

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**"EFECTO DE LAS DROGAS ANTICONVULSIVANTES
SOBRE LA RESPUESTA INMUNE"**

(Estudio prospectivo realizado en los meses de Julio,
Agosto y Septiembre en el Hospital General, Instituto
Neurológico y Centro "Alida España")

JORGE ANTONIO BLANCO VALDES

PLAN DE TESIS

INTRODUCCION

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

REVISION BIBLIOGRAFICA

MATERIALES Y METODOS

PRESENTACION DE RESULTADOS

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

RESUMEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

INTRODUCCION

La óptima integración del sistema inmunológico es de suma importancia, ya que las inmunoglobulinas son activas contra diversos agentes patógenos.

Diferentes estudios han reportado resultados variables con respecto al efecto potencialmente inmunosupresor de fármacos anticonvulsivantes, y ya que en Guatemala un alto número de pacientes reciben terapia con estos fármacos, es importante el determinar los niveles séricos de las inmunoglobulinas G, A y M, en pacientes con dos de las drogas más ampliamente utilizadas para trastornos convulsivos, como lo son el fenobarbital y la difenilhidantoína (DPH).

Obteniendo ciento diez muestras sanguíneas en diferentes instituciones, se procedió a la determinación sérica de las inmunoglobulinas mencionadas. Los datos obtenidos se correlacionaron con el comportamiento clínico del paciente, a través de una encuesta clínico-epidemiológica.

Los datos reportados mostraron congruencia con lo que sustenta la revisión bibliográfica con relación a valores séricos anormales en pacientes con terapia anticonvulsiva, siendo para las inmunoglobulinas G y M, no concluyentes, ya que presentan valores bajos y elevados. Para la inmunoglobulina A, se observaron valores bajos con relación a los valores de los controles sanos.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

El sistema inmunológico, es sólo una parte del mecanismo de defensa de un individuo, que también comprende los leucocitos polimorfonucleares, el sistema del complemento y barreras físicas, como la piel intacta y los cilios móviles. Este sistema, como los demás sistemas del organismo, es susceptible de sufrir alteraciones al ser expuesto ante determinados regímenes terapéuticos, por lo que sobre la base de algunos reportes que se han publicado con relación a desordenes en la inmunidad humoral y celular en pacientes tratados con anticonvulsivantes, se delimitó un grupo de ochenta pacientes tratados con estos fármacos durante seis meses como mínimo, y un grupo de controles sanos de treinta casos, todos comprendidos en las edades de dos a catorce años. El objetivo fundamental, fue determinarles niveles séricos de las inmunoglobulinas (Ig) A, G y M, descartándose aquellos pacientes que cursaran con algún proceso patológico que interfiriera con los valores séricos de tales inmunoglobulinas.

Se elaboró una encuesta clínico-epidemiológica con el propósito de determinar la incidencia de un grupo de determinadas enfermedades en todos los pacientes del estudio, para correlacionar su comportamiento clínico con los valores séricos de inmunoglobulinas.

REVISION BIBLIOGRAFICA

La inmunología ha pasado a ser la piedra de Rosetta de la medicina moderna. Es bien conocida la importancia de la respuesta inmune para proteger y conservar un estado normal de salud. En el hombre, los aspectos más contraproducentes de esta protección, se manifiestan en las reacciones de alergia, autoinmunidad y rechazo de órganos trasplantados. Pronto podremos comprender exactamente cómo los aspectos protectores de la respuesta inmune a veces tienden a ser lesivos y destructores.

Sin la capacidad de desencadenar una respuesta inmune, un organismo rápidamente sucumbiría a cualquiera de los factores letales. En organismos superiores, la respuesta inmune es de gran complejidad y diversidad, en ellos persisten formas no específicas de protección, pero se completan mediante componentes más específicos y potentes de tipo humoral y celular, constituyendo la respuesta inmune (31).

Fisiología del Sistema Inmunológico

Procedencia de las células:

Las células destinadas a convertirse en linfocitos, aparecen como precursores multipotenciales. Los sistemas hematopoyético y linfoide proceden de células madre pluri-potenciales originadas en el saco vitelino. En los primeros meses de vida intrauterina, el hígado actúa como reservorio de estas células. En la vida extrauterina, más tarde la médula ósea es el principal productor de células precursoras (17).

Diferenciación:

Las células madre se diferencian en dos grandes líneas linfoides: las células T y las células B, cada una con función diferente en su papel protector. Se cree que la diferenciación precoz de las células B depende de su capacidad intrínseca para lograr cierto grado de maduración y es independiente de los estímulos antigénicos. Al término de la diferenciación inicial,

produciéndose entonces una serie de modificaciones que corresponden a la diferenciación final y conducen al estado inmune.

Funciones de las células T:

- Función cooperadora T
- Función supresora T
- Función lítica T

Frente a bacterias ácido-resistentes, ciertas infecciones víricas ya establecidas, infecciones micóticas, protozoarias, rechazo de aloinjertos, reacciones de injerto contra huésped, dermatitis por contacto.

Funciones de las células B:

Síntesis y secreción de las principales inmunoglobulinas, que a su vez:

- Protegen contra estafilococo, estreptococos, hemophilus y neumococos.
- Neutralizan los virus evitando la infección inicial.
- Actúan como barreras en los sistemas respiratorio y digestivo.
- Inician la activación de los mecanismos líticos de los macrófagos y las células nulas.
- Provocan la secreción de aminas vasoactivas por mastocitos y basófilos.
- Producen activamente la lisis de células autólogas o comprometidas en enfermedades por complejos inmunes.
- Bloquean directa o indirectamente la actividad de las células T líticas (17).

Los productos de las células B, las inmunoglobulinas, pueden ser divididas en cinco clases principales. De las inmunoglobulinas (Ig), la IgM puede ser considerada la primera línea de defensa. Ella forma la primera en la respuesta al antígeno, distribuyéndose sobre todo en el espacio vascular y tiene elevada eficacia en las funciones auxiliares que facilitan o aumentan la

inmunidad, como por ejemplo: fijación del complemento. La formación de IgM suele ser un fenómeno transitorio y al cabo de dos a tres semanas, el anticuerpo específico que se produce pertenece principalmente a la clase de IgG (17, 32).

