

**Ensayo de la
sulfametoxipiridazina
en el tratamiento de
oligofrénicos
epileptiformes
con pruebas positivas
a la toxoplasmosis***

LUIS PALENCIA
ALEJANDRO ROLDAN
MARCO A. PALENCIA**

EL ESTUDIO de la toxoplasmosis en relación con los trastornos mentales, establece un nuevo concepto microbiológico en el campo siquiátrico y hace posible determinar la etiología toxoplásmica de algunos síndromes mentales. Esto permite orientar el tratamiento de enfermos mentales con pruebas positivas a la toxoplasmosis, empleando drogas antitoxoplásmicas. Palencia y Roldán (1962).

Varios son los autores que han estudiado la relación de la toxoplasmosis con la oligofrenia. Wende (1956), estableció la importancia de la toxoplasmosis en Neurología y Siquiatría; Siim (1956), reporta un caso de oligofrenia con toxoplasmosis; Kivirikadze y Iurkova (1961), estudian el papel de la toxoplasmosis congénita en el origen de la oligofrenia y otras enfermedades mentales, y Thalhammer (1961), de un extenso examen de niños con deterioro mental estudia la toxoplasmosis oligosintomática.

Por estudios practicados sobre terapéutica de la toxoplasmosis, Eyles (1956), se considera que las sulfas tienen acción contra *Toxoplasma gondii*. Posteriormente Palencia y cols. (1959), observaron que la sulfametoxipiridazina (Lederkyn), presenta propiedades terapéuticas en la toxoplasmosis aguda experimental del ratón blanco.

En este trabajo se realizó un ensayo terapéutico con esta droga, en un grupo de oligofrénicos epileptiformes, que presentaron positiva la prueba de laboratorio para el diagnóstico de la toxoplasmosis. Prueba del colorante de Sabin y Feldman (1948).

Por el interés que ha despertado este tema en el campo siquiátrico,

* Trabajo presentado en el II Congreso Latinoamericano de Microbiología. San José, Costa Rica. Diciembre de 1961. Se realizó en el Depto. de Microbiología de la Facultad de Medicina de la U. N. A. M.

** Profesor e Investigador de Tiempo Completo del Depto. de Medicina Preventiva y Sociología Médica, de la Facultad de Medicina de la U. N. A. M.

presentamos este trabajo para orientar la investigación de la toxoplasmosis en siquiatría y como una contribución al estudio de las enfermedades mentales.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 30 casos de enfermos oligofrónicos epileptiformes, del Pabellón de Siquiatría Infantil del Manicomio General de la Ciudad de México, de los cuales se tomaron 12 casos para este estudio.

El grado de oligrenia de estos enfermos era desde la idiocia profunda hasta el débil mental superficial, con edades cronológicas de 5 a 15 años. Todos casos crónicos con síndrome epiléptico. Las causas de oligofrenia y epilepsia de estos enfermos eran desconocidas, siendo de mal pronóstico para su oligofrenia y menor para su epilepsia.

El grupo de enfermos se seleccionó al azar entre ambos sexos, tomando casos orgánicos, congénitos, (agenecias, distrofias, ectopias, etc.), así como casos con afección mental.

Se practicó en estos casos un estudio clínico general, así como los exámenes generales de laboratorio y la prueba del colorante, para establecer el diagnóstico de la toxoplasmosis. Estas pruebas se efectuaron antes y después del tratamiento.

El ensayo terapéutico se llevó a cabo en 12 enfermos divididos en 3 grupos. (Cuadros II y III).

Grupo I.—*Terapéutica experimental*: (8 casos positivos)

O-E (con toxoplasmosis) con droga.

Grupo II.—*Control de la droga*: (2 casos negativos)

O-E (sin toxoplasmosis) con droga.

Grupo III.—*Control terapéutico*: (2 casos positivos)

O-E (con toxoplasmosis) sin droga.

O-E (Oligofrónico-epileptiforme).

DROGAS EMPLEADAS

ANTI'TOXOPLASMICA.

Sulfametoxipiridazina (Lederkyn).

ANTICONVULSIVA.

Fenil-hidantoinato de sodio.

C U A D R O — I

RESULTADOS DE LA PRUEBA DEL COLORANTE.

