

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"ANEMIA MEGALOBLASTICA EN LACTANTES
POR TRATAMIENTO ANTICONVULSIVO
CON FENOBARBITAL"

Estudio Prospectivo de 100 casos en el
servicio de Pediatría del Hospital General
del IGSS. Julio/Diciembre 1983).

HELMER HAROLDO MOLINA BARRIENTOS

C O N T E N I D O

- 1) TITULO
- 2) INTRODUCCION
- 3) DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA
- 4) REVISION BIBLIOGRAFICA
- 5) METODOLOGIA
- 6) PRESENTACION DE RESULTADOS
- 7) ANALISIS O DISCUSION DE RESULTADOS
- 8) CONCLUSIONES
- 9) RECOMENDACIONES
- 10) RESUMEN
- 11) REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

La Anemia Megaloblástica en Lactantes con tratamiento anticonvulsivo con Fenobarbital, se observa por dos factores predisponentes: utilización del Folato por el anticonvulsivo para su metabolismo y por el bloqueo a nivel gastrointestinal de la absorción del mismo, (2, 7, 10, 12, 17, 22, 23).

Tomando en cuenta que en nuestro medio, no contamos con información de éste fenómeno, el presente estudio nos demuestra la repercusión a nivel Hematológico, del tratamiento anticonvulsivo con Fenobarbital, en el período de un mes.

Este estudio determina la frecuencia de la Deficiencia de Folatos y su relación con la Anemia Megaloblástica.

La presente investigación se realizó de manera prospectiva en el Servicio de Pediatría del Hospital General del IGSS, en el período comprendido de Julio a Diciembre de 1983.

Para el estudio se tomaron en cuenta, todos los niños hasta los dos años de edad, con Diagnóstico de Síndrome Convulsivo, efectuado clínica y Electroencefalográficamente, que iniciaron tratamiento con Fenobarbital. La muestra fue de 100 niños; 50 niños se tomaron como grupo control, recibiendo complemento con Ácido Fólico, desde el inicio del tratamiento anticonvulsivo. A la población estudiada, al inicio y al mes de tratamiento con Fenobarbital se les efectuó: Dosificación de

Folatos en Suero y Frote Periférico.

Disminución de la Concentración de Folatos en Suero, se observó en el 42% y en el 30% de la población en estudio, se asoció Anemia Megaloblástica. El Ácido Fólico que se administró al Grupo Control desde el inicio del tratamiento anticonvulsivo, en el presente estudio, ayudó a prevenir la Disminución de Folato Sérico.

ANALISIS Y DEFINICION DEL PROBLEMA

Habiendo pasado por diferentes servicios de un Hospital, durante nuestra práctica médica, nos dimos cuenta que en Pediatría, como en otras ramas de la Medicina, hay patología que merece especial atención: cuando éstos problemas pueden ser evitados.

La "Anemia Megaloblástica en Lactantes por Tratamiento Anticonvulsivo con Fenobarbital", es una patología observada, debida al vaciado del folato celular por la estimulación de la actividad enzimática microsómica y por el incremento de la hidroxilación del folato en presencia de fármacos anticonvulsivos, (13, 19, 20). Los anticonvulsivos pueden inhibir algunos procesos generales de absorción intestinal, tales como el arrastre del disolvente, el intercambio de sodio o la actividad de la ATPasa intestinal que a continuación de manera secundaria, pueden inhibir la absorción de folato, (4, 24), por lo que dando complemento con Ácido Fólico a todos los pacientes con Síndrome Convulsivo y en tratamiento con Fenobarbital a razón de 5 mgs/Kg de Peso/día, puede evitarse la "Anemia Megaloblástica".

El Presente estudio demuestra la frecuencia de la Disminución de Folato Sérico y su asociación con la Anemia Megaloblástica, por tratamiento anticonvulsivo con Fenobarbital. Estudios efectuados en el extranjero han señalado que la Anemia Megaloblástica, empieza a presentarse al tercer mes de tratamiento con Fenobarbital a 5 mgs/Kg de Peso/día, (23). En nuestro estudio se encontró Anemia Megaloblástica al mes de estar con tratamiento con Fenobarbital a razón de 5 mgs/Kg de Peso/

día. Los resultados de la presente investigación, ponen de manifiesto los obtenidos por estudios extranjeros, aunque es de hacer notar que la mayoría se han efectuado con el anticonvulsivante Difenil-Hidantoína, (3, 8, 10, 13, 15).

REVISION BIBLIOGRAFICA

EL FENOBARBITAL COMO ANTICONVULSIVO:

El "Fenobarbital", es activo en la mayor parte de pruebas anticonvulsivas. Limita la propagación de actividad convulsiva y también aumenta el umbral convulsivo, (9).

ABSORCION, DISTRIBUCION, BIOTRANSFORMACION - Y EXCRECION:

La absorción del "Fenobarbital", administrado por la boca es completa pero algo lenta; ocurre transformación plasmática máxima varias horas después de una dosis. Se conjuga en 40 a 60 por 100 a proteínas del plasma y de manera semejante a los tejidos, entre ellos el cerebro; 10 a 25 por 100 del fenobarbital, se elimina por excreción renal que depende del pH, el resto es inactivado por enzimas microsómicas hepáticas, (6).

El metabolito principal, el derivado para-hidroxi fenílico, es inactivado y se excreta por la orina en parte como conjugado de Sulfato. La semivida en el Plasma del Fenobarbital es de dos a seis días en adultos y algo más breve y variable en niños, (6).

DOSIFICACION:

La dosis inicial corriente para niños es de 3 a 5

mgs/Kg; en dos tomas. La dosis se aumenta ulteriormente o se ajusta, según se necesite para dominar las convulsiones o según lo exija el efecto tóxico.

CONCENTRACIONES PLASMA TICAS DEL FARMACO:

En niños, la concentración plasmática del Fenobarbital, en promedio, es de 5 a 7 ug/ml por mg/Kg. Aunque a menudo se mantienen concentraciones mayores, particularmente en pacientes hospitalizados con Convulsiones Rebeldes, suelen aconsejarse concentraciones plasmáticas de 11 a 30 ug/ml, para dominar la epilepsia; la dosis de 15 ug/ml es la mínima para profilaxia o contra convulsiones febres, (11).

