Acta Médica Cost. 4(1):45-53, 1961

Anemia Megaloblastica Condicionada por la Administración Prolongada del 5-5 Difenil Hidantoinato Sódico y de Fenobarbital

Dr. Jorge Elizondo Cerdas* Ricardo Jiménez Jiménez**

En trabajos anteriores (1-2-3-4-5-7-8-10), se ha señalado la existencia de anemia macrocítica megaloblástica producida por la administración de drogas anticonvulsivantes por períodos prolongados de tiempo.

Entre las drogas capaces de provocar este tipo de anemia, se han señalado a la Dilantina o Epamín (Fenintoina; 5-5 - Difenil Hidaintoinato sódico), al Rutonal (Metil-Fenil-Barbital (9) y más raramente algunos otros barbitúrgicos incluyendo al Amital (5 - etil - 5 - iso - Amilbarbitona) y al Seconal (Quinalbarbitona).

Se menciona también como responsable de anemias megaloblásticas a la Pirimetamina (Daraprin), un sustituto de a Pirimidina (2.4 Diamino 5-p-Clorofenil-6-Etilpirimidina) droga usada como antimalárica, que en grandes dosis, puede provocar la anemia mencionada, la cual cede si se suspende la administración del producto.

La presente comunicación se referirá a un caso estudiado por nosotros de anemia megaloblástica, cuya evolución clínica permite atribuirla a la administración de Epamín (5-5 Difenil-Hidaintoinato sódico).

El caso descrito estudiado en el Hospital San Vicente de Pául de la ciudad de Heredia, es el primero que ha sido reportado en Costa Rica.

CASO CLINICO

J. V. A., hombre de raza blanca, de 41 años de edad, jornalero, nacido en San Isidro de Heredia. Ingresó al Hospital el 25 de Abril de 1960.

ANTECEDENTES FAMILIARES:

Padre y 8 hermanos vivos, aparentemente sanos.

ANTECEDENTES PERSONALES:

* Médico Consultor de Hematología.

** Jefe de Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital San Vicente de Paul, Heredia, Costa Rica.

Desde 1944 padece crisis convulsivas, motivo por el cual ha sido atendido en el Asilo Chapuí* en varias ocasiones**.

En 1950 el electroencefalograma mostró una alteración disrítmica paroxística bilateral difusa, que comprobó el diagnóstico establecido de Epilepsia.

Desde 1944 el paciente ha recibido como tratamiento 0.30 gm diarios de Epamín y 0.1 gm de Luminal por las noche.

En 1955 lo sometieron a tratamiento antianémico no bien precisado por haberse encontrado una citología que mostró hemoglobina 11 gm%, glóbulos rojos 3.100.000 leucocitos 9.000 por mm^3, sin alteraciones en la diferencial. En esta ocasión se le practicó también V.D.R.L., que fue negativo. El líquido céfalo raquídeo analizado contenía 15 mgs de albúmina, globulinas negativas, glucosa de 67 mg% y V.D.R.L. negativo.

La eritrosedimentación corregida fue de 16 ml y la glicemia 96 mg%.

Alcoholismo: Tabaquismo: negativo.

ALIMENTACION HABITUAL:

DESAYUNO:

Café con dulce	1 taza.
pan	2 bollos.

ALMUERZO:

Arroz	1 bollo.
Frijoles	1 bollo.
Sopa, (verduras, carne, pasta).	1 plato.
pan	1 plato.
tortillas	1 plato.
huevos	1 plato.
leche	1 plato.

COMIDA:

Sopa (verduras, carne, pasta)	1 plato.
carne	1 pieza.
Verduras (papa, camote, plátano)	1 pieza.
café	1 vaso.
pan	1 taza.

Cálculo aproximado de la dieta: Calorías 1700 Hidratos de carbono 195 gs, proteína 72 gs, grasas 71 gs.

---

* Hospital Neuro-Psiquiátrico. **Historia suministrada gentilmente por el Doctor Gonzalo González Murillo.

Inició su padecimiento actual en diciembre de 1959 con síntomas de anemia, manifestados por palidez de tegumentos, fatiga fácil, mareos, palpitaciones y malestar general.

Los síntomas descritos progresaron en intensidad hasta la fecha de ingreso al Hospital.

En los primeros días de abril, durante 6 días, presentó evacuaciones diarréicas, en número de 5 al día, sin síntomas o signos acompañantes de tenesmo, moco, pujo o sangre. No supo precisar si había presentado fiebre.