No. DE CASOS	PRUEBA DEL COLORANTE					
30 CASOS						
<u>OLIGOFRENICOS EPILEPTIFORMES</u> (TOMADOS AL AZAR — DEL PABELLON DE PSIQUIATRIA INFANTIL DEL MANICOMIO GENE- RAL DE LA CIUDAD DE MEXICO)	<table border="0"> <tr> <td>5 CASOS POSITIVOS 1:64</td> <td rowspan="4"> </td> </tr> <tr> <td>4 " POSITIVOS 1:32</td> </tr> <tr> <td>5 " POSITIVOS 1:16</td> </tr> <tr> <td>16 " NEGATIVOS</td> </tr> </table>	5 CASOS POSITIVOS 1:64		4 " POSITIVOS 1:32	5 " POSITIVOS 1:16	16 " NEGATIVOS
5 CASOS POSITIVOS 1:64						
4 " POSITIVOS 1:32						
5 " POSITIVOS 1:16						
16 " NEGATIVOS						

Los enfermos se sometieron a un tratamiento de 4 semanas con sulfametoxipiridazina, según las siguientes cantidades decrecientes de la droga.

Primera semana	2.000 gr. por día
Segunda semana	1.000 " " "
Tercera semana	.500 " " "
Cuarta semana	.500 " " "

Simultáneamente se continuó dando la droga anticonvulsiva. (Fenilhidantoinato de sodio).

RESULTADOS

Como puede observarse en el Cuadro I, se encontró una positividad de 46% a la prueba del colorante para los enfermos oligofrénicos epileptiformes, lo que está determinando la importancia de la toxoplasmosis en este tipo de enfermos.

En el Cuadro II, se observa las variaciones de las pruebas del colorante, 2 semanas después del tratamiento con sulfametoxipiridazina. Los cambios que se obtuvieron en esta prueba, en algunos casos son indicio de la efectividad del tratamiento y en otros debido a la variabilidad de la prueba del colorante y al tipo de enfermos que se trataron, hace un

CUADRO — II

RESULTADOS DE LA PRUEBA DEL COLORANTE DESPUES DEL TRATAMIENTO

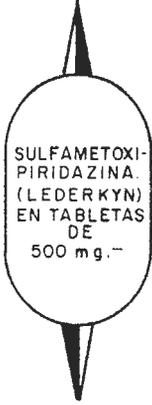
Nº DE CASOS	DROGA	TRATAMIENTO	PRUEBA DEL COLORANTE	
GRUPO I				
1) POSITIVO 1:64		1a. SEMANA	1) BAJÓ AL 1:32 2) " AL 1:32 3) SE NEGATIVIZÓ 4) " " 5) NO CAMBIÓ 6) SE NEGATIVIZÓ 7) SE " 8) NO CAMBIÓ	
2) " 1:64		20.000 mg. (d.)		2a. SEMANA
3) " 1:64		1000 mg. (d.)		3a. SEMANA
4) " 1:64		500 mg. (d.)		4a. SEMANA
5) " 1:32		500 mg. (d.)		
6) " 1:32				
7) " 1:32				
8) " 1:16				
GRUPO II				
2 NEGATIVOS	SIN DROGA		NEGATIVOS (NO SE PRESENTARON SINTOMAS DE INTOLERANCIA DE LA DROGA)	
GRUPO III				
1) POSITIVO 1:32	SIN DROGA		1) NO CAMBIÓ	
2) " 1:16	SIN DROGA		2) NO CAMBIÓ	

tanto difícil su interpretación. Sin embargo, los resultados generales en cuanto a mejoría de los casos, puede ser considerada como satisfactoria.

En cuanto a los resultados generales obtenidos en los enfermos después del tratamiento, según el Cuadro III, puede observarse en forma resaltante que la sulfametoxipiridazina, no provocó en ninguno de los casos tratados fenómenos de intolerancia de la droga, ni alteraciones tóxicas, a pesar de las altas concentraciones a que fueron sometidos los enfermos. En la primera semana del tratamiento, en la mayoría de los casos se observó cierto cambio en la conducta, inestabilidad y cierta excitación, lo que coincide con las observaciones hechas por otros autores. Kamath y cols. (1958).

Exámenes generales de laboratorio. Se practicaron antes del tratamiento, biometrías hemáticas, química sanguínea y examen general de orina, habiéndose encontrado en la mayoría de los casos: ligeras anemias, leucocitosis, algunos piocitos en la orina. Después del tratamiento

CUADRO - III
RESULTADOS GENERALES DE LOS ENFERMOS DESPUES DEL TRATAMIENTO.

No. DE CASOS	DROGA	TRATAMIENTO	EXAMENES GENERALES DE LAB.	EXAMEN CLINICO GENERAL.	CRISIS CONVULSIVAS.
GRUPO - I					
4) POSITIVOS		1a SEMANA	NORMAL	NOTABLE	NO SE PRESENTARON
3) "		2a SEMANA			
1) "		3a SEMANA			
1) "		4a SEMANA			
		2.000 mg. (d.) 1000 mg. (d.) 500 mg. (d.) 500 mg. (d.)			
GRUPO - II					
2 NEGATIVO			IGUAL AL PRACTICADO ANTES DE INICIAR LA EXPERIENCIA (NO PRESENTANDO INTOLERANCIA DE LA DROGA)		
GRUPO - III					
1) POSITIVO	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">S I N D R O G A</div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">IGUAL AL PRACTICADO ANTES DE INICIARSE LA EXPERIENCIA. -</div>		
1) "					

NOTA Simultaneamente se suministró a los enfermos droga anticonvulsiva (Fenil-hidantoinato de sodio)

los resultados de estos análisis fueron normales, lo que está determinado el efecto de la droga en las infecciones secundarias de las vías respiratorias, y urinarias, que presentaban estos enfermos.