USO TERAPEUTICO:

El Fenobarbital, es el agente eficaz para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas (gran mal) y las corticales focales. Por su eficacia, su escasa toxicidad y su precio bajo es el agente de elección para éstas clases de epilepsia, particularmente en niños.

También resulta útil para interrumpir el estado epiléptico o epilepsia subintrante y para profilaxis o tratamiento de las convulsiones febres en niños de corta edad, (11).

El Fenobarbital tiene valor limitado en la epilepsia del Lóbulo Temporal y puede exacerbar los ataques de pequeño mal. El fenobarbital siempre debe suspenderse gradualmente; la supresión repentina puede au-

mentar la frecuencia de las convulsiones o desencadenar estado epiléptico.

ANEMIAS MEGALOBLASTICAS

Las anemias megaloblásticas son alteraciones de la hematopoyesis en las que la anormalidad fisiopatológica de base es un bloqueo de la síntesis de ácidos nucleicos, habitualmente en relación con deficiencia de folatos o de vitamina B₁₂, o bien alteraciones metabólicas desarrolladas en el curso de enfermedades hepáticas crónicas, en hemacromatosis, en algunos procesos neoplásicos, o bien por acción de drogas, (1, 3, 4, 6, 8, 13, 20, 22).

El bloqueo metabólico consiste en un defecto en el paso del ácido urodílico a timidílico en las anemias megaloblásticas en relación con deficiencia de folatos, vitamina B₁₂, (1, 11, 15).

Morfológicamente se caracterizan por la existencia de elementos celulares de mayor tamaño que el normal, con pérdida de la sincronía de la maduración nucleocitoplásica, (1, 2, 3, 18).

En sangre periférica se observa eritrocitos circulantes grandes y deformes conocidos como megalocitos.

CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS Y METABOLISMO DE LOS FOLATOS:

El ácido fólico es un compuesto orgánico policícli-

co que funciona como Coenzima en las reacciones en las que se efectúa transferencia de unidades de Carbono. Es el donador del metilo en la reacción que transforma el ácido desoxiuridílico a timidílico, (11).

FUENTES DE FOLATO:

El Hígado es una fuente particularmente rica en folatos que contiene aproximadamente 300 microgramos por cada 100 g. También contienen folatos las carnes, los vegetales frescos, los cereales de grano entero y el frijol seco. La leche contiene únicamente 3.5 microgramos de folato por 100 g., (1, 5, 6, 19, 27).

En el Lactante, las necesidades de folato son de 10 a 50 microgramos por día y tomando en cuenta el peso corporal son 10 veces mayores que las del adulto, (1, 3, 6, 27).

DROGAS QUE INTERFIEREN EN EL METABOLISMO DEL FOLATO:

Los anticonvulsivantes como el Difenil-hidantoinato de sodio, la Primidona y los Barbitúricos, pueden llegar a producir hasta 36.1% de incidencia de niveles bajos de folato sérico, en pacientes con tratamiento, aún cuando la anemia megaloblástica evidente puede considerarse poco frecuente, la incidencia estimada es de 0.15-0.75%, (28).

El mecanismo patogénico no se ha precisado, pero se ha sugerido la posibilidad de que induzca un au-

mento en la actividad de algunas enzimas hepáticas que da por resultado, incremento en la utilización del folato.

ANEMIA MEGALOBLASTICA PRODUCIDA POR ANTICONVULSIVOS

En el sentido más estricto, la palabra "Anemia" designa la reducción de la cantidad de Hemoglobina circulante por debajo de las cifras normales, en relación con la edad y el sexo. En consecuencia puede encontrarse con cuentas eritrocíticas totales normales. En la mayor parte de los casos, sin embargo, la anemia está caracterizada no sólo por la disminución de la Hemoglobina, sino también por reducción del número de eritrocitos tanto en las cuentas totales como en las determinaciones por el Hematócrito, (4, 14).

El término "Megaloblastosis", introducido por Raúl Ehrlich, se utilizó en principio para describir la diferenciación anormal de los precursores eritrocíticos de la Médula. Estos precursores eritrocíticos nucleados, se caracterizan por su gran tamaño, el aspecto finamente entramado de la cromatina nuclear y la sincronía entre la diferenciación nuclear y la citoplásmica, - (6, 8, 9, 13, 15).

CLASIFICACION DE LOS FARMACOS QUE PUEDEN INDUCIR MEGALOBLASTOSIS:

1. Interfieren el metabolismo del folato:

A. Antagonistas del Ácido Fólico (inhibidores de la dihidrofolatorreductasa).

Megaloblastosis Común:

A.1 Metotrexato,

A.2 Aminopterina,

A.3 Pirimetamina.

Megaloblastosis Infrecuente:

A.4 Triamtereno,

A.5 Trimetoprim,

A.6 Pentamidina.

B. Mecanismo Incierto (Trastorno de la absorción y/o utilización del Ácido Fólico):

Anticonvulsivos:

B.1 Fenobarbital,

B.2 Difenil-hidantoína,

B.3 Primidona.

Agentes Anticonceptivos Orales.

Alcohol.

Medicamentos Anituberculosos,

B.4 Cicloserina.

Diversos:

B.5 Metformina,

B.6 Nitrofurantoína,

II. Interfieren en la síntesis del DNA por inhibición de la síntesis de la purina o de la pirimidina:

A. Interfieren en la síntesis de la Pirimidina:

A.1 5-fluorouracilo,

A.2 5-fluorodesoxiuridina,

A.3 Hidroxiurea,

A.4 Citosinarabinósido,

A.5 Azauridina.

B. Interfieren la síntesis de la Purina:

B.1 6-Mercaptopurina,

B.2 Azatioprina,

B.3 Tioguanina/, (13).

La anemia megaloblástica con los tratamientos anticonvulsivos (fenobarbital, fenitoína, primidona), fue estudiada por vez primera en 1952 (Manheimer y Cols., 1952) y en 1958 Hawkins y Meynell, demostraron que el ácido fólico, pero no la vitamina B₁₂, corregía la anemia.