La exploración realizada en el Hospital mostró un paciente de buena condición física, con palidez acentuada de piel y mucosa y con estrabismo interno en ojo izquierdo.

Reflejos pupilares normales, conjuntivas oculares pálidas; no existía subictericia ni alteración de pares craneales. Boca con ausencia total de dientes. Prótesis dentarias completas, mucosa gingival pálida. Lengua con papilas discretamente lisas en los bordes de la misma, de color normal, discreta asimetría al abrir la boca. No existían adenopatías cervicales. Tiroides normal.

Tórax simétrico, sin alteraciones en campos pulmonares, área cardíaca normal, revoluciones cardíacas rítmicas de 80 por minuto, sin ruidos patológicos agregados.

Abdomen de forma y volumen normales. No existían puntos dolorosos. Area hepática normal. Bazo: palpable, su polo inferior en inspiración forzada.

Organos genitales normales. Miembros superiores e inferiores normales. Reflejos tendinosos conservados, fuerza tono, movilidad, sensibilidad superficial y profunda normales. Pruebas índice nariz, y talón rodillas, bien coordinadas. Discreta inseguridad durante la marcha. No existían adenopatías axilares ni inguinales importantes. Tensión arterial 110/80.

EXAMEN DE LABORATORIO:

Orina: normal. Heces: positivo por áscaris y tricocéfalos. V.D.R.L. negativo.

Citología hemática practicada el día 4 de mayo de 1960.

Hemoglobina 5 gm%. Hematocrito 16 gm% Glóbulos rojos: 1.600.000. Reticulocitos: 0.6%. C.M.H.C. 31%. V.G.M. 100 mu (micras cúbicas) H.G.M. (micro-microgramos) 31.

Observaciones sobre serie roja:

Existen macrocitos (+++) anisocitos (++) poiquilocitos (++).

Leucocitos: 4.000 por mm^3.

DIFERENCIAL:

Basófilos 0. Eosinófilos 5. Monocitos 2. Linfocitos 3. Neutrófilos totales 60.

Bandas 6. Metamielocitos 0. Mielocitos 0.

Observaciones sobre serie blanca:

Existen bandas de tamaño mayor que el normal y neutrófilos multisegmentarios.

Observación cuantitativa de plaquetas: plaquetas se encuentran disminuídas en número (++) de forma y tamaño normales.

Cuenta de plaquetas realizadas el día 6 de mayo de 1960.

Plaquetase: 35.200 por mm^3 (método de Fonio)

Médula ósea practicada el día 11 de mayo de 1960, mostró celularidad aumentada. Megacariocitos aumentados en número, presentan los observador, multisegmentación manifiesta del núcleo y buena producción plaquetaria.

Relación E/L 1:1.04.

DIFERENCIAL:

Normoblastos 22.5%. Granulocitos jóvenes 20%. Granulocitos adultos 22%. Eosinófilos 2%. Células plasmáticas 1%. Linfocitos 6%. Megaloblastos 26.5%.

OBSERVACIONES:

Serie roja: existe un porcentaje elevado, 26.5%, de formas megaloblásticas, hay asincronismo de maduración núcleo citoplástica y normoblastos en cariorrexis y formas intermedias.

Serie linfocíticas y plasmáticas: normal. Existen numerosas células reticulares. Impresión médula ósea con maduración megaloblástica.

Serie gastroduodenal: normal.