La IgG, representa la inmunoglobulina más abundante, tiene una larga vida media y puede atravesar la placenta y por lo tanto está idealmente diseñada para la inmunización pasiva y su refuerzo, también puede activar el complemento. La IgA, protege principalmente sobre las superficies secretoras (trato gastrointestinal y ojos), en donde no hay exposición vascular a los antígenos y estados que pueden interferir en la usual actividad de los anticuerpos (como la secreción de ácido). Es la segunda inmunoglobulina sérica en cuanto a cantidad. Se encuentra combinada con una proteína llamada fragmento secretor o de transporte, que protege a la molécula, hasta cierto punto, contra los efectos de las enzimas proteolíticas que normalmente existen. La IgD es principalmente un receptor de linfocitos, las cantidades detectadas en el suero representan probablemente receptores agotados procedentes de linfocitos jóvenes. Puede ser el principal y más intenso factor de unión de los anticuerpos, por lo tanto, es importante para dirigir el antígeno a las superficies de la célula B para conseguir inmunización inicial. La IgE, es un mecanismo principal para la eliminación de parásitos. Se produce principalmente a nivel de la superficie de revestimiento de vías respiratorias y digestivas y pertenece al sistema de secreciones externas. Puede fijarse a la piel humana (anticuerpo homocitotrópico), donde inicia ciertos fenómenos pertenecientes a reacciones alérgicas (anticuerpo de tipo reagina). Los anticuerpos IgE activan el sistema anafiláctico de amplificación inmunológica (17).

En diferentes estudios, se ha demostrado que algunas de las drogas utilizadas en pacientes epilépticos inducen deficiencia en el sistema inmunológico, concretamente a nivel de la IgA, IgG e IgM (1, 2, 3, 4, 10, 11, 12, 13, 15, 20, 21, 23, 25, 26, 27).

De las drogas más efectivas y ampliamente utilizadas están la Difenilhidantoína (DPH) y el Fenobarbital.

Difenilhidantoína (DPH):

Es una droga primaria para todos los tipos de epilepsia excepto las crisis de ausencia.

Historia: Fue sintetizada por primera vez en 1908 por Biltz, pero su actividad anticonvulsiva no se descubrió hasta 1938. La DPH, fue producto de una búsqueda entre derivados estructurales no sedantes del fenobarbital. Como este agente no es sedante en dosis comunes, dejó establecido que los antiepilépticos no necesitan deteriorar la conciencia (22).

Efectos farmacológicos:

S.N.C.: Ejerce su actividad antiepiléptica sin causar depresión del SNC. en dosis tóxicas puede producir excitación y a niveles letales un tipo de rigidez de descerebración. Las propiedades más fácilmente demostrables son su capacidad para limitar el desarrollo de la actividad máxima de la crisis y para reducir la difusión del proceso de las crisis desde un foco activo. A diferencia del fenobarbital, la DPH no eleva el umbral de las crisis inducidas por inyección de drogas convulsivantes como la estricnina, la picrotoxina o el pentilenotetrazol. La DPH sí restablece la normalidad de la excitabilidad anormalmente aumentada.

Mecanismo de acción: Un efecto estabilizador de fenitoína es evidente en todas las membranas neuronales, incluso la de los nervios periféricos, y probablemente en todas las membranas excitables y no excitables. Se ha observado que la fenitoína disminuye el flujo en reposo de los iones sodio y de las corrientes de sodio que fluyen durante los potenciales de acción o la despolarización químicamente inducida. Además, la entrada de iones calcio durante la despolarización está disminuida en forma independiente, o a consecuencia de la menor concentración intracelular de sodio (22). Tanto la DPH como la acetazolamida son muy efectivas en la abolición de la fase tónica de la convulsión, por medio de reducir la difusión de la descarga convulsiva. La DPH no evita la proyección del foco al diencefalo como lo hacen otras drogas, pero es definitivamente superior que el

fenobarbital bloqueando la difusión cortical de la actividad convulsiva a partir del foco. Su efecto "anti-difusión", parece ser el resultado de su habilidad de bloquear la potenciación postetélica (PTP), un proceso que se relaciona con el conocido efecto de la DPH para estabilizar membranas, particularmente cuando éstas son hiperexcitables (33).

Absorción, distribución, biotransformación y excreción: Las características farmacocinéticas de la fenitoína están marcadamente influenciadas por su poca hidrosolubilidad y su eliminación dependiente de la dosis. La absorción del fármaco después de su ingestión oral es lenta, a veces variable y ocasionalmente incompleta, reportándose que a las 24 horas de su ingestión, 50o/o del material metabolizado está presente en el tracto gastrointestinal y 50o/o en la orina; a las 48 horas, 93o/o ha sido excretado en la orina. Sólo el 5o/o de la dosis inyectada es excretada sin cambios por la orina (22, 33). Se liga en alrededor del 90o/o a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Se distribuye ampliamente en todos los tejidos.

Toxicidad: Cuando se administra por vía intravenosa a velocidad excesiva, en el tratamiento de emergencias de arritmias cardíacas o estado epiléptico, los signos tóxicos más notables son colapso cardiovascular y/o depresión del SNC. Sobre dosis aguda por vía oral muestra principalmente signos atribuibles al cerebelo y el sistema vestibular; otros efectos incluyen cambios de conducta, mayor frecuencia de crisis, síntomas gastrointestinales, hiperplasia gingival, osteomalacia y anemia megaloblástica. La linfadenopatía semejante a la enfermedad de Hodgkin y al linfoma maligno se asocia con menor producción de IgA. Otro efecto colateral es que inhibe la síntesis de DNA in vitro a niveles dentro de los rangos terapéuticos y disminuye el folato sérico (2, 3, 5, 6, 14, 16, 19, 22, 24).

