

Anemia megaloblástica asociada al tratamiento por anticonvulsivantes

Reporte de un caso.

Por los Dres.:

**HÉCTOR VERA ACOSTA⁸ y RICARDO CALDERÍN
PIREZ⁹**

Vera Acosta, H. et al. *Anemia megaloblástica asociada al tratamiento por anticonvulsivantes. Reporte de un caso.* Rev. Cub. Med. 12: 3, 1973.

Se realiza un trabajo en que se estudia la relación que existe entre la anemia megaloblástica y los tratamientos anticonvulsivantes. Se presenta el caso de un paciente de 52 años de edad que mantuvo tratamiento antiepiléptico ininterrumpidamente durante cuatro años, desarrollando al final del mismo, una anemia de ese tipo.

INTRODUCCION

En el vasto campo de las anemias carenciales, especialmente en las debidas a déficit de ácido fólico, se han realizado grandes progresos, tanto en lo relacionado con los factores causales como en sus mecanismos patogénicos.^{1 al 10} Sin embargo, en la que en relaciona con los anticonvulsivantes, no se han podido aunar criterios a pesar de los trabajos de investigación realizados al respecto.^{7,11 al 20}

La entidad que nos ocupa se observa pocas veces en la práctica. Su primer reporte lo hace *Mannheimer* y col.²¹ en 1952, al referirse a dos pacientes bajo tratamiento con defenilhidantoinato de sodio, que presentaban anemia megaloblástica.

Algunos otros después, de similares características, se van reportando en di-

ferentes oportunidades,^{16,22 al 27} como lo realiza *Klepstein* en 1962 al recopilar 60 casos, aunque se asegura que ya los publicados sobrepasan de cien.^{6,22}

La presente comunicación tiene por objeto presentar a un paciente epiléptico conocido, que en el curso de la terapéutica anticonvulsivante a base de defenilhidantoinato de sodio y fenobarbital desarrolló una anemia megaloblástica, así como señalar los posibles mecanismos fisiopatológicos incriminados en estos casos.

CASO REPORTADO

R.L.A. 52 años de edad, raza blanca, sexo masculino, H.C1.: 150011.

Paciente con retraso mental, que al tratar de interrogarlo no se obtienen datos valorables. Fue ingresado por un síndrome diarréico ya en franca mejoría, aunque presentando una marcada palidez de piel y mucosas.

Se señala que en ocasiones experimenta convulsiones y que ingiere fenobarbital sin precisarse más detalles.

⁸ Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Jefe del Departamento de Medicina Hospital Regional "Mario Muñoz". Colón. Matanzas. Cuba.

⁹ Médico General. Jefe de Laboratorio Clínico. Hospital Regional "Mario Muñoz". Colón. Matanzas. Cuba.

Posteriormente, mediante un familiar, se logra alguna información referente a que padece de "ataques" desde hace 8 años y que ha sido estudiado en un Servicio de Neurocirugía, donde le informaron que es epiléptico.

Desde hace 4 años —refiere igualmente el familiar del paciente— utiliza defenihidantoinato de sodio a la dosis total de 300 mg y fenobarbital a razón de 45 mg, ambos por vía bucal. Desde entonces —añade— no había sido visto por facultativo alguno, y que el cuadro diarreico, que tuvo elevados caracteres y del que ha mejorado últimamente, lo presenta desde hace unos 40 días.

Durante el tiempo que estuvo hospitalizado no experimentó variación alguna en el apetito.

El enfermo carece de ocupación.

Al examen físico.

Se trata de un paciente normo lineo que deambula libremente.

Palidez cutaneomucosa muy intensa.

Faneras: Uñas sin lúnula.

T.C.S.: No infiltrado.

Aparato respiratorio.

Inspección: Aumento de los diámetros del tórax.

Palpación: Vibraciones vocales disminuidas globalmente.

Percusión: Sonoridad pulmonar aumentada globalmente.

Auscultación: No estertores; murmullo vesicular disminuido en ambos campos pulmonares. Aparato cardiovascular.

Soplo sistólico grado II/VI universal.

TA: 110/70. Pulso: 96/min. irregular. Aparato digestivo.

Lengua: Totalmente papilada.

No hepatomegalia.

S.H.L.P.: No adenomegalias.

Bazo: Area esplénica timpánica.

S.N.: Paciente con las características antes señaladas, sin déficit motor ni sensitivo.

En estos instantes no se captaron movimientos involuntarios.

Evolución.

Se valora al paciente como portador de un síndrome anémico cuya etiología no se precisa al inicio; un síndrome diarreico alto, a valorar una parasitosis; enfisema obstructivo y generalizado y una epilepsia referida.

Se reciben las primeras investigaciones:

Hemograma: Hgbl: 4 g%. Hcto: 13 vo.1%. El leucograma normal.

Proteínas totales: 4.86 g%. Albúmina: 2.81 g% y

globulinas 2.05 g%.

Heces fecales: Negativo. Orina: Normal.

L rea y glicemia: Sin alteraciones.

Conteo de reticulocitos: 0.1%

Constantes corpusculares: V.C.M.: 113 U³.