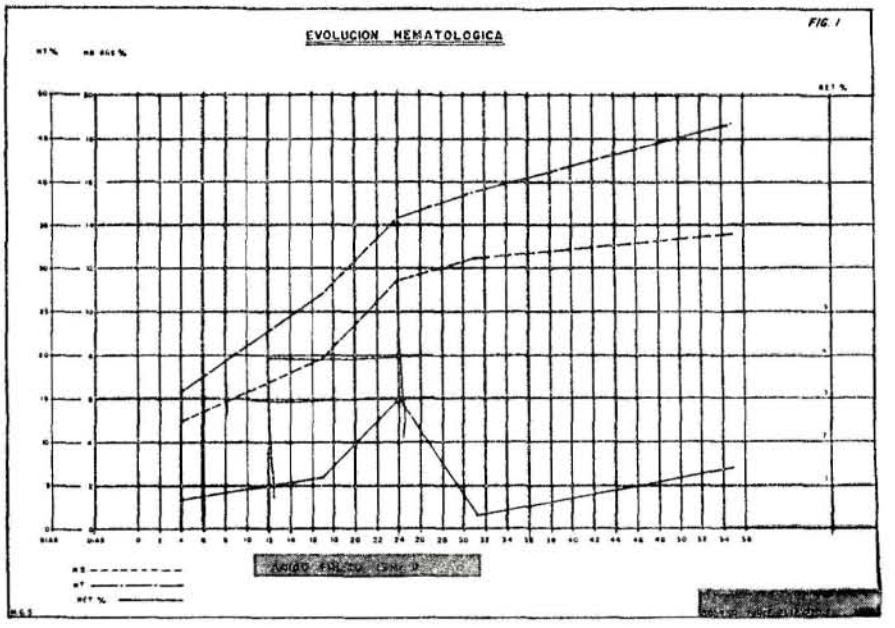
CURSO Y EVOLUCIÓN:

Durante su estancia el paciente estuvo afebril, se mostraba decaído e inapetente. El día 11 de Mayo se inició la administración de ácido fólico a la dosis de 15 mgs diarios por vía oral. El enfermo inició mejoría subjetiva inmediata, mejoró el apetito y su condición física general; disminuyó la palidez tegumentaria.

La hemoglobina , el día 21 de mayor era de 12.55 gms con hematocrito 39 y 0.3% reticulocitos sin alteraciones importantes el diferencial.

La última citología practicada al paciente, el día 22 de junio presentó una hemoglobina de 13.85 con hematocrito 47, reticulocitos 1.5%. En total la hemoglobina ascendió en 43 días de 5 gm% a 13.85 gm % y el hemocrito de 16% a 45%. Esto significa un ascenso 9.85 gms % de hemaglobina o lo que es igual a un ascenso diario promedio de 0.205 gm de hemoglobina (figura 1).

FIG. 1



Se practicó el día 30 de junio de 1960 una médula ósea de control que mostró: Celularidad normal. Megacariocitos disminuidos + + los observados presentan segmentación nuclear. Relación E/1 : 1:2,33.

CUENTA DIFERENCIAL:

Normoblastos 30%. Granulocitos jóvenes 16%. Granulocitos adultos 23% Eosinófilos 12%. Células plasmáticas 1%. Linfocitos 18%.

ANOTACIONES:

Existen algunos normoblastos de tipo intermedio megaloblastoide, ha desaparecido en comparación con la médula anterior, el carácter megaloblástico celular, persisten aún algunos segmentados y elementos granulocíticos jóvenes más grandes que lo normal y con multisegmentación nuclear.

INTERPRETACIÓN:

Médula ósea normal con algunas alteraciones en megacariocitos y en serie granulocítica que se observa en anemias megaloblásticas. Existen discreta reacción eosinofila.

PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO:

Timol +. Hanger negativo. Bilirrubina total 0.7. Bilirrubina directa 7% del total. Proteínas totales 8.15 mgs%. Albúmina 3.80 mgs%. Globulina 4.35 mgs%.

QUÍMICA SANGUÍNEA.

Urea nitrógeno 17.4 mgs%. Urea total 38.3 mgs%. Creatinina 1.75 mgs%. V.D.R.L. negativo.

En estas condiciones estando el enfermo asíntomático, fue dado de alta del servicio para seguir su vigilancia en la Consulta Externa.

COMENTARIO:

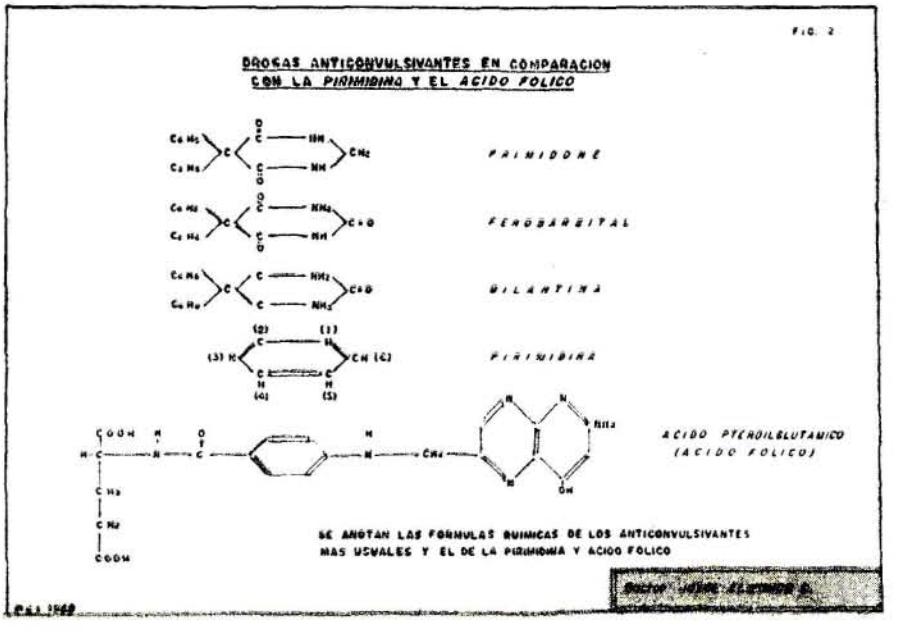
Es de observación común Eritropoyesis de tipo megaloblástico en varios procesos mórbidos entre los cuales se conocen la anemia perniciosa, el sprue, anormalidades gastro-intestinales deficiencias nutricionales, infestaciones por Diphyllobothrium-latum, embarazo y más raramente en hepatopatías crónicas.

Badenoch (2) en 1954, reportó por primera vez la asociación de anemia megaloblástica, en un paciente que había sido sometido a tratamiento con Dilantina (Fenitoina). Otros autores, (1-2-3-4-5-6-7-11), han mencionado la existencia de anemia megaloblástica en individuos tratados con diferentes drogas anticonvulsivantes. Chalmer y Boheimer (2), reportan un caso de una mujer tratada durante 14 años con Fenobarbital, durante 5 años con Dilantina y en los *últimos 2 meses* antes de la instalación del cuadro con asociación de Primidone y Fenobarbital, quien desarrolló una anemia megaloblástica.

Hasta 1957 habían sido reportados un total de 13 casos de anemias megaloblásticas secundarias a Dilantina. Flexner menciona otros casos más, (11).

La patogenia de este tipo peculiar de anemia no está aún bien dilucidada. Howkins y Meynell (5), suponen que con la administración de las drogas anticonvulsivanteo se afecto la absorción de factores hemopoyéticos o bien que estas mismas drogas actúan como antagonistas del ácido fólico.

FIG. 2

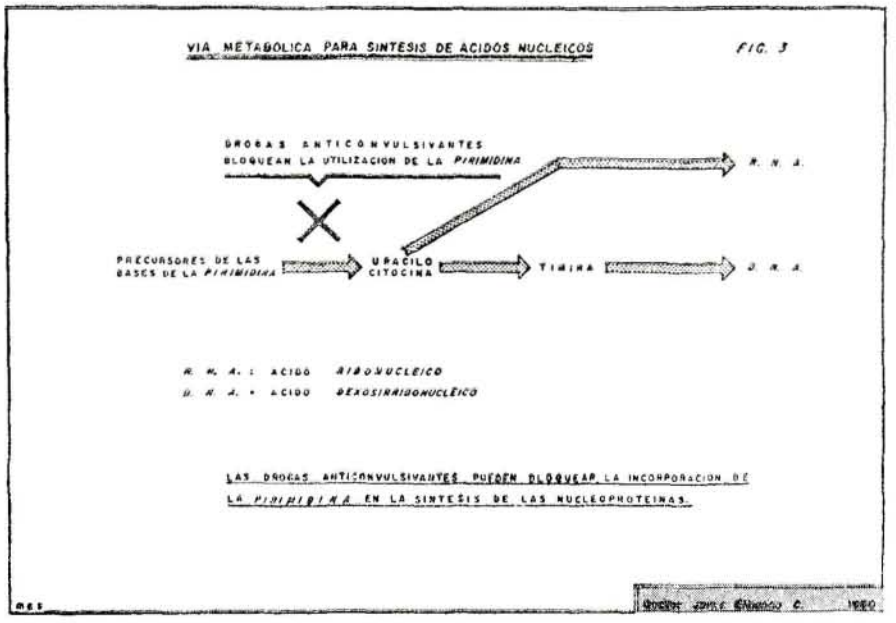


En general existe el criterio de que los anticonvulsivantes interfieren la síntesis del ácido fólico, posiblemente por inhibición competitiva.