Desde ésta época se ha puesto de manifiesto que los núcleos bajos del folato sérico y las células sanguíneas aparecen en gran mayoría de los pacientes sometidos a tratamientos crónicos con anticonvulsivos, (9, 14, 15, 16, 19, 20).

El mecanismo es todavía incierto por el cual los anticonvulsivos provocan la deficiencia de folatos y la anemia megaloblástica, entre los mecanismos propuestos figura el del vaciado del folato celular por la estimulación de la actividad enzimática microsómica y por el incremento de la hidroxilación del folato en presencia de fármacos anticonvulsivos, (13, 19, 20).

Los anticonvulsivos pueden inhibir algunos procesos generales de absorción intestinal, tales como el arrastre del disolvente, el intercambio de sodio o la actividad de la ATPasa intestinal que a continuación de manera secundaria, pueden inhibir la absorción de folato, (4, 24).

Los cambios del pH intestinal pueden alterar la absorción de Folatos. El óptimo del pH para la conjugasa intestinal es de 4.6; a pH alcalino se inactiva, (1, 2).

La Concentración Normal de Folatos es: en los Eritrocitos: 160-640ng/ml y en el Suero: 3-15 ng/ml., (4).

Reportes de estudios por Hawkins y Meynell: se observó Macrocitosis en el 34% de pacientes con tratamiento con Fenobarbital, 27% tratados con fenitoína, entre tanto ocurrió Macrocitosis en 45% de aquellos que recibieron ambas drogas, (20).

M E T O D O L O G I A

Para la presente investigación, se tomaron en cuenta todos los niños hasta los dos años de edad, con Diagnóstico de Síndrome Convulsivo, efectuado clínica y electro-encefalográficamente, en el Servicio de Pediatría del Hospital General del IGSS, que iniciaron tratamiento con Fenobarbital.

A todos los niños en estudio, al inicio y al mes de tratamiento con Fenobarbital se les efectuó: Dosificación de Folatos en Suero y Frote Periférico.

La población investigada presentó una adecuación de Peso/Talla arriba del 80%, considerados normales y sin otras enfermedades asociadas y por lo tanto ningún otro tratamiento establecido.

La muestra fue de 100 niños: 50 se tomaron como Grupo Control, a los cuales se les dio tratamiento con Ácido Fólico, desde que iniciaron con Fenobarbital, la otra mitad de la muestra no se les dejó complemento con Ácido Fólico, denominándose Grupo Estudiado. En el estudio se incluyeron sólo los niños que tuvieron Frote Periférico y Dosificación de Folatos en Suero, normales al inicio del tratamiento anticonvulsivo.

A los niños que presentaron Megaloblastosis se les efectuó: Recuento de Glóbulos Rojos, Recuento de Glóbulos Blancos, Hemoglobina y Hematócrito, Volumen Corpuscular Medio.

DEFINICIONES

GRUPO CONTROL:

Formado por 50 niños que después de efectuado el Diagnóstico de Síndrome Convulsivo, clínica y electroencefalográficamente y antes de recibir tratamiento con Fenobarbital, se les efectuó Dosisificación de Folatos en Suero y Frote Periférico, con resultados normales, y al iniciar el tratamiento con Fenobarbital, se les administró complemento con Ácido Fólico, a razón de 5 mgs/día. Al cumplir un mes de tratamiento anticonvulsivo, nuevamente se les dosificó Folatos en Suero y Frote Periférico de Control.

GRUPO ESTUDIADO:

Integrado por 50 niños: éste grupo únicamente se diferenció del Grupo Control, que no se les administró Ácido Fólico, es decir que antes de iniciar el tratamiento con Fenobarbital y al mes de administrado éste se les efectuó Dosisificación de Folatos y Frote Periférico.

La dosis de Fenobarbital administrada a los dos grupos fue de 5 mgs/Kg de Peso/día.

La Concentración de Folatos en Suero normalmente es de 3-15 ng/ml y por debajo de 3 ng/ml se toma como deficiencia de Folato. El método empleado fue: Folate Radioassay Kit, usado para la determinación cuantitativa de los niveles de folato en suero; siendo un método estandar.

El Frote Periférico Normal: los Eritrocitos normales maduros o normocitos, son células sin núcleo, que aparecen cuando no están teñidas, con el aspecto de células de color amarillo-verdoso, redondas biconcavas, de diámetro de 6.7 a 8.0 micras. Cuando se observan Eritrocitos mayor de 9 micras de diámetro, de mayor tamaño que los glóbulos normales, con núcleos caracterizados por cromatina muy fina sin tendencia a acumularse y que se desarrollan mucho más lentamente que el citoplasma, y deformes, se habla de Megaloblastosis. Estos frotos fueron observados por el Hematólogo del IGSS.

CUADRO No. 1

DISTRIBUCION DEL GRUPO ESTUDIADO POR SEXO Y EDAD:

Sexo	E D A D (meses)						Total
	0 - 4	5 - 8	9 - 12	13 - 16	17 - 20	21 - 24	
M	7	5	9	4	3	6	34(68%)
F	3	2	5	1	2	3	16(32%)
Total	10 (20%)	7 (14%)	14(28%)	5 (10%)	5 (10%)	9 (18%)	50(100%)

Fuente: Boleta de recolección de datos, Pediatría/IGSS.
Julio/Diciembre 1983.

Se observa que en el Grupo de Estudio, el 72% correspondió a menores de 17 meses y el sexo masculino predominó en el 68%.

DISTRIBUCION DEL GRUPO ESTUDIADO POR SEXO Y EDAD:

CUADRO No. 2

CUADRO No. 2

DISTRIBUCION DEL GRUPO ESTUDIADO QUE PRESENTO ANEMIA
MEGALOBLASTICA, SEGUN SEXO Y EDAD:

Sexo;	E D A D (meses)						Total:
	0 - 4	5 - 8	9 - 12	13 - 16	17 - 20	21 - 24	
M	2	1	3	2	1	1	10(20%)
F	1	0	2	0	1	1	5(10%)
Total	3(6%)	1(2%)	5(10%)	2(4%)	2(4%)	2(4%)	15(30%)

Fuente: Boleta de recolección de datos, Pediatría/IGSS.
Julio/Diciembre 1983.