Fenobarbital:

Fue el primer agente orgánico efectivo. Su toxicidad es relativamente baja, es activo en casi todas las pruebas anticonvulsivas en animales, pero es relativamente no selectivo. Limita la difusión de la actividad de la crisis y también eleva el

umbral de la misma (22).

Absorción, distribución, biotransformación y excreción:

La absorción oral del fenobarbital es completa, pero algo lenta. Está ligado en un 40 a 60o/o a las proteínas plasmáticas y en el mismo grado en los tejidos, incluso el encéfalo.

Hasta el 85o/o se elimina por excreción renal dependiente del Ph; el resto es inactivado por las enzimas microsomales hepáticas. La vida media plasmática es de unas 90 horas en los adultos y algo menor y más variable en los niños (22).

Toxicidad: La sedación, el efecto indeseable más frecuente del fenobarbital, es evidente hasta cierto punto en todos los pacientes al iniciar el tratamiento, pero se desarrolla tolerancia durante la medicación crónica. Hay nistagmo y ataxia con dosis excesivas. Se ha observado hipoproteinemia con hemorragia en recién nacidos de madres que han recibido fenobarbital durante el embarazo (22).

Usos terapéuticos: El fenobarbital es un agente efectivo para las crisis tónico-clónicas generalizadas (gran mal) y las crisis focales corticales. Su eficacia, baja toxicidad y bajo costo lo convierten en agente primario para estos tipos de epilepsia particularmente en los niños (22).

ESTUDIOS REALIZADOS

Diferentes estudios realizados han demostrado anormalidades en la inmunidad humoral y celular en pacientes epilépticos recibiendo anticonvulsivantes. Se han reportado bajos niveles séricos de IgA por varios autores (1, 2, 3, 4, 10, 11, 12, 13, 15, 21, 23, 25, 27), y estudios prospectivos han demostrado que los valores bajos de IgA son inducidos por drogas (1, 2, 3, 4, 10, 12).

Anormalidades en las concentraciones de IgG e IgM, también han sido reportadas, pero los resultados no son concluyentes ya que ambas se han encontrado en valores bajos y elevados. Algunos reportes indican altas concentraciones de IgG e IgM en pacientes epilépticos con relación a pacientes no epilépticos tomados como controles sanos, encontrándose una concentración media de IgM de 157mg/100 ml. en epilépticos y 117mg/100 ml. en los controles (3, 4, 12, 15, 18).

En un estudio se observaron valores séricos de IgA abajo del rango normal en 17o/o de pacientes epilépticos tratados con DPH, lo cual concuerda con estudios previos en los cuales se encontraron valores bajos de IgA en 20 a 32o/o de los pacientes (23).

Debe mencionarse que en algunos estudios no se han reportado diferencias en los valores medios de IgA en pacientes epilépticos y los controles, porque algunos pacientes tuvieron valores anormalmente bajos y otros anormalmente altos (4, 12, 15, 18).

Seager et al. (23), encontró niveles de IgA subnormales previo al tratamiento de niños quienes tuvieron la temprana experiencia de convulsiones febriles, mientras que aquellos con epilepsia sintomática, tuvieron niveles iniciales normales de IgA sérica. De cualquier forma, fue también demostrado que los niveles de IgA disminuyeron después de la iniciación de tratamiento con DPH (23). Otro estudio realizado, encontró un rango de IgG de 624-2104mg/100ml (media de 2 D.S.) en los controles y de 499-1934mg/100ml (media de 2 D.S.) en los pacientes tratados con DPH, y la media en la concentración de IgG fue significativamente más baja en los pacientes que en los controles. El rango normal en la concentración de IgM fue de 17-217mg/100ml. En contraste con las concentraciones de IgG, la media en la concentración de IgM fue más alta en pacientes tratados con DPH que en los controles (4). En este estudio la concentración sérica de DPH, se correlacionó positivamente con los niveles de IgG, pero no con los niveles de IgA e IgM.

Otro estudio prospectivo, de treinta y dos pacientes niños

con convulsiones tratados con DPH, cinco tuvieron niveles bajos de IgA sérica antes de tratamiento. Todos éstos fueron pacientes tratados con DPH; quince de éstos habían tenido convulsiones febriles en la infancia. Los niveles de IgA cayeron significativamente durante seis meses de tratamiento en los catorce pacientes estudiados secuencialmente. Niños tratados con anticonvulsivos, con IgA sérica baja, tuvieron número normal de linfocitos con IgA de superficie. Esto sugiere que la DPH causa falla en la diferenciación terminal de linfocitos B, y es la primera causa conocida de esto, el mecanismo más común de deficiencia inmunoglobulínica (23).

La fenitoína, como se ha mencionado ya, ha sido ampliamente usada en el tratamiento de la epilepsia en la infancia. Desde que fue introducida en 1938, se han descrito numerosos efectos colaterales incluyendo: síndrome parecido al lupus, síndrome de Stevens-Johnson e interferencia con el metabolismo de los folatos y la vitamina D. Deficiencia de IgA ha sido reportada en un 21o/o en un estudio de 63 pacientes bajo terapia oral con DPH, fallo en la respuesta de anticuerpo a antígeno de S. Typhi (9o/o) y ausencia en la hipersensibilidad retardada a tres pruebas cutáneas de antígenos comunes en 22o/o, y depresión in vitro de la transformación de linfocitos por fitohemaglutininas (27o/o). Fontana et al, (11), encontró niveles subnormales en 20-25o/o de pacientes tratados con DPH y que es más frecuente en aquellos con prevalencia familiar de convulsiones.