Hgbl. C.M.: 38 gamma-gamma. C. Hgb. C.M.: 34%.

Serología: Negativa.

Medulograma: (fig. 1). Hipoplasia de la megacariopoyesis; integridad de la granulopoyesis; hipoplasia severa de la eritropoyesis a formas megaloblásticas. Conclusión: Anemia displástica (megaloblástica).

En estos momentos el cuadro diarreico ya ha desaparecido. Dada las condiciones del paciente fue transfundido con 500 ml de sangre total.

Se inicia tratamiento con ácido fólico per-os a la dosis de 5 mg tres veces al día. A pesar de estar observando el método impuesto de defenihidantoinato de sodio a la dosis de 300 mg diarios, ha presentado convulsiones tonicoclónicas generalizadas en distintas oportunidades, por lo que se sustituye el fármaco y se le administra Ospolot a la dosis de 150 mg diarios.

A los diez días se reciben nuevos análisis. Hgbl: 6.2 g; Hcto: 21%.

Plaquetas: 150 000 X mm³. Conteo de reticulocitos: 6.8%.

Constantes corpusculares: C.C.M.: 116 U³. Hgb. C.M.: 44 gamma-gamma. C. Hgb: C.M.: 44%.

Calcio: 9 mg%. Fósforo: 2.57 mg%.

Fosfatasa alcalina: 1.03 U.

(Hacia tres días que la dosis de ácido fólico se redujo a 5 mg diario*).

Ocho días más tarde se le realiza un nuevo hemograma:

Hgbl: 9.8 g%. Hcto: 28 vo.1%.

Conteo de reticulocitos: 4%. El V.C.M.: 107 U³.

El gastroquiniograma no se pudo hacer por presentar crisis convulsivas al intentar pasar el levine.

El estudio radiológico del tránsito intestinal por motivos similares no se pudo efectuar hasta los 30 días. Su resultado fue negativo.

El P.T.G. mostró una curva plana.

A los 34 días de su ingreso se le repiten los complementarios.

Hemograma. Hgbl: 11.3 g%. Hcto: 35%.

Constantes corpusculares: En límites normales.

Medulograma: (fig. 2). Integridad de la granulopoyesis y megacariopoyesis. Moderada hipoplasia de la eritropoyesis pero a formas normoblásticas en un 90%, habiendo desaparecido casi totalmente las formas megaloblásticas de examen anterior.

MAYO-JUNIO. 1973 R
C. M.

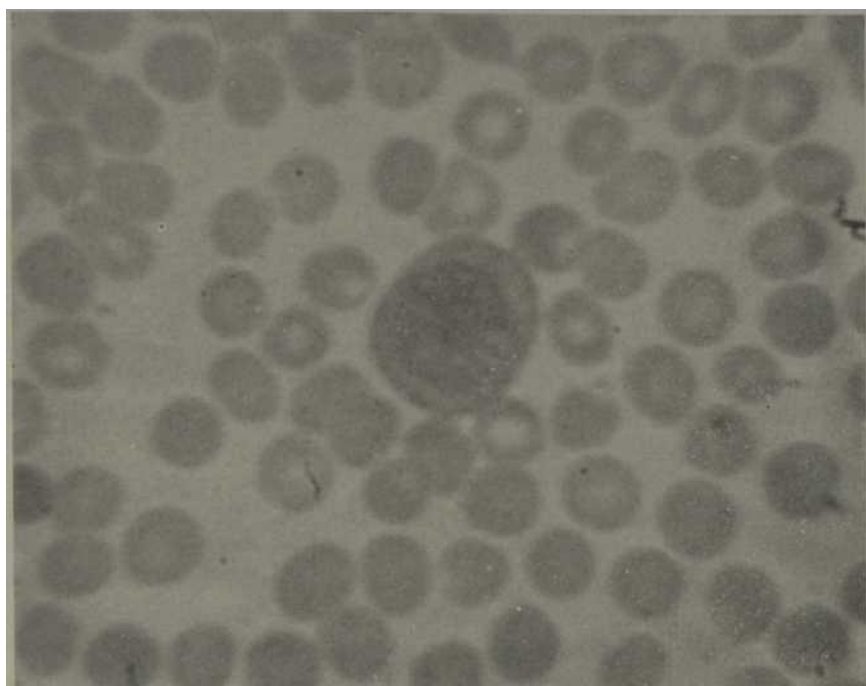


Fig. 1.—Microfotografía del primer medido grama donde se observa un megaloblasto (coloración giemsa 600 X).

