunos experimentos preliminares hemos visto que no antagoniza la acción de la acetilcolina (intestino de cobaya y músculo recto abdominal de rana).

Desde un punto de vista teórico, la marcada acción anticonvulsivante del paraldehido tiene gran interés por la semejanza de esta sustancia con otros aldehidos que se forman normalmente en el organismo durante el metabolismo hidrocarbonado. En este sentido puede pensarse si el paraldehido podría actuar como anticonvulsivante "fisiológico", es decir, como otras sustancias metabólicas (glucosa, CO<sub>2</sub>, ácido láctico, ácido pirúvico, etc.), que tienen una acción estabilizadora de las neuronas, y, por tanto, depresora y anticonvulsivante. Esta parte será objeto de estudios posteriores, ensayando y comparando la acción del paraldehido con otros compuestos orgánicos que aparecen en el metabolismo cerebral. Pero, de todas formas, es bien conocida la gran labilidad e inestabilidad de los cuerpos resultantes en el metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, que se descomponen y desaparecen muy rápidamente en el organismo. Se puede, por tanto, suponer de antemano que la acción del paraldehido sea mucho más prolongada que la que pueden presentar los productos del metabolismo hidrocarbonado.

Desde un punto de vista práctico, creemos que el paraldehido es actualmente el mejor agente para interrumpir el cuadro epiléptico operatorio o postoperatorio, estado de mal, etc., siendo también como profiláctico el mejor anticonvulsivante en operaciones sobre la corteza cerebral. Inyectado intravenosamente, su acción es inmediata, y dentro de ciertos límites está exento de toxicidad. Aunque la acción depresora dura solamente un cierto tiempo, puede repetirse la dosis si reaparecen los ataques, pero habitualmente se consigue detener completamente la actividad convulsiva. Con fines terapéuticos, y para comenzar, aconsejamos una dosis de 0,05 a 0,1 c. c. por kilogramo intravenosa. Experimentalmente hemos visto la eficacia anticonvulsivante de esta dosis y aun en dosis mucho menores, de acuerdo con nuestras observaciones clínicas fragmentarias. Un efecto secundario molesto es la tos intensa que aparece en la mayoría de los sujetos, y que puede durar tres-cuatro minutos. En dosis pequeñas no aparecen alteraciones de conciencia, y es necesario emplear dosis mayores para producir efectos narcóticos.

### RESUMEN.

El paraldehido es un fármaco de escasa toxicidad, que puede inyectarse intravenosamente en dosis hasta de 0,2 c. c. por kilogramo de peso, sin temor a efectos tóxicos.

Las respuestas motoras de la corteza cerebral del gato y hombre pueden disminuirse y abolirse con pequeñas dosis de paraldehido intravenoso. Los ataques convulsivos provocados en el curso de intervenciones neuroquirúrgicas, al estimular el área motora cortical, cesan inmediatamente al inyectar paraldehido.

El paraldehido deprime o suspende, de acuerdo con la dosis empleada, la actividad espontánea cortical durante varios minutos. Las descargas convulsivas provocadas por la inyección de cardiazol desaparecen inmediatamente con la inyección intravenosa de paraldehido.

La acción anticonvulsivante es realmente sorprendente en animales inyectados con diferentes

fármacos convulsivantes. Una dosis de paraldehido protege al animal contra grandes dosis de estricnina y cardiazol. Esta acción anticonvulsivante también se manifiesta en animales descerebrados y espinales. Clínicamente, el paraldehido se ha empleado con gran éxito para detener las convulsiones presentadas en muchos casos de intervenciones neuroquirúrgicas, durante el acto operatorio o en el período postoperatorio, en alguno de cuyos casos estas convulsiones presentaban caracteres de suma gravedad.

Dosis narcóticas de paraldehido intravenoso elevan el umbral de excitación en enfermos sometidos a terapéutica por electrochoques.

Se ha demostrado también la acción depresora y paralizante del paraldehido sobre los uniones neuromusculares y sinapsas ganglionares, si bien la acción sobre la corteza cerebral es más intensa.

El posible mecanismo de acción del paraldehido se discute brevemente desde un punto de vista teórico. Se recomienda una dosis de 0,05 a 0,1 c. c. por kilogramo intravenosamente como el mejor fármaco que actualmente poseemos para detener inmediatamente una descarga convulsiva. Si es necesario, puede repetirse la dosis.

Los autores agradecen a los Dres. E. Ley y R. Vela la valiosa ayuda prestada en el curso de las observaciones clínicas.