Para probar los posibles efectos sobre las inmunoglobulinas séricas, se examinaron ocho pacientes con epilepsia y convulsiones febriles antes de iniciar cualquier tratamiento; siete pacientes (87.5o/o), presentaron incremento en los valores de inmunoglobulinas, sobre dos desviaciones estandar a partir de la media, mientras que ninguno de ellos tuvieron niveles significativamente bajos. Inmunoglobulinas séricas de pacientes de este estudio fueron relacionados con la terapia; se presentaron anomalías en 31.3o/o de los casos tratados previamente con politerapia y en 51.1o/o de los pacientes tratados con solo DPH, pero ninguno de ellos tuvieron deficiencia de IgA. 50o/o de los que recibieron únicamente fenobarbital, demostraron irregularidad inmunoglobulínica, 21o/o consistente en deficiencia de IgA, (30).

Para investigar si la depresión de IgA sérica es inducida por drogas, en otro estudio (1), se tomaron muestras de diez niños y cuatro adultos con epilepsia, previo iniciarse tratamiento; valores normales de IgA, IgG e IgM, fueron encontrados en todos estos pacientes. Fenitoína fue la única droga administrada, luego se determinaron las concentraciones séricas que fueron dentro o por debajo del rango normal. Ningún paciente presentó signos de toxicidad o efectos alérgicos a partir de la droga. Niveles séricos de IgA fueron determinados a diferentes intervalos durante la terapia. Una baja en las concentraciones séricas de IgA hasta de un 50o/o o menos de los valores originales ocurrieron en seis niños y dos adultos. Estos niveles fueron usualmente alcanzados en dos a tres meses de tratamiento, después de los cuales los niveles séricos de IgA permanecieron constantes (1). Los resultados de tal estudio demuestran que una concentración sérica baja de IgA, es un hallazgo común en pacientes que toman anticonvulsivantes, lo que se correlaciona con otros estudios como el de Sorrel et al (27), quien encontró concentraciones bajas de IgA en trece de sesenta y tres pacientes. Sin embargo, hay estudios en los que no se encontraron casos con anomalías en la IgA, pero hacen la aclaración de haber estudiado únicamente veintidós pacientes (19).

En general los pacientes epilépticos son considerados como sujetos de riesgo porque ellos frecuentemente son tratados con fármacos potencialmente inmunosupresores, frecuentemente durante los primeros años de vida cuando el sistema inmunológico no está completamente desarrollado, (30).

FACTOR INMUNOLOGICO EN EPILEPSIA

Se ha propuesto que las descargas epilépticas puedan ser el resultado de una respuesta autoinmune, tanto a la liberación de un antígeno durante la destrucción tisular o de un agente infeccioso. Un posible mecanismo envuelve el bloqueo por anticuerpos de la transmisión de un receptor a sitios de sinapsis, con lo cual la transmisión sináptica es reducida (9). Se sugiere también que la epilepsia puede ser resultado de procesos alérgicos (8, 9), ya que experiencias en clínicas pediátricas reportan que un 54o/o de todos los niños con historia de convulsiones idiopáticas, presentan también historia de una o más enfermedades alérgicas (8).

Deficiencia selectiva de IgA:

La ausencia selectiva de IgA sérica y secretora, es probablemente la más común de las inmunodeficiencias en humanos. Este defecto ha sido reportado con una frecuencia de 1:500 y 1:700 (7). Su ocurrencia en niños con anomalías cromosómicas, pacientes con ataxia telangiectásica, en familiares de pacientes con otros tipos de inmunodeficiencia y en infantes y niños que han tenido rubeola congénita, aumenta la posibilidad que el mismo defecto pueda deberse a múltiples factores causales (7).

MATERIALES Y METODOS

Materiales físicos:

- Departamento de consulta externa del Hospital General San Juan de Dios.
- Centro de Educación especial "Alida España"
- Instituto Neurológico de Guatemala
- Laboratorio multidisciplinario de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Escuela Primaria "Grupo Escolar Centroamericana"
- Sets de reactivos para IgA, IgG, IgM.

Materiales Humanos:

- Se seleccionaron dos grupos de 40 pacientes cada uno, comprendidos en las edades de 2 - 14 años y que estuvieran bajo tratamiento anticonvulsivante con los fármacos siguientes: Fenobarbital un grupo y Difenilhidantoína el otro.
- Grupo de controles sanos de 30 casos comprendidos en las edades de 2 - 14 años.
- Personal de laboratorio multidisciplinario de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Carlos de Guatemala

Metodología:

De los pacientes con tratamiento anticonvulsivo que asistieron al servicio de consulta externa del Hospital General San Juan de Dios, al centro de educación especial "Alida España" y al Instituto Neurológico, se seleccionaron dos grupos de 40 pacientes cada uno comprendidos en las edades de dos a 14 años y que estuvieran bajo tratamiento de Fenobarbital un grupo y DPH el otro, además un grupo de controles sanos de la misma edad. A estos tres grupos, se les extrajo sendas muestras sanguíneas para la determinación sérica de las inmunoglobulinas G, A y M; el procesamiento de estas muestras se realizó en el laboratorio multidisciplinario de la Universidad de San Carlos utilizándose para dicho procesamiento el método de Mancini et al, de inmunodifusión radial simple (29).

Los pacientes con tratamiento anticonvulsivante, para incluirlos en el estudio, tenían que haber recibido como mínimo seis meses de tratamiento con cada uno de los fármacos señalados.

Se elaboró una encuesta clínico-epidemiológica, con el interés de correlacionar los valores séricos de inmunoglobulinas con el comportamiento clínico de los pacientes. El modelo de dicha encuesta es el que se presenta en la siguiente hoja.

Con respecto a los valores séricos de inmunoglobulinas que se obtuvieron, se confrontaron con los valores normales conocidos para las diferentes edades (28, 32).