La estructura química de los anticonvulsivantes semeja el sistema de anillo pteridínicos del ácido fólico con el núcleo pirazínico abierto y parcialmente degradado, semejan también las pirimidinas, elementos importantes en la síntesis de las núcleo proteínas, (Figura Nº 2).

Es posible que las drogas anticonvulsivantes interfieran la utilización del ácido fólico y pueda producir por lo tanto anemia megaloblástica en parte por bloqueo de la incorporación de la Pirimidina en las núcleos-proteínas, (Figura Nº 3).

FIG. 3



En el caso por nosotros reportado existió la asociación franca de la ingestión de Dilantina o Epamín y Fenobarbital en un curso de 16 años antes del desarrollo de la anemia.

A pesar de que los enfermos internados en el Hospital, habitualmente acuden con procesos importantes de desnutrición, el paciente en estudio no mostraba el aspecto clínico del desnutrido crónico, no había evidencia alguna de insuficiencia hepática, ni había sido sometido nunca a intervenciones quirúrgicas.

La ausencia de mayores síntomas gastro-intestinales y neurológicos sin poder excluirla totalmente, por no haber podido practicar los exámenes adecuados pertinentes, impresionó al ponente para excluir clínicamente la posibilidad de anemia perniciosa.

La semejanza entre el caso descrito y los referidos en la literatura permite suponer que la anemia megaloblástica presente, fue secundaria a la administración de Epamín.

El presente informe tiene por objeto mencionar un caso más de la anemia macrocítica megaloblástica en los enfermos tratados por períodos prolongados de tiempo, con drogas anticonvulsivantes y el propósito de hacer incapié en la importancia que tiene el control hematológico de los enfermos sometidos a tratamiento con drogas de este tipo, cuando el mismo se realiza crónicamente.

RESUMEN

1º) Se presenta el primer caso descrito en Costa Rica de anemia macrocítica megaloblástica, asociada a la administración de Epamín.
2º) Se realiza un comentario sobre las ideas patogénicas de este tipo peculiar de anemia.
3º) Se hace incapié en la necesidad de practicar exámenes hematológicos periódicos en enfermos tratados con drogas anticonvulsivantes.

SUMMARY

1º) It is the first case reported in Costa Rica of macrocitic megaloblastic anemia, associated to Epamin administration.
2º) A comentary is made on the pathogenesis of this peculiar type ofanemia.
3º) The need of periodic hematological control in persons treated with this type of drugs is stressed.

BIBLIOGRAFIA

1. M. J. D. NEWMAN; DW SUMER.
Megaloblastic anemia Following use of Primidone. Blood 12, 183, 1957.
2. Citado por NEWMAN.

3. N. BERLYNE; M. LEVENE; A. MC. GLASHAN.
Megaloblastic Anemia Following anti-convulsivants. Brit. M. J. 1, 1247, 1955.

4. G. M. S. RYAN; J. W. B. FORSHAW.
Megaloblastic Anemia due to Phenytoun Sodium. Brit. M. J.; 2, 242, 1955.

5. C. F. HOEKINS M. J. MEYNELL.
Megaloblastic Anemia due to Phenytoin Sodium. Lancet. 2, 737, 1954.

6. VÍCTOR HERBERT.
The megaloblastic Anemias Modern Medical Monographs - Grune L. Stratton, 1959.

7. RHIND E. G. & NARADI S.
Megaloblastic Anemia due to Phenytoin Sodium.
Lancet. 2, 737, 1954.

8. FULD H.
Megaloblastic Anemia Following Anticonvulsants. Brit. M. J. 1, 1475, 1955.

9. CALVERT R. J. HUREOITH *E.* &MC. BEAN AL.
Megaloblastic Anemia From Methophenobarbital.

10. HONSON O. J. G. SELWYN J. G. & MOLLIN D. L.
Megaloblastic Anemia due to barbiturates. Lancet: 261. 1079. 1956.

11. JOHN M. FLENER. ROBERT A. HARTMANN.
Megaloblastic Anemia Associated with anticonvulsants drugs. Am. J. Med. XXVIII 386. 1960. J. Chararín J. - Laidlaw W.

12. LOUGHRGE & dy MOLLISON. LL
Megaloblastic Anemia due to phenobarbitone. Brth. Med. Jord. 5179. 1099, 1960.