De la población Estudiada, el 30%, es decir 15 niños presentaron Anemia Megaloblástica. Además observamos que el grupo etario más afectado de Anemia Megaloblástica fue de 0-16 meses (22%).

CUADRO No. 3

RELACION ENTRE EDAD, MORFOLOGIA ERITROCITICA Y VALORES SERICOS DE FOLATOS DE NIÑOS CON ANEMIA MEGALOBASTICA DEL GRUPO DE ESTUDIO:

E D A D (meses)	MEGALOBLASTOSIS: f %	FOLATOS f	3 ng/ml. %
0 - 4	3 (6%)	3	(6%)
5 - 8	1 (2%)	3	(6%)
9 - 12	5 (10%)	5	(10%)
13 - 16	2 (4%)	4	(8%)
17 - 20	2 (4%)	3	(6%)
21 - 24	2 (4%)	3	(6%)
Total:	15 (30%)	21	(42%)

Fuente: Boleta de recolección de datos, Pediatría/IGSS.
Julio/Diciembre 1983.

En los grupos etarios de 0-4 meses y de 9-12 meses, se observa que Megaloblastosis y Concentración de Folato Sérico menor de 3 mg/ml, se dio en igual número de casos, (5). En total en el grupo estudiado, se observaron 15 niños (30%) con Anemia Megaloblástica, y en el 42%, 21 niños, tuvieron deficiencia de Folato Sérico, es decir que en 6 niños (12%), sólo presentaron deficiencia de Folato Sérico, sin llegar a presentar Anemia Megaloblástica.

Lactantes	12	(20%)
SI - 34	5	(9%)
13 - 50	1	(2%)
73 - 78	2	(3%)
81 - 86	1	(2%)
Total:	15	
E.D. (%)	30	

CUADRO No. 4

CAMBIOS HEMATOLOGICOS DE LOS NIÑOS CON ANEMIA MEGALOBLASTICA Y DEFICIENCIA DE ACIDO FOLICO:

NIÑOS con:	↓ Eritrocitos	+ Hemoglob.	↓ V.C.M. 94. ³	Megaloblastosis	↓ 3 ng/ml Folatos
Anemia Megaloblastica	15	15	15	15	15
Deficiencia de ↓ Folatos 3ng/ml	0	0	0	0	6
Total:	15	15	15	15	21

Fuente: Boleta de recolección de datos, Pediatría/IGSS.
Julio/Diciembre 1983.

(+): Valores de acuerdo a la edad.

Observamos en los 15 niños que presentaron Megaloblastosis, Folatos menor de 3 ng/ml, Volumen Corpuscular elevado, Disminución de Hemoglobina y Disminución en el Recuento de Eritrocitos. En los 6 niños que sólo presentaron deficiencia Sérica de Folatos, no se presentaron los cambios hematológicos antes mencionados.

Leyenda:	Leyenda:	Leyenda:	Leyenda:	Leyenda:	Leyenda:
1. Losas	12	13	14	15	16
2. Tinción	100%	80%	60%	40%	20%
3. Sección	100%	80%	60%	40%	20%
4. Detección	100%	80%	60%	40%	20%
5. Microscopio	100%	80%	60%	40%	20%
6. Análisis	100%	80%	60%	40%	20%

CUADRO No. 5

DISTRIBUCION DE HALLAZGOS EN FROTE PERIFERICO DE LOS NIÑOS QUE PRESENTARON ANEMIA MEGALOBLASTICA:

MEGALOBASTOSIS +	HIPOCROMIA +	POLISEGMENTACION DE NEUTROFILOS +
%	%	%
100%	40%	33%
f. 15	f. 6	f. 5

Fuente: Boleta de recolección de datos, Pediatría/IGSS. Julio/Diciembre 1983.

(+): Datos cualitativos.

En éste cuadro vemos que los 15 niños con Anemia Megaloblástica, presentaron Megaloblastosis, en 6 niños (40%), se asoció Hipocromía y en 5 niños (33%), hubo además Polisegmentación de Neutrófilos.

CUADRO No. 6

RELACION DE LA DOSIFICACION DE FOLATOS AL INICIO Y AL MES DE TRATAMIENTO CON FENOBARBITAL, DEL GRUPO CONTROL:

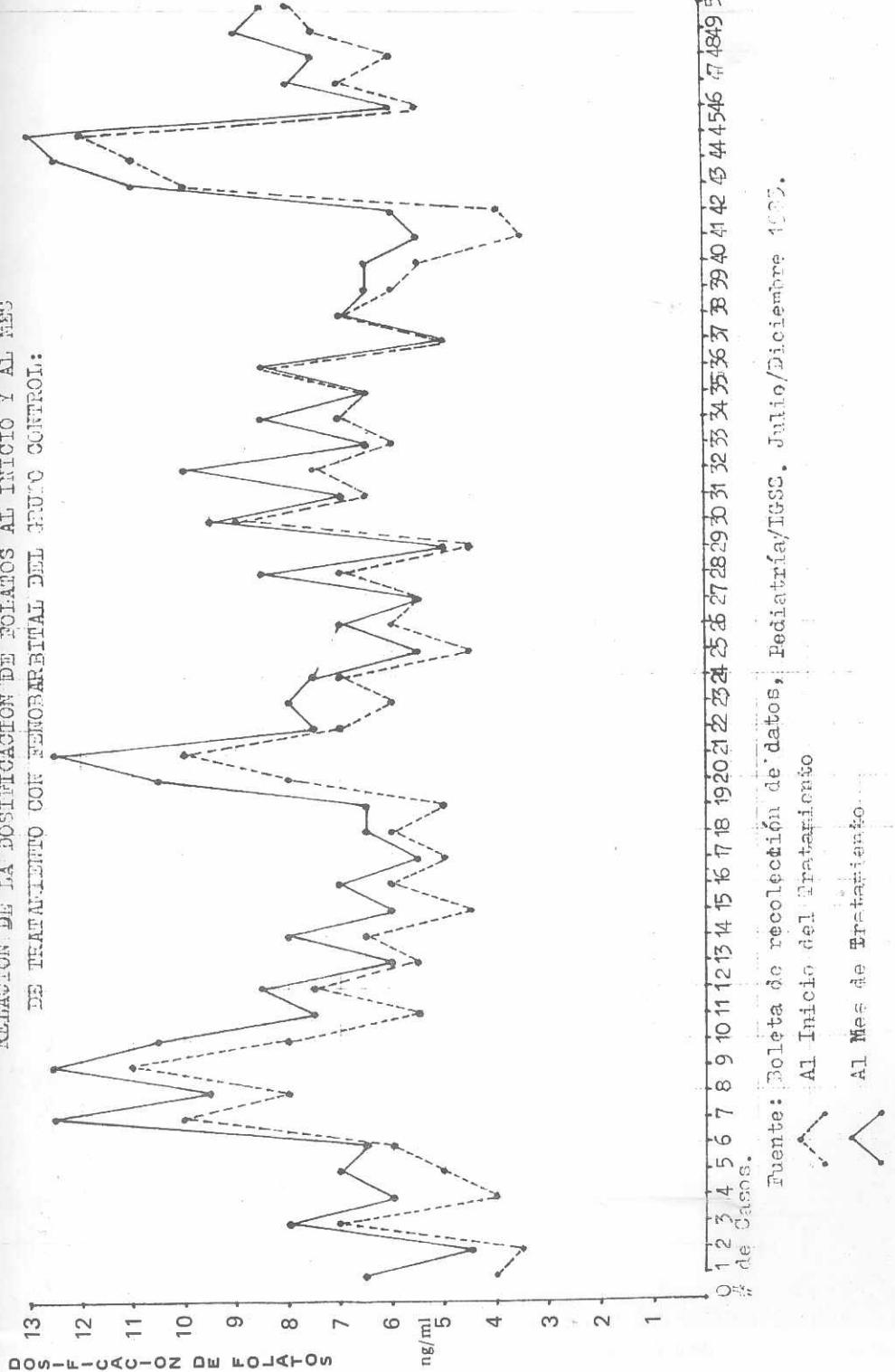
FOLATOS 3-15 ng/ml	Al Inicio: f	Al Mes: f
1.0-2.0	0	0
2.1-3.0	0	0
3.1-4.0	5	0
4.1-5.0	7	3
5.1-6.0	13	9
6.1-7.0	10	13
7.1-8.0	7	8
8.1-9.0	2	6
9.1-10.0	3	3
10.1-11	2	3
11.1-12	1	0
12.1-13	0	5
13.1-14	0	0
14.1-15	0	0
Total:	50	50

Fuente: Boleta de recolección de datos, Pediatría/IGSS.
Julio/Diciembre 1983.

Con 6.1-7.0 ng/ml, se obtuvo mayor número de casos, tanto al inicio como al Mes de tratamiento. Al inicio del tratamiento, 5 casos tenían entre 3.1-4.0 ng/ml, y al mes de tratamiento, éstos valores aumentaron. Además éste cuadro nos demuestra que la Concen-

tración de Folatos, entre 12.1-13.0 ng/ml, al inicio no hubo ningún caso, pero al mes de tratamiento tanto anticonvulsivo como con Acido Fólico, hubieron 5 casos. - En Promedio hubo un aumento de 1.25 ng/ml, al final del estudio.

GRAFICO No. 1
RELACION DE LA DOSIFICACION DE FOLATOS AL INICIO Y AL MES
DE TRATAMIENTO CON VENORABITAL DEL PRUEBAS.



Fuente: Boleta de recolección de datos, Pediatría/TGSS. Julio/Diciembre 1982.

Al Inicio del Tratamiento



Al Mes de Tratamiento



CUADRO No. 7

**RELACION DE LA DOSIFICACION DE FOLATOS AL
INICIO Y AL MES DE TRATAMIENTO CON
FENOBARBITAL DEL GRUPO ESTUDIADO
QUE PRESENTARON ANEMIA MEGALOBLASTICA:**

No. CASOS	FOLATOS: AL INICIO: ng/ml	FOLATOS: AL MES: ng/ml
1	7.0	2.5
2	5.0	2.0
3	4.0	2.0
4	6.0	2.5
5	6.5	1.5
6	5.0	2.5
7	8.5	2.5
8	7.0	2.5
9	6.0	2.5
10	5.0	1.5
11	5.0	1.5
12	4.0	1.0
13	5.0	2.0
14	4.5	1.5
15	3.5	2.0

Fuente: Boleta de recolección de datos, Pediatría/IGSS.
Julio/Diciembre 1983.

La disminución de los valores Séricos de Folatos, es evidente al comparar los valores al inicio y al Mes de tratamiento, observándose una disminución en Promedio de 3.5 ng/ml, al final del estudio.