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS
FACULTAD DE MEDICINA
ENCUESTA CLINICO-EPIDEMIOLOGICA

EFFECTO DE LAS DROGAS ANTICONVULSIVANTES
SOBRE LA RESPUESTA INMUNE

Nombre del paciente

Edad

Peso

Talla

Sexo

Fecha

- De las siguientes enfermedades, cuáles ha padecido en los últimos seis meses (o durante el tiempo de tratamiento), y con qué frecuencia:

SI NO No. Diagnosticó

- Piodermia
- Faringitis
- Sinusitis
- Otitis media
- Neumonía
- Sepsis
- Meningitis
- Conjuntivitis Purulenta
- Empiema
- Artritis Purulenta
- I.R.S.
- Artritis Reumatoidea
- Síndrome Diarréico

CUADRO No. 1
DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO DE PACIENTES
TRATADOS CON FENOBARBITAL

EDAD EN AÑOS	S E X O				T O T A L	
	M	o/o	F	o/o	Absoluto	o/o
2 — 6	9	50.0	8	36.4	17	42.5
7 — 10	7	38.9	10	45.4	17	42.5
11 — 14	2	11.1	4	18.2	6	15.0
TOTALES	18	100.0	22	100.0	40	100.0

FUENTE: Encuesta directa

CUADRO No. 2
DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO DE PACIENTES
TRATADOS CON DIFENILHIDANTOINA (DPH)

EDAD EN AÑOS	S E X O				T O T A L	
	M	o/o	F	o/o	Absoluto	o/o
2 — 6	6	24.0	2	20.0	9	22.5
7 — 10	3	12.0	3	20.0	6	15.0
11 — 14	16	64.0	9	60.0	25	62.5
TOTALES	25	100.0	15	100.0	40	100.0

FUENTE: Encuesta directa

CUADRO No. 3

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO
DE NIÑOS SANOS

EDAD EN AÑOS	S E X O				T O T A L	
	M	o/o	F	o/o	Absoluto	o/o
2 — 6	1	3.4	0	0.0	1	3.3
7 — 10	5	17.2	1	100.0	6	20.0
11 — 14	23	79.4	0	0.0	23	76.7
TOTALES	29	100.0	1	100.0	30	100.0

FUENTE: Encuesta directa.

CUADRO No. 4

VALORES PROMEDIO DE LOS NIVELES SERICOS DE
INMUNOGLOBULINAS POR GRUPO ETAREO, PARA LOS
PACIENTES CON FENOBARBITAL

EDAD	No. Casos	IgM mg/dl	No. Casos	IgG mg/dl	No. Casos	IgA mg/dl
2 — 6	17	153.70	17	1649.70	17	136.02
7 — 10	17	191.47	17	1930.00	17	126.29
11 — 14	6	186.00	6	2100.00	6	160.83
Promedio General		174.59		1836.37		135.60

FUENTE: Investigación directa.

CUADRO No. 5

VALORES PROMEDIO DE LOS NIVELES SERICOS DE
INMUNOGLOBULINAS POR GRUPO ETAREO, PARA LOS
PACIENTES CON DIFENILHIDANTOINA (DPH)

EDAD	No. Casos	IgM mg/dl	No. Casos	IgG mg/dl	No. Casos	IgA mg/dl
2 — 6	9	225.55	9	1897.77	9	121.61
7 — 10	6	293.33	6	1673.33	6	104.58
11 — 14	25	276.80	25	1636.88	25	129.78
Promedio General		267.74		1701.04		124.16

FUENTE: Investigación directa.

CUADRO No. 6

VALORES PROMEDIO DE LOS NIVELES SERICOS DE
INMUNOGLOBULINAS POR GRUPO ETAREO, PARA LOS NIÑOS
SANOS

EDAD	No. Casos	IgM mg/dl	No. Casos	IgG mg/dl	No. Casos	IgA mg/dl
2 — 6	1	115.00	1	2450.00	1	230.00
7 — 10	6	203.33	6	1971.66	6	160.00
11 — 14	23	190.34	23	1770.00	23	235.10
Promedio General		190.42		1832.99		219.91

FUENTE: Investigación directa.

CUADRO No. 7

VALOR PROMEDIO DE LOS NIVELES SERICOS DE INMUNOGLOBULINAS EN LOS 3 GRUPOS INVESTIGADOS

FARMACO	No. Casos	Valor promedio de IgM	V. promedio IgG	V. promedio IgA
FENOBARBITAL	40	174.59 mg/dl	1836.37 mg/dl	135.60 mg/dl
DPH	40	267.74 mg/dl	1701.04 mg/dl	124.16 mg/dl
C. SANOS	30	190.42 mg/dl	1832.99 mg/dl	219.91 mg/dl

FUENTE: Investigación directa.

CUADRO No. 8

DISTRIBUCION DE CASOS SEGUN NIVEL ALTO, NORMAL y BAJO, DE INMUNOGLOBULINAS

Tipo de Inmunoglobulina	Niveles séricos con relación al valor normal	CASOS INVESTIGADOS		
		Fenobarbital	DPH	Controles sanos
IgM	ALTO	15	29	9
	NORMAL	25	11	21
	BAJO	0	0	0
IgG	ALTO	25	26	22
	NORMAL	14	12	8
	BAJO	1	2	0
IgA	ALTO	6	1	10
	NORMAL	27	31	15
	BAJO	7	8	5

FUENTE: Investigación directa.

CUADRO No. 9

DISTRIBUCION DE CASOS SEGUN NIVEL ALTO, NORMAL Y BAJO DE INMUNOGLOBULINAS EN VALOR PORCENTUAL

Tipo de Inmunoglobulina	Niveles séricos con relación a lo normal	CASOS INVESTIGADOS		
		Feno. o/o	DPH o/o	C.Sanos o/o
Ig M	Alto	38	72	30
	Normal	62	28	70
	Bajo	0	0	0
	TOTAL	100o/o	100o/o	100o/o
Ig G	Alto	62	65	73
	Normal	35	30	27
	Bajo	3	5	0
	TOTAL	100o/o	100o/o	100o/o
Ig M	Alto	15	2	33
	Normal	68	78	50
	Bajo	17	20	17
	TOTAL	100o/o	100o/o	100o/o