Examen clínico general. Al terminar el tratamiento, se encontró a los enfermos más manejables y dóciles, con un aumento de peso. Habían desaparecido las infecciones secundarias y se observaba una pequeña mejoría en sus funciones mentales. Considerando por lo tanto que su evolución había sido notable.

Crisis convulsivas. Antes del tratamiento, todos los casos presentaban de una manera irregular ataques de crisis convulsivas, tipo gran mal, que se controlaban con el anticonvulsivo parcialmente, pues a pesar del suministro de esta droga, se observaban estas crisis una o dos veces al mes. Durante el tratamiento con la sulfametoxipiridazina y el anticonvulsivo, y dos semanas después, no se presentaron crisis convulsivas en los casos tratados, lo que además se hizo ostensible en comparación con

lo casos de los Grupos II y III, en los cuales sí se presentaron crisis convulsivas. Como este control de los enfermos no se había logrado anteriormente, consideramos estos resultados obtenidos como excelentes.

DISCUSION

La positividad a la prueba del colorante de un 46%, en el grupo de oligofrénicos epileptiformes estudiados en este trabajo, puede considerarse elevado. Sin embargo, para establecer con mayor exactitud el porcentaje de posibles oligofrénicos con toxoplasmosis, deberán practicarse un estudio en mayor número de enfermos. (Actualmente estamos llevando a cabo un estudio a este respecto). Además debe tenerse en cuenta que este grupo de enfermos eran crónicos, que presentaban en su mayoría alteraciones orgánicas y deterioros, y que esta prueba ofrece dificultades en su interpretación en el diagnóstico de la toxoplasmosis. Kaufman (1962).

Las alteraciones orgánicas nos hacen pensar en la toxoplasmosis congénita, como responsable etiológico de estos trastornos mentales oligosintomáticos. Igualmente la epilepsia puede ser considerada como una lesión producida por *Toxoplasma gondii*, en la corteza cerebral, como causa directa como un factor accesorio en el desequilibrio bioquímico que ocasiona la crisis convulsiva. Palencia (1958).

Los resultados obtenidos con la sulfametoxipiridazina, fueron buenos en general en el mejoramiento de los enfermos y excelentes, en cuanto a que no se presentaron crisis convulsivas y se estableció el control de estos durante el tratamiento. No sabemos exactamente a qué se debe el control de las crisis convulsivas, bajo la acción de la sulfametoxipiridazina, pero por los resultados obtenidos en este trabajo, consideramos útil su empleo en los casos de oligofrenia epileptiforme.

Debido al alto poder antimicrobiano de la sulfametoxipiridazina, se eliminaron las infecciones secundarias agudas y crónicas, que se presentaban antes de iniciar el tratamiento, lo que mejoró notablemente a los pacientes. Esto sería aplicable en el caso de la toxoplasmosis por poseer esta droga propiedades antitoxoplásmicas. Palencia (1959). Sin embargo, no podemos determinar hasta dónde pudo actuar el efecto de la droga, por las dificultades que ofrece la terapéutica de la toxoplasmosis. Leopold (1962).

Los cambios de conducta y excitación observados en los enfermos al principio del tratamiento, han sido reportado por otros autores. Kamath

y cols. (1958). Posiblemente este fenómeno sea determinado por el efecto terapéutico sobre los microorganismos presentes en estos enfermos, como responsables de las infecciones secundarias e inclusive sobre *Toxoplasma gondii*.

A pesar de que estos casos de oligofrenia epileptiforme eran crónicos y de larga evolución, el ensayo terapéutico practicado nos indica, que estos ligeros cambios en la mejoría de los enfermos y en especial en el control de sus crisis convulsivas, justifica el empleo de la sulfametoxipiridazina en este tipo de enfermos.

En cuanto a las interpretaciones de la prueba del colorante en este trabajo, varios autores consideran que los títulos altos corresponden a los casos agudos de toxoplasmosis y los bajos o persistentes a los crónicos. Eichenwald (1956). En los que se negativizaron a la prueba del colorante después del tratamiento, no se puede obtener una conclusión definida y será necesario practicar estudios complementarios para considerar a las drogas antitoxoplásmicas, como responsables directas de los cambios observados en los enfermos oligofrénicos epileptiformes con pruebas positivas a la toxoplasmosis.