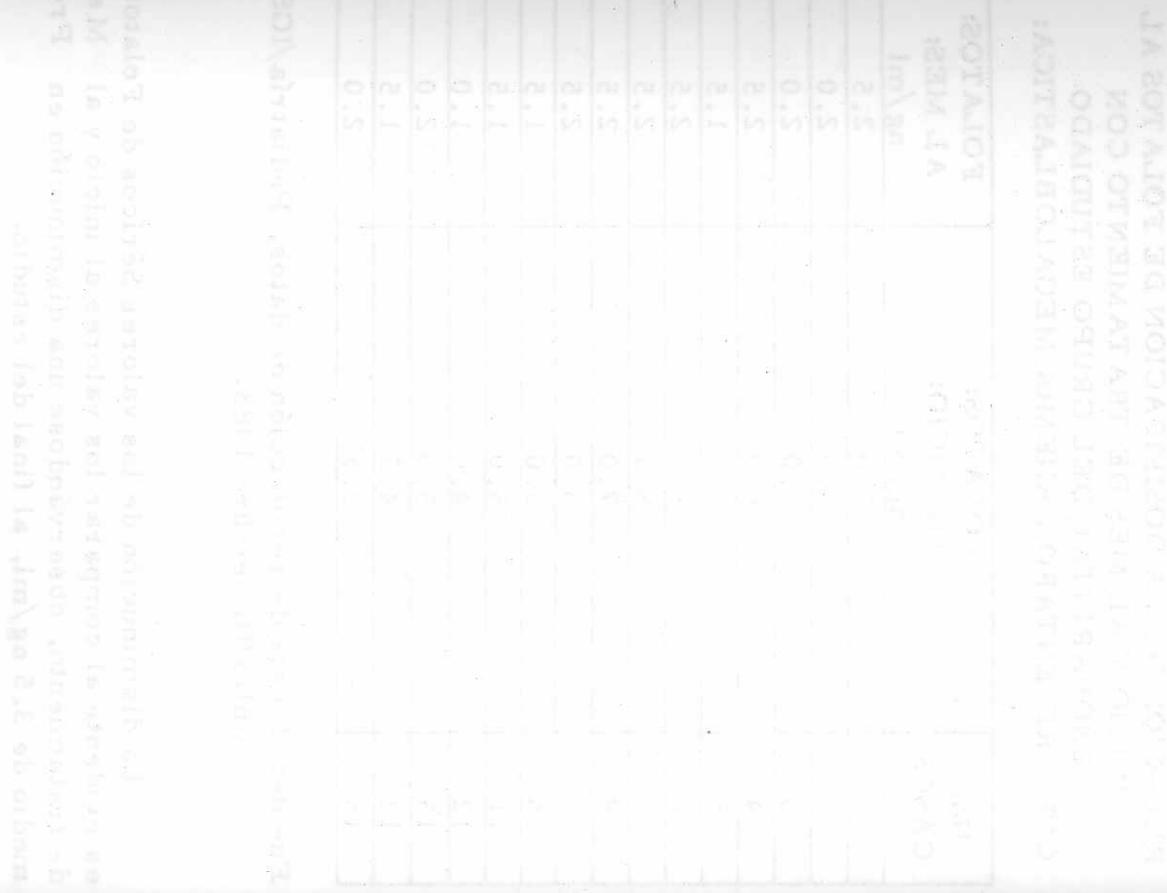
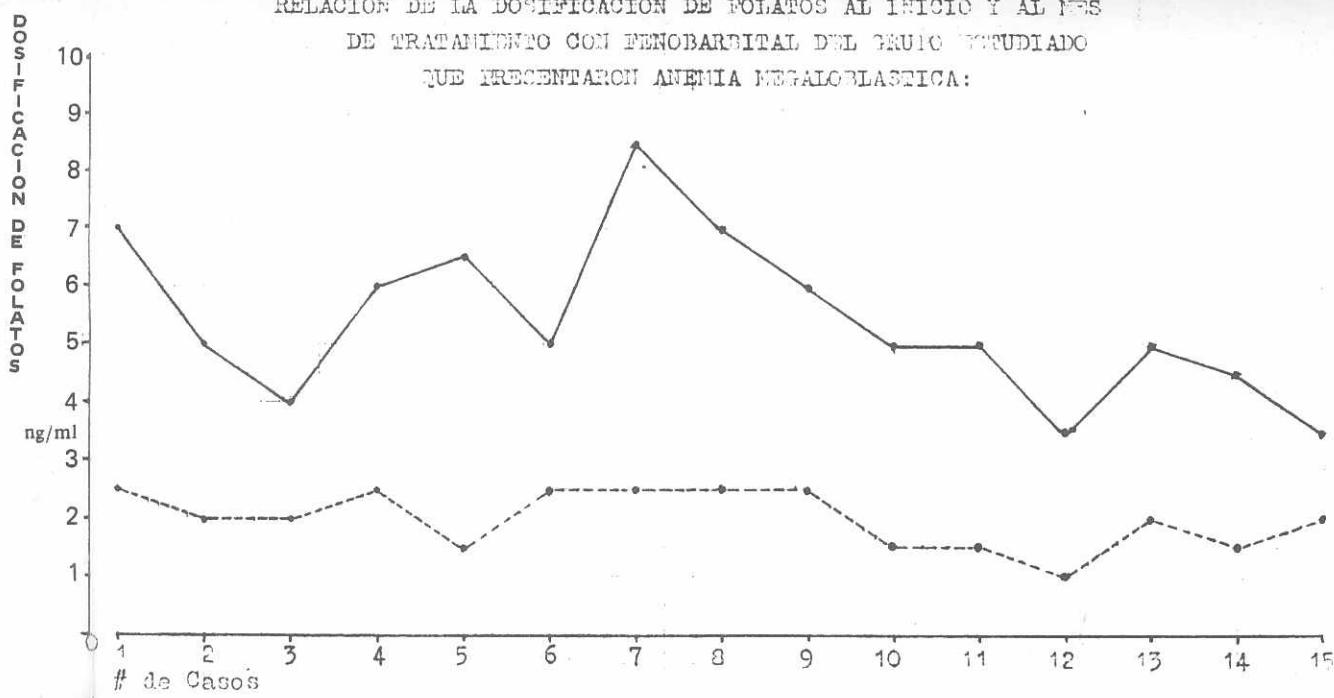


GRAFICO No. 2

RELACION DE LA DOSIFICACION DE FOLATOS AL INICIO Y AL MES
DE TRATAMIENTO CON FENOBARBITAL DEL GRUPO ESTUDIADO
QUE PRESENTARON ANEMIA MEGLOBLASTICA:



Fuente: Boleta de recolección de datos, Pediatría/IGSS, Julio/Diciembre 1983.

 Al Inicio del Tratamiento
 Al Mes de Tratamiento

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Para la presente investigación, se analizaron un total de 100 niños, hasta dos años de edad, que iniciaron tratamiento con Fenobarbital a 5 mgs/Kg de Peso/día, - por Síndrome Convulsivo diagnosticado clínica y electro-encefalográficamente.

Antes del inicio del tratamiento, a todos los niños se les efectuó Frote Periférico y Dosificación de Folatos en Suero, se tomaron en cuenta sólo los niños con resultados normales.