Fuente: Cuadro No. 8

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se observa en los cuadros 1, 2 y 3, la distribución por edad y sexo en los tres grupos de estudio. Para el grupo con fenobarbital, los grupos etáreos de 2 a 6 años y de 7 a 10, muestran una distribución de pacientes en proporciones similares, mientras que el grupo de 11 a 14 años representa únicamente el 150/o; ésto puede deberse a que la población de edad pediátrica tiene como fármaco de elección para los trastornos convulsivos, el fenobarbital, ya que éste tiene menos efectos colaterales que la DPH, pues además de que los trastornos convulsivos conllevan un efecto psicológico considerable, la literatura describe un buen número de efectos nocivos con el uso de la DPH, tales como alteraciones en el tejido hemático, gingival, linfóideo, mayor frecuencia de síntomas gastrointestinales, síndrome parecido al lupus, interferencia con los folatos, y otros más. Por otro lado, para los pacientes de 11 a 14 años, como se puede ver en el cuadro 2, son más los casos tratados con DPH, lo que también se correlaciona con estudios extranjeros en los que los pacientes que se excluyen de la edad pediátrica, utilizan predominantemente la DPH como tratamiento.

Del grupo de controles sanos, la muestra está concentrada en las edades de 11 a 14 años y es debido a que la población de 2 a 10 años, asiste a guarderías y escuelas, lugares donde se tuvo varios obstáculos para conseguir la muestra.

Cuadros 4, 5 y 6:

En estos cuadros se comparan los valores séricos promedio en los tres distintos grupos de estudio y por grupo etáreo, de donde se infiere que en los casos investigados, el grupo de 2 a 6 años tratados con farmacoterapia presentaron valores de IgA e IgG, inferiores a los del grupo de controles sanos, mientras que para la IgM, el grupo de controles sanos tuvo valores inferiores a los reportados por los tratados con terapia anticonvulsivante. Estos datos son congruentes con estudios revisados en cuanto a que la IgM ha presentado valores no concluyentes ya que se han reportado valores altos y bajos. Se aprecia en este estudio, un comportamiento similar para los casos de 7 a 10 años, en quienes

los valores para las inmunoglobulinas A y G son superiores en los controles sanos, con la variante que los reportados para la IgM se encontraron elevados en los pacientes con DPH. Unicamente la IgA guarda un patrón definido en las distintas edades, pues los valores encontrados en los pacientes con terapia anticonvulsivante son inferiores en todos los grupos etáreos, a los reportados por los controles sanos, concordando esto también con la revisión bibliográfica que señala mayor alteración a nivel de la inmunoglobulina A, aunque no se señala en ningún estudio, a qué nivel concretamente actúan los fármacos anticonvulsivantes para deprimir los niveles séricos de la IgA, dejando esto la inquietud para futuras investigaciones.

Cuadro No. 7:

Se aprecia en este cuadro de manera concreta, que únicamente la inmunoglobulina A presenta un comportamiento congruente con los estudios anteriores, pues los valores promedio en los pacientes con anticonvulsivos se encontraron inferiores a los del grupo de controles sanos. Por otro lado, los niveles séricos de las inmunoglobulinas M y G, no son concluyentes ya que muestran variaciones altas y bajas con relación a los controles sanos.

Cuadro No. 8:

Se observa que tanto en el grupo de pacientes con fenobarbital, como para los tratados con DPH, los valores séricos de IgM e IgG son predominantemente elevados con respecto al valor normal, mientras que para la IgA, los casos de valores inferiores aumentan en relación a los reportados para las IgG e IgM, sin embargo, por el hallazgo de anormalidad en los valores séricos de los controles sanos, y para la mejor discusión de estos resultados, el cuadro ocho se tomó como fuente para la realización de un cuadro más en el cual se presentan los mismos datos pero de manera porcentual.

Cuadro No. 9:

Inmunoglobulina M: De los controles sanos, el 30o/o resultaron con un valor alto con relación a lo normal, lo que demuestra que

estrictamente en la población investigada, por diversas razones, no puede hablarse de personas sanas en el amplio sentido del término. Sin embargo, el 70o/o si mostró un comportamiento normal del valor sérico de inmunoglobulina, y siendo un porcentaje bastante elevado, es admisible tomarlo como parámetro de comparación en cuanto a los tratados con fenobarbital y DPH.

En este sentido, puede inferirse del cuadro No. 9, que los pacientes tratados con fenobarbital, no presentaron alteraciones evidentes en sus niveles séricos, ya que el 62o/o se clasificó dentro de un rango normal, el que no difiere de manera significativa del 70o/o de los controles sanos.

Por el contrario, los pacientes tratados con DPH, tuvieron un efecto de concentración en un nivel alto sérico, porque el 72o/o se clasifica en este rango.

Inmunoglobulina G: De los controles sanos, un 73o/o presentaron un valor por encima de lo normal, evidenciando que la población incluida como controles sanos, la cual es una muestra de quienes asisten a escuelas, guarderías, centros de salud, etc..., son individuos que clínicamente no presentan enfermedad manifiesta, pero que aún siendo de nuestra población de niños teóricamente sanos, podrían estar cursando frecuentemente, con procesos de tipo infeccioso que estuvieran estimulando la síntesis de inmunoglobulinas. Por otro lado, se pueden hacer ciertas apreciaciones, sin llegar a ser conclusiones, tales como:

— Debido a que se encontraron también un 62o/o y 65o/o de valores elevados de lo normal en pacientes con fenobarbital y DPH respectivamente, podría ser que esta poca diferencia con los valores altos de los controles sanos, evidencie que estos medicamentos utilizados en la terapia anticonvulsiva no ejerzan un efecto inmunosupresor significativo, pues a pesar de ser valores "inferiores" a los controles sanos, no es grande la proporción. Sin embargo, para tener un mayor soporte estadístico, se debería comparar en un estudio a largo plazo, los niveles séricos de pacientes epilépticos previo a su tratamiento y durante el mismo, inquietud que se ha realizado en estudios previos, con los recursos necesarios, aunque con poblaciones poco numerosas.