CONCLUSIONES

La toxoplasmosis se puede considerar un factor etiológico en los enfermos oligofrénicos epileptiformes, pudiendo presentarse en su forma congénita, por lo que deberá ponerse especial atención en los niños que manifiestan un retraso en su desarrollo mental.

A todos los oligofrénicos se les deberá someter a un estudio para descartar las posibilidades de toxoplasmosis.

Los casos de oligofrénicos con pruebas positivas a la toxoplasmosis, se deberán tratar con drogas antitoxoplásmicas.

La sulfametoxipiridazina (Lederkyn), a pesar de la alta concentración a que se utilizó, no presentó intolerancia en ninguno de los casos.

Por eliminar las infecciones secundarias, agudas y crónicas y controlar las crisis convulsivas, podrá ser utilizada la sulfametoxipiridazina (Lederkyn), como coadyuvante en el tratamiento de los enfermos oligofrénicos epileptiformes.

Como la acción de la sulfametoxipiridazina (Lederkyn), modificó visiblemente el cuadro de los enfermos con evolución crónica, estudiados en esta investigación, posiblemente se obtendrá mejores resultados en casos agudos.

Consideramos de gran importancia realizar una experiencia con drogas antitoxoplásmicas, en enfermos oligofrénicos que den las pruebas positivas a la toxoplasmosis y que sean de evolución aguda y sin lesiones irreparables.

RESUMEN

Se realizó un estudio en un grupo de oligofrénicos epileptiformes, a los que se les practicó la prueba del colorante para el diagnóstico de la toxoplasmosis, obteniéndose un 46% de positividad en estos enfermos.

El grupo de enfermos tratados se dividió en 3: uno de terapéutica experimental y los otros 2 de control; para efectuar un ensayo terapéutico con la sulfametoxipiridazina (Lederkyn), sulfa de acción prolongada y droga antitoxoplásmica. Se hacen consideraciones sobre los cambios observados y los resultados obtenidos.

SUMMARY

A group of oligophrenic epileptoids patients was studied. The "Dye test" for diagnosis of toxoplasmosis was performed on all of them and 46% positive results were obtained in those patients.

The group was divided into three subgroups: two for control and the other was chosen for a therapeutical assay with sulfamethoxypridazine (Lederkyn), a long acting sulpha and antitoxoplasmic drug. The changes were observed and an appraisal was made of the results obtained.

REFERENCIAS

- Eichenwald, H. F.: *The laboratory diagnosis of toxoplasmosis*. Ann. N. Y. Acad. Sci. Vol. 64. Art. 2: 207-214. 1956.
- Eyles, D. E.: *Newer knowledge of chemotherapy of toxoplasmosis*. Ann. N. Y. Acad. Sci. Vol. 64. Art. 2: 252-267. 1956.
- Kamath, P. G., Shet, U. K., Shah, M. J. y Kulkarni, Seth, G. S.: *Clinical evaluation an toxicity of Sulfamethoxypridazine (Lederkyn): A long-acting new Sulfonamide*. Medical College. Bombay. 1958.
- Kaufman, H. E.: *Laboratory diagnosis of toxoplasmosis*. Toxoplasmosis. Symposium by the Council for Research in Glaucoma and Allied Diseases. The Williams & Wilkins Company. 1962.
- Kvirikadze, V. V. y Iurkova, I. A. *Sobre el papel de la toxoplasmosis congénita en el origen de la oligofrenia y algunas otras enfermedades mentales*. Zh. Neuropat. Psikiat. Korsakov. 61: 1059-62. 1961.

- Palencia, L.: *Investigaciones sobre toxoplasmosis*. Conferencia sustentada en la Asociación Mexicana de Pediatría. 1958.
- Palencia, L. y Roldán, A.: *Relación de los trastornos mentales con la toxoplasmosis*. Rev. Fac. Med. México. 4 (11): 753, 1962.
- Sabin, A. y Feldman, H. A.: *Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoan parasite (toxoplasma)*. Science. 108: 660. 1948.
- Siim, J. C.: *Toxoplasmosis acquisita lymphonodosa: clinical and pathological aspects*. Ann. New York Acad. Sc. 64: 185-206.
- Thalhammer, O.: *Congenital Oligosymptomatic Toxoplasmosis. Examination of 1332 congenitally braindamaged children*. Wien Klin. Wschr. 73: 885-9. 1961.
- Wende, S.: *Significance of Toxoplasmosis for Neurology and Psychiatry*. Arch. Psychiat. 184:170-99.

Los autores agradecen a Lederle Laboratories, Division de American Cyanamid Company, el haber facilitado la Sulfametoxipiridazina (Lederkyn), empleada en este trabajo.