#### BIBLIOGRAFIA

- BÜLBING, E.—British J. of Pharm. and Chemoth., 1, 38, 1946.  
 CERVELLÓ, V.—1884. From Adriani, J., The Chemistry of Anaesthesia, Oxford, 1946.  
 FELDBERG, W. y GADDUM, J. H.—J. Physiol., 81, 305, 1934.  
 KIBJAKOW, A. W.—Pflügers Arch., 232, 432, 1933.  
 NITZESCU, I. I. y IACOBOVICI.—Presse Méd., 1, 331, 1934.  
 WECHSLER, I. S.—Journ. Am. Med. Ass., 114, 2198, 1940.

#### SUMMARY

Paraldehyde is a drug with little toxicity that can be injected intravenously in doses of up to 0,2 c. c. per Kg. without any ill-effects. Large doses have a narcotic action.

The motor responses of the cerebral cortex of the cat and human beings are greatly reduced or abolished by small doses of paraldehyde. The convulsive attacks produced in the course of neurosurgical operations by cortical stimulation are immediately stopped by paraldehyde.

Paraldehyde reduces or abolish for some minutes the spontaneous cortical activity of the cat according to the dose employed. Convulsive discharges of the cortex elicited by Leptazol disappear immediately with the injection of paraldehyde.

The anticonvulsive action is also very striking in animals injected with different convulsant drugs. A dose of paraldehyde protects an animal against large doses of strychnine and Leptazol. The anticonvulsive action appears also on the decerebrate and spinal preparations. Clinically, paraldehyde has been used in many cases to stop operative or post-operative convulsions that in some cases may reach serious proportions.

On patients with electro-shock therapy narcotic doses of intravenous paraldehyde produce an increase of the threshold of stimulation.

The depressing action of paraldehyde has also been demonstrated on the peripheral neuromuscular junctions and on the ganglion synapses, although the action is more marked on the cerebral cortex.

The theoretical implications and mechanism of action of paraldehyde are briefly discussed. This substance is recommended in doses of 0,05 to 0,1 c. c. per Kg. intravenously as the best agent that we actually have to break and stop a convulsive discharge. The dose may be repeated if necessary.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Paraldehyd ist ein wenig toxisches Präparat, das man in einer Menge bis zu 0,2 ccm pro kg Körpergewicht intravenös injizieren kann, ohne toxische Wirkungen zu befürchten.

Die motoren Reaktionen der Hirnrinde der Katze und des Menschen können bei kleinen intravenösen Paraldehydmengen abnehmen oder gar verschwinden. Die im Verlaufe von neurochirurgischen Eingriffen infolge von Reizung der kortikalen motorischen Zone zustande gekommenen konvulsiven Anfälle verschwinden sofort, wenn Paraldehyd injiziert wird.

Je nach der verabreichten Dosis schwächt oder unterdrückt das Paraldehyd die spontane cortikale Tätigkeit mehrere Minuten lang. Die durch Cardiazol-Injektion hervorgerufenen konvulsiven Anfälle verschwinden sofort bei intravenöser Paraldehydinjektion.

Die aufhebende konvulsive Wirkung ist besonders auffallend bei Tieren, denen die verschiedenartigsten Pharmakos mit konvulsiver Wirkung injiziert worden waren. Eine Paraldehydgabe schützt das Tier gegen grossen Mengen strychnin und Cardiazol. Die gleiche aufhebende Wirkung der Konvulsionen zeigt sich auch bei hirnlosen und spinalen Tieren. Klinisch ist das Paraldehyd erfolgreich in vielen neuro-chirurgischen Operationen während des Eingriffes selbst oder in der post-operatorischen Periode zur Unterdrückung der auftretenden Konvulsionen angewandt worden; in manchen Fällen handelte es sich um sehr schwere Anfälle.

Narkotische intravenöse Paraldehydmengen erhöhen die Excitationsschwelle bei Patienten, die mit Elektroshock behandelt werden.

Man hat auch eine hemmende und paralyisierende Wirkung des Paraldehyds auf die neuromuskulären Verbindungen und die ganglionären Synapsen feststellen können; doch ist der Einfluss auf die Hirnrinde stärker.

Der Wirkungsmechanismus des Paraldehydes wird kurz vom theoretischen Standpunkte aus besprochen. Man das empfiehlt das Paraldehyd in Mengen von 0,05-0,1 ccm intravenös pro kg Körpergewicht als das zur Zeit wirksamste Mittel zur sofortigen Aufhebung einer konvulsiven Entladung. Die Dosis kann, wenn nötig, wiederholt werden.

## RÉSUMÉ

Le paraldéhido est un pharmaque d'une très petite toxicité qui peut être injecté par voie intraveineuse dans des doses jusqu'à 0,2 c. c. par Kg. de poids sans redouter des effets toxiques.