Inmunoglobulina A: A pesar que la IgA evidenció tener valores promedio inferiores en los pacientes con terapia anticonvulsivante, como se vió en el cuadro No. 7, se puede apreciar aquí, que en términos de porcentajes no existe una diferencia significativa en cuanto a los pacientes que presentaron valores bajos tratados con anticonvulsivantes y los controles sanos, de donde se puede decir que si bien es cierto la población teóricamente sana presentó valores bajos a lo normal en un porcentaje similar al grupo de estudio, son valores que en términos absolutos son superiores a los reportados por los pacientes con terapia farmacológica, ya que para los tres grupos etáreos sus niveles séricos de IgA fueron inferiores en el grupo de estudio que en el control.

Hay que subrayar también que dentro de la población de controles sanos se reportó un significativo número de casos con valores séricos altos.

Dentro la investigación se trató de establecer mediante datos recabados en una boleta, el grado de correlación existente entre los niveles séricos de las inmunoglobulinas y la generación de enfermedades que en algunos estudios ligan su origen a niveles séricos bajos.

La boleta respectiva se sometió a las respuestas de los padres de los casos investigados, utilizando el lenguaje apropiado para que hubiera una más fácil ubicación de las personas encuestadas. Pese a ello, y a toda la orientación que se les proporcionó, las respuestas no fueron plenamente confiables, porque algunos creyeron haber percibido ciertos síntomas relacionados con determinadas enfermedades de las incluidas en el cuestionario, y otras no tenían una referencia exacta de fechas en que pudieron haber ocurrido las enfermedades. Además, en muy pocos casos se obtuvo una respuesta de la fuente que diagnosticó la enfermedad.

Por lo anterior se optó por darle mayor credibilidad a aquellas respuestas que estuvieron ligadas a un diagnóstico médico; es decir, que para las apreciaciones que se expresan más adelante se descartaron las respuestas de apreciación personal del encuestado.

En este orden de ideas, si bien no son conclusiones definitivas porque esto requeriría un seguimiento mediante fichas clínicas durante un largo período, es posible adelantar algunos juicios como los siguientes:

1. No se observó vinculación entre pacientes tomando anticonvulsivantes y una mayor incidencia de enfermedades, ya que los datos obtenidos de la encuesta reportan de los 40 pacientes tomando DPH, únicamente dos casos para cada una de las siguientes enfermedades: otitis media, conjuntivitis purulenta y neumonía; tres casos de síndrome diarreico. Para los pacientes con fenobarbital, la entidad patológica que más casos reportó fue conjuntivitis purulenta con un total de nueve.
2. Se refuerza el criterio anterior al hacer referencia en los controles sanos en quienes el apareamiento de las enfermedades indicadas está en las mismas bajas proporciones del grupo con farmacoterapia anticonvulsivante, pues se reportaron cuatro casos de conjuntivitis purulenta y dos de otitis media.

CONCLUSIONES

1. Los valores séricos de las inmunoglobulinas G, A y M, presentaron anormalidad en los casos estudiados.
2. Los valores de IgA en el grupo con terapia anticonvulsiva, fueron para los diferentes grupos etáreos, por debajo de los valores reportados en los controles sanos, aunque sin haberse determinado su significancia estadística.
3. De los pacientes del estudio, fue mayor la prevalencia del sexo masculino que el femenino.
4. No se observó vinculación entre pacientes tomando anticonvulsivantes y una mayor frecuencia de enfermedades.
5. Los controles sanos presentaron una frecuencia de enfermedades de proporciones similares a los tratados con anticonvulsivantes.

RECOMENDACIONES

1. Se estima importante dar orientación a los padres de familia en cuanto a cuidados higiénicos para los hijos, a través de un adecuado plan educacional.
2. Llevar una estadística adecuada de las enfermedades que presenten los pacientes con terapia anticonvulsiva.
3. Indicar a los familiares de los pacientes con farmacoterapia anticonvulsivante, acudir a facultativos de la medicina ante la evidencia de enfermedad.
4. Para futuros trabajos, establecer si las diferencias encontradas en los tratados con anticonvulsivos y controles sanos, son estadísticamente significativos.

RESUMEN

Con el objetivo de determinar el efecto de las drogas anticonvulsivantes sobre los niveles séricos de las inmunoglobulinas G, A y M, se procedió a seleccionar un grupo de cuarenta pacientes tratados con fenobarbital, otro grupo de cuarenta pacientes tratados con DPH y un grupo de treinta controles sanos; todos estos comprendidos en las edades de 2 a 14 años. En el grupo de ochenta pacientes con farmacoterapia, se incluyeron pacientes que tuvieran un mínimo de seis meses de tratamiento. Obteniéndose las muestras en el servicio de consulta externa del Hospital General San Juan de Dios, Centro de Educación Especial "Alida España", Instituto Neurológico, y los controles sanos en la Escuela Primaria Grupo Escolar Centroamericano.

Las muestras sanguíneas se centrifugaron en el laboratorio multidisciplinario de la facultad de medicina, y los sueros obtenidos se mantuvieron refrigerados hasta completar el total de muestras. Luego se procedió a colocar los sueros en las placas de Agar preparadas para cada inmunoglobulina, dejándose luego, en refrigeración por 24 horas para realizar su medición.

Los resultados obtenidos demuestran congruencia con los datos de la bibliografía revisada, en cuanto a que únicamente la IgA, mostró en cada uno de los grupos etáreos investigados, un valor promedio mayor en los controles sanos que los pacientes con terapia anticonvulsiva.