Se efectuaron dos grupos de 50 niños: al Grupo Control: se les administró complemento con Ácido Fólico a razón de 5 mgs/día, desde el inicio del tratamiento anticonvulsivo. Al Grupo Estudiado: no se les dio complemento con Ácido Fólico.

Después de un mes de tratamiento anticonvulsivo - con Fenobarbital a 5 mgs/Kg de Peso/día, a los dos grupos se les evaluó Dosificación de Folatos en Suero y Frote Periférico de Control.

Es interesante señalar que a los niños del Grupo Control, que se les administró complemento con Ácido Fólico, a razón de 5 mgs/día dividido en dos dosis, como lo recomienda Goodman y Gilmann (11), al iniciar el tratamiento anticonvulsivo con Fenobarbital, no se observaron signos de Anemia Megaloblástica y en cinco casos los niveles de Folato en Suero permanecieron sin alteración, en los demás casos se observó un aumento en promedio de 1.25 ng/ml, al valor inicial.

En el Grupo Control que recibieron tratamiento con Ácido Fólico, desde el inicio con Fenobarbital, nin gún niño presentó exacerbación de las convulsiones, co mo señala Reynolds, que se da por interferencia en el metabolismo del Fenobarbital, aunque no todos los autores están de acuerdo en que esto ocurra, (11).

De la población estudiada el 30% presentó Anemia Megaloblástica. En estudios efectuados por Hawkins y Meynell, el 34% evidenció Anemia Megaloblástica (23), pero el tiempo de estar administrando Fenobarbital a éstos pacientes, fue de 3 meses. En nuestro estudio el tiempo de estar administrando el Fenobarbital fue de un mes, lo que nos deja entrever que con más tiempo de tratamiento, el fenómeno probablemente se agudizará. El grupo etario más afectado fue de 0-16 meses, 22%. La literatura extranjera indica que la máxima incidencia de deficiencia dietética de Folatos, se observa entre los 2 y 17 meses de edad, (2). Esto lo explican debido a que el Folato en el cordón umbilical es aproximadamente el doble que en la sangre materna, y a las dos semanas de edad los almacenes establecidos durante la vida fetal se han agotado.

La Leche contiene únicamente 3.5 microgramos - de Folato x 100 gramos y los requerimiento diarios de los Lactantes es de 10-50 microgramos, (1). Por lo que una dieta solamente a base de Leche, no llena los requerimientos de Ácido Fólico.

Cabe hacer notar que en los grupos etarios de 0-4 y de 9-12 meses, la disminución de la Concentración de Folato Sérico, menor de 3 ng/ml, se acompañó de Anemia Megaloblástica. En los demás grupos etarios, se

observó que no existe ésta relación. Este fenómeno es explicado por estudios extranjeros; tomando en cuenta que puede darse deficiencia de Folato Sérico menor de 3 ng/ml sin llegar a producir Anemia Megaloblástica (1, 2, 5), debido a que la concentración de Folatos en los Eritrocitos, aún está dentro de límites normales, siendo el valor normal de 160-640 ng/ml, (5).

En todos los niños del Grupo en Estudio que presentaron Megaloblastosis, se observó: disminución de Eritrocitos, disminución de Hemoglobina, disminución de Hematócrito, Folato Sérico menor de 3 ng/ml., lo que nos orienta a Anemia Megaloblástica, acorde a lo expresado por la literatura, (1, 2, 3, 15).

Los hallazgos en Frote Periférico fueron: Megaloblastosis 100%, Hipocromía 40%, Polisegmentación de Neutrófilos 33%, Leucopenia y Trombocitopenia no se observó. En seis pacientes además de los cambios megaloblásticos se observó Hipocromía (40%), ésto nos hace pensar que puede existir asociado un déficit de Hierro. La literatura extranjera nos indica que la deficiencia de Folatos puede llegar a producir Leucopenia y Trombocitopenia, cuando la deficiencia es severa, (5).

C O N C L U S I O N E S

1. El Fenobarbital como tratamiento anticonvulsivo, por el período de un mes, produjo en el 30% - de los casos Anemia Megaloblástica.
2. El Acido Fólico como complemento Vitamínico, para los pacientes que recibieron tratamiento por un mes con Fenobarbital, ayudó a prevenir la Disminución de Folatos en Suero.
3. El Fenobarbital, administrado a dosis de 5 - mgs/Kg/día, por un mes, causó disminución de Folatos en Suero, en el 42% de los casos, antes de llegar a producir "Anemia Megaloblástica".
4. En el Grupo de Estudio: de los 21 niños (42%), que presentaron disminución en la Concentración de Acido Fólico en Suero, menor de 3 ng/ml, 15 niños (30%), hicieron Anemia Megaloblástica.
5. En el Grupo Control: no se observó Disminución de Acido Fólico en Suero y Anemia Megaloblástica en los niños.

C O N C E S I O N E S

R E C O M E N D A C I O N E S

1. Efectuar monitorización de Frote Periférico y Dosificación de Folatos en Suero, al inicio y cada mes, a todos los pacientes que reciban tratamiento anticonvulsivo con Fenobarbital.
2. Hacer conciencia en las madres de los niños, que reciban tratamiento anticonvulsivo con Fenobarbital, que deben administrarles Fuentes Naturales de Folato, (Hígado, Carnes, Vegetales frescos, Cereales, Frijol), para contrarrestar el efecto secundario del tratamiento.
3. Administrar Acido Fólico, a razón de 5 mgs/día, a todos los pacientes que se les administrará Fenobarbital, por Síndrome Convulsivo, para prevenir la disminución de Folatos en Suero.

R E S U M E N

El uso de Fenobarbital en pacientes con Síndrome Convulsivo, causa disminución en la Concentración de Folatos en Suero, y puede llegar a producir "Anemia Megaloblástica", cuando los niveles de Folato en los eritrocitos, disminuye de 160 ng/ml.