Les réponses motrices de l'écorce cérébrale du chat et de l'homme peuvent diminuer et être abolies avec des petites doses de paraldéhido intraveineux. Les attaques convulsives provoquées au cours d'interventions neurochirurgiques, lorsqu'on stimule l'aire motrice corticale, cessent immédiatement avec l'injection intraveineuse de paraldéhido.

L'action anticonvulsive est vraiment surprenante chez des animaux injectés avec différents pharmaques convulsivants. Une dose de paraldéhido protège l'animal contre des grandes doses de strichine et de cardiazol. Cette action anticonvulsive se manifeste de même chez des animaux écérvellés et spinaux. Cliniquement, le paraldéhido a été employé avec un grand succès pour arrêter les convulsions présentées chez beaucoup de cas d'interventions neurochirurgiques, pendant l'action opératoire ou pendant la période post-opératoire; dans quelques uns de ces cas ces convulsions présentaient des caractères d'une gravité extrême.

Des doses narcotiques de paraldéhido intraveineux élèvent le seuil d'excitation chez des malades soumis à une thérapeutique d'électroshoc.

De même, on a démontré l'action de dépression et de paralisation du paraldehyde sur les unions neuromusculaires et synapses ganglionnaux, si bien l'action sur l'écorce cérébrale est plus intense.

Le possible mécanisme d'action du paraldéhido est discuté brièvement du point de vue théorique. On recommande une dose de 0,05 à 0,1 c. c. par Kg. sous forme intraveineuse comme le meilleur pharmaque que nous possédons de nos jours pour arrêter immédiatement une décharge convulsive. S'il le faut, on peut répéter la dose.

## ALIMENTACION Y DESARROLLO INFANTIL

### I.—EL ESTADO NUTRITIVO DE LOS NIÑOS EN EDAD ESCOLAR DE UN SUBURBIO DE LARACHE (MARRUECOS)

L. OTERO

**INTRODUCCIÓN.** — La lectura del aleccionador trabajo publicado por GRANDE, ROF y colaboradores en la REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA, año 1944, referido al estudio detallado del estado nutri-

tivo de la población escolar masculina del Pueblo de Vallecas en los años 1942 y 1943, nos indujo a practicar un estudio análogo en niños escolares de Larache, ateniéndonos a idénticas normas a las por ellos empleadas.

El iniciarse por entonces el servicio de Comedores en los diferentes grupos escolares de la población, nos pareció propicio para, de encontrar defectos de desarrollo o carencias atribuibles a situación nutritiva anómala, actuar por intermedio de aquéllos, introduciendo variaciones apropiadas en la dieta. Aparte este primordial interés de práctico beneficio para los niños, quisimos comenzar también el estudio clínico-antropométrico de los escolares de las tres razas: española, musulmana e israelita, que conviven en Larache, por considerarlo interesante, no ya sólo por reducir a gráficas cifras sus especiales características constitucionales, sino, muy especialmente, por ver el modo de comportarse estos niños en su desarrollo, en un ambiente determinado y fuertemente influido por enfermedades endémicas de gran difusión y honda raigambre, que complican y aumentan las causas de depredación orgánica que por otros motivos más circunstanciales pueden presentarse.

Pensamos hacer un trabajo bastante completo que fuera eje de mayores anhelos. La interrupción de nuestras actividades, motivada por una prolongada enfermedad, ha dejado reducida la encuesta a este esbozo que ahora publicamos, y que todavía puede servirnos de punto de partida para continuar el estudio. Los problemas de la nutrición creemos estarán por mucho tiempo de gran actualidad, y todo el trabajo que a ellos se dedique no será tiempo perdido.

**CONDICIONES GENERALES Y LOCALES DEL LUGAR DE LA ENCUESTA.** — La zona de Larache se encuentra situada en una faja de terreno en vertiente atlántica, paralela a la costa, de partes llanas en el Sur y alturas no muy elevadas en el Centro y Norte. Dominan la constitución arenoso-silícea del terreno, y en la flora se dan como especies arbóreas el acebuche y el alcornoque, efectuándose repoblación de eucaliptos y pinos. El clima subtropical oscila entre 10 y 30° de temperaturas extremas, con períodos de lluvias de tipo torrencial en otoño y primavera, dominando los vientos de Poniente y Levante, con tendencia respectiva SO. y NE.

Enclavada la ciudad en esta zona de clima cálido, rica en productos del campo y pesca, tiene como endemia gran importancia el paludismo, influenciada por los focos anofelinos del valle del río Lukus y de la laguna Guedira, y por los habitantes del campo que se trasladan a la ciudad en gran número a los mercados, así como por un paludismo autóctono, domiciliario, en las grandes aglomeraciones de los barrios moro y hebreo. La sífilis y la tuberculosis están muy extendidas.