Por otro lado, se elaboró una boleta clínico-epidemiológica, la cual fue llenada con los padres de los pacientes, y que dentro de la limitada información que brinda, permite aseverar que no existió vinculación entre los pacientes con farmacoterapia y una mayor incidencia de enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Aarli, J. A. Drug-induced IgA deficiency in epileptic patients. *Arch Neurol* 1976 Apr; 33(4):296-299
2. ———— *et al.* Effect of antiepileptic drugs on serum and salivary IgA. *Scand J Immunol* 1975; 4(4):391-396
3. ———— Immunological aspects of epilepsy. *Epilepsia* 1980. Oct; 21(5):451-457
4. Andersen, P. *et al.* Immunoglobulin levels and auto-antibodies in epileptics on long-term anticonvulsant therapy. *Acta Med Scand* 1977 Jan; 201(1-2):69-74
5. Anthony, J.J. Malignant lymphoma associated with hydantoin drugs. *Arch Neurol* 1970 May; 22(5):450-454
6. Brandt, L. *et al.* Lymphocytopenia in patients treated with phenytoin. *Lancet* 1976 Feb 7; 1(7954):308
7. Buckley, R.H. Clinical and immunologic features of selective IgA deficiency. *Birth Defects* 1975; 11(1):134-141
8. Cunningham, A.S. Allergy, immunodeficiency, and epilepsy. *Lancet* 1975 Nov 15; 2(7942):975
9. Ettlinger, G. *et al.* An immunological factor in epilepsy. *Lancet* 1976 Jun 26; 1(7974):1386
10. Fontana, A. *et al.* Immunoglobulin abnormalities in relatives of IgA deficient epileptic. *J Neurol* 1978 Feb 14; 217(3):207-212
11. ———— IGA deficiency, epilepsy, and hydantoin medication. *Lancet* 1976 Jul 31; 2(7979):228-231
12. Fossan, G.O. Reduced CSF IgG in patients treated with phenytoin (diphenylhydantoin). *Eur J Neurol* 1976; 14(6):426-432

13. Gilhus, N.E. *et al.* Immunoglobulin concentrations in patients with a history of febrile convulsions prior to the development of epilepsy. *Neuropediatrics* 1981 Nov; 12(4):314-318
14. Gordon, N. Folic acid deficiency from anticonvulsant therapy. *Dev Med Child Neurol* 1968 Aug; 10(4):497-504
15. Grob, P.J. *et al.* Immunological abnormalities and hydantoins. *Br Med J* 1972 Jun 3; 2(5813):561-563
16. Holland, P. *et al.* Diphenylhydantoin induced hypersensitivity reaction. *J Pediatr* 1965 Feb; 66(2):322-332
17. Hong, R. Inmunidad, alergia y enfermedades afines *En: Nelson, W.E. et al. Tratado de pediatría*. 8a. ed. Barcelona, Salvat, 1983. T.I(pp. 609-626)
18. Link, H. *et al.* Immunoglobulins in multiple sclerosis and infections of the nervous system. *Arch Neurol* 1971 Oct; 25(4):326-344
19. Mackinney, A.A. *et al.* Diphenylhydantoin effects on human lymphocytes in vitro and in vivo. *Arch Intern Med* 1972 Jun; 129(6):988-992
20. O. Eeg-Olofsson, A.W. *et al.* Immunoglobulin abnormalities in cerebrospinal fluid and blood in children with febrile seizures. *Neuropediatrics* 1982 Feb; 13(1):39-41
21. Park, S.K. *et al.* Suppression of immunity by phenobarbital. *Nature* 1971 Oct 6; 233(4):181-182
22. Rall, T.W. *et al.* Drogas efectivas en el tratamiento de la epilepsia. *En: Goodman, G.A. et al. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 6a. ed. México, Panamericana, 1982. 1756p. (pp.449-471)
23. Seager, J. *et al.* IgA deficiency, epilepsy, and phenytoin treatment. *Lancet* 1975 Oct 4; 2(7936):632-635
24. Shafer, W.G. Effect of dilantin sodium analogues on cell proliferation in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961 Jan; 106(1):205-207

25. Slavin, B.N. *et al.* Serum immunoglobulins in epilepsy. *J Neurol Sci* 1974 Nov; 23(3):353-356
26. Sorrel, T.C. *et al.* Depression of immune competence by phenytoin and carbamazepine. *Clin Exp Immunol* 1975 May; 20(2):273-285
27. ——— Depression of immunological function in patients treated with phenytoin sodium (sodium diphenylhydantoin). *Lancet* 1971 Dec 4; 2(7736):1233-1235
28. Stiehm, R.E. *et al.* Serum levels of immune globulins in health and disease: a survey. *Pediatrics* 1966 May; 37(5 part I):715-724
29. Stites, D.P. Clinical laboratory methods for detection of antigens & antibodies. *In his: Basic & clinical immunology*. 5th. ed. California, Lange, 1984. 803p. (pp.312-333)
30. Tartara, A. *et al.* Immunological findings in epileptic and febrile convulsions patients before and under treatment. *Eur Neurol* 1981; 20(4):306-311
31. Tucker III, E.S. *et al.* Dinámica de la respuesta inmune, inmunocompetencia, inmunodeficiencia e inmunología tumoral. *En: Sodeman, W.A. Jr. y T.M. Sodeman. Fisiología clínica*. 6a. ed. México, Interamericana, 1983. 1214p. (pp.121-159)
32. West, C.D. *et al.* Immunoglobulin levels from the newborn period to adulthood and in immunoglobulin deficiency states. *J Clin Invest* 1962 Nov; 41(11):2054-2063
33. Woodbury, D.M. *et al.* Pharmacology and mechanisms of action of diphenylhydantoin. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1971 Mar-Apr; 74(2):91-115

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

RME:

[Signature]

Dr.

ASESOR.

Dr. Roberto Maselli P.
ML. Y CIRUTANO
C.I. No. 963

SATISFECHO:

Dr.

REVISOR:

Dr. LUIS ALBERGÁNZA R.
MEDICO Y QUIRURANO
COLEGADO 2414

BADO:

DIRECTOR DEL CICS

IMPRESA:

Dr. Mario René Moreno Cambará
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
D.S.A.C.

Guatemala, de Noviembre de 1985

conceptos expresados en este trabajo
responsabilidad únicamente del Autor.
glamento de Tesis, Artículo 23).