Se analizaron un total de 100 niños hasta de 2 años de edad, al inicio y al mes de tratamiento con Fenobarbital, con Síndrome Convulsivo. Se efectuaron dos grupos de 50 niños cada uno; al Grupo Control: se les administró complemento Vitamínico con Ácido Fólico a razón de 5 mgs/día. Al Grupo Estudiado: no se les dio complemento Vitamínico con Ácido Fólico. Al inicio del tratamiento, a ambos grupos se les efectuó: Frote Periférico y Dosificación de Folatos en Suero, los cuales fueron normales y después de un mes de seguimiento, fueron evaluados los parámetros antes mencionados.

Al final del estudio: En el Grupo Estudiado 21 niños, 42% presentaron Disminución de Folatos en Suero, menor de 3 ng/ml y en 15 niños, 30% la Anemia Megaloblástica fue evidente.

El presente estudio demostró que el anticonvulsivo Fenobarbital causa disminución en la Concentración de Folatos en Suero y Anemia Megaloblástica.

El Ácido Fólico, como complemento Vitamínico, para los pacientes que reciben tratamiento anticonvulsivo con Fenobarbital, ayuda a prevenir la "Anemia Megaloblástica".

Debe efectuarse monitorización de Frote Periférico y Dosificación de Folatos en Suero, al inicio del tratamiento con Fenobarbital y cada mes, conforme el tratamiento avanza, para descartar efectos hematológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Baez, J. Anemias macrocíticas megaloblásticas. En su: **Hematología clínica**. 7a. ed. México, Interamericana, 1981. 358p. (pp. 51-78)
2. Bello, A. Las anemias megaloblásticas. En su: **Hematología básica**, México, Ediciones Hospital Infantil, 1983. 234p. (pp. 55-66)
3. Bello, A. et al. Anemia megaloblástica del lactante. **Bol Med Hosp Infant Mex** 1965 Jul 10; 22(4):441-449
4. Benn, A. et al. Effect of intraluminal pH on the absorption of pteroylmonoglutamic acid. **Br Med J** 1971 Jan 16; 1(5741):148-150
5. Bloxham, R.A. et al. Chloramphenicol and phenobarbitone - a drug interaction. **J Pediatr** 1979 Jan; 54(1):76-77
6. Carmel, R. et al. Megaloblastic anemias in children and adults. **Blood** 1981 Feb; 22(2):8-12
7. Corcino, J.J. et al. Uptake of tritiated folates by human bone marrow cells in vitro. **Br J Haematol** 1971 May; 20(5):503-509
8. Dahlke, M. et al. Malabsorption of folic acid due to diphenylhydantoin. **Blood** 1967 Sep; 30(3): 341-351

9. Eichner, E.R. **et al.** Folate balance in dietary-induced megaloblastic anemia. *N Engl J Med* 1971 Apr 29; 214(17):933-938
10. Gerson, C.D. **et al.** Inhibition by diphenylhydantoin or folic acid absorption in man. *Gastroenterology* 1972 Aug; 63(2):246-251
11. Goodman, L. y A. Gilman. *Bases farmacológicas de la terapéutica*. 5a. ed. México, Interamericana, 1978. 1412p. (pp. 169-187 y 1113-1136)
12. Hepner, G.W. **et al.** Absorption of crystalline folic acid in man. *Lancet* 1968 Aug 10; 2(7563): 302-306
13. Hepner, G.W. **et al.** Inhibition of intestinal ATPase by diphenylhydantoin. *J Clin Res* 1970 Feb; 18(4):382
14. Hepner, G.W. **et al.** Folic-acid absorption in man. *Lancet* 1968 Sep 14; 2(7568):637
15. Hoffbrand, A.V. **et al.** Mechanism of folate deficiency in patients receiving phenytoin and phenobarbitone. *Lancet* 1968 Sep 7; 2(7567):528-530
16. Hoffbrand, A.V. **et al.** Anemia megaloblástica producida por fármacos. En su: *Clínica hematológica*. Barcelona, Salvat, 1976. t. 4 (pp. 157-168)
17. Houlihan, C.M. **et al.** The effect of phenytoin on the absorption of synthetic folic acid polyglutamate. *Gut* 1972 Jan; 13(1):189-190
18. Kolmer, J. *Diagnóstico clínico*. México, Interamericana, 1963. 557p. (pp. 15-17)
19. Krumdieck, C.L. *Ácido fólico*. En: *Conocimientos actuales en nutrición*. Guatemala, INCAP, 1978. 576p. (pp. 176-192)
20. Matti, N. **et al.** Folic acid and anticonvulsants. *Lancet* 1968 May 4; 1(7549):980
21. Matty, A.J. **et al.** Folic-acid absorption in man. *Lancet* 1968 Nov 2; 2(7575):977-978
22. Maxwell, J.D. **et al.** Folate deficiency after anticonvulsant drugs. *Br Med J* 1972 Jan 29; 1(5795):297-299
23. Meynell, M.J. Megaloblastic anemia in anticonvulsant therapy. *Lancet* 1966 Feb 26; (7435): 487
24. Rosenberg, I. **et al.** Impairment of intestinal de conjugation of dietary folate. *Lancet* 1968 Sep 7; 2(7567):530-532
25. Scott, J.M. **et al.** Folic-acid absorption in man. *Lancet* 1968 Oct 5; 2(7571):775
26. Sladen, G. **et al.** Folic-acid absorption in man. *Lancet* 1968 Aug 24; 2(7565):459

27. Smith's, A. Megaloblastic anemias and other nutritional anemias. En: *Blood diseases of fancy and childhood*. Saint Louis, Mosby, 1967. 947p. (pp. 173-210)
28. Stebbins, S. et al. Drug-induced megaloblastic anemias. *Sem Haematol* 1973 Jul; 10(3):231-251
29. Wells, D. et al. Folic acid and neuropathy in epilepsy. *Lancet* 1968 Jan 20; 1(7534):146

ro Bo
Eduardos

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
OPCA - UNIDAD DE DOCUMENTACION

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS
DE LA SALUD
(C I C S)



Guatemala, 26 de Septiembre de 1984.-

conceptos expresados en este trabajo
responsabilidad únicamente del Autor.
lamento de Tesis, Artículo 44).