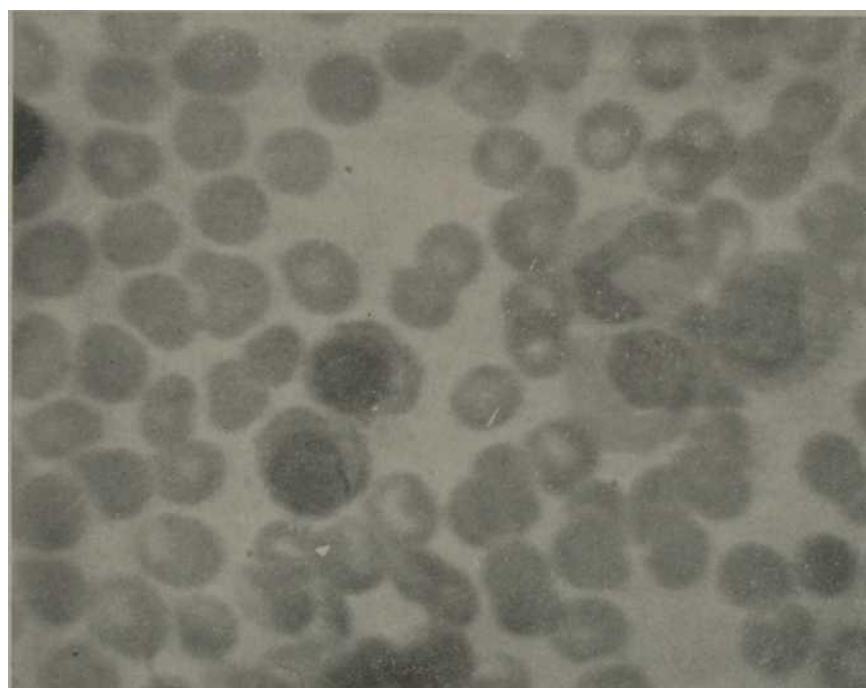


Fig. 2.—Micro fotografía del segundo medulograma en el que se observa una regresión de la megaloblastosis (coloración giemsa 600 X).

Se le da de alta al paciente completamente asintomático, es decir, en buen estado general, sin que tuviera más convulsiones y habiendo cesado el soplo sistólico.

En el curso del tratamiento con ácido fólico no se precisaron complicaciones neurológicas sensitivas ni motoras y su estado mental fue satisfactorio.

COMENTARIOS

En nuestro paciente el diagnóstico presuntivo de anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico, se ve confirmado por el diagnóstico terapéutico al emplearlo en su tratamiento y desaparecer su cuadro clinicohematológico.

En lo que respecta al factor causal de este déficit, la ausencia, clínicamente, de una serie de estigmas,¹⁰ así como de diferentes toxas,²¹ nos permiten relacionarlo con el tratamiento anticonvulsivante que de manera ininterrumpida venía observando desde hacía cuatro años.

La prescripción fue hecha a base de defenilhidantoinato de sodio a la dosis de 300 mg per-os repartida en tres dosis, asociado al fenobarbital 45 mg por igual vía. Tanto el uno como el otro, se han relacionado con cuadros clínicos similares.^{11,17,19,26,27,28,29}

Es de señalarse que no todos los pacientes que reciben tratamiento anticonvulsivante desarrollan una anemia megaloblástica. Así tenemos que *Hawkins* y *Meynell*²⁹ señalan que es posible ver cuadros de macrocitosis sin anemia, mientras que en otros, sí se desarrolla la anemia.

En el trabajo de *Jensen* y *Olesen*,¹⁵ al estudiar a 34 pacientes epilépticos bajo tratamiento anticonvulsivante, determinaron que en un 91% los valores de ácido fólico en suero eran subnormales, mientras que en uno sólo se presentaba tanto en suero como en sangre total. Sin embargo, ninguno desarrolló macrocitosis y en uno solamente se confirmó una ligera anemia con volúmenes corpusculares medios normales.

Para *Dahlke* y *Mertens-Roesler*,¹⁸ en 59 niños estudiados, sólo en el 54% se encontraron cifras bajas de folatos. Concordando con estos datos *Kepstein*³¹ halla el 58% de sus 53 pacientes con niveles subnormales de ácido fólico, mientras que el 72% de aquellos con límites subnormales desarrollaron una macrocitosis ligera o moderada y el 18% de los que tenían valores de ácido fólico normal, también presentaron macrocitosis.

En lo que se refiere a la relación con la dosis y el tiempo de ingestión, establece *Kepstein* que a mayor tiempo es mayor también la incidencia, mientras que no la halla en la dosis. En cambio, *Dahlke* y *Mertens-Roesler*¹⁶ señalan que, aunque la diferencia es pequeña, a mayor dosis de defenilhidantoinato de sodio, se determinan más bajos niveles de ácido fólico.

Los criterios más disímiles surgen al tratar de ser explicado el mecanismo por el cual estas drogas ejercen su acción. Se han planteado al respecto seis teorías:

1. Interferencia con la formación o funcionamiento de la coenzima de los folatos.
2. Interferencia con la absorción del ácido fólico.
3. Desplazamiento del ácido fólico del transportador proteico del plasma.
4. Inhibición de la conjugasa gastrointestinal de los folatos.
5. Alteración del pH en la luz intestinal.
6. Deficiencias nutritiva.

1. Interferencia con la formación o funcionamiento de la coenzima de los folatos.

Esta hipótesis fue postulada por *Girdwood* y *Leivman* en 1956,²³ aunque sin hacer un estudio comprobatorio; señalan solamente la posibilidad de una inhibición competitiva de algún sistema enzimático normal teniendo al ácido fólico como cofactor. Posteriormente, *Chanarin* y col.³⁰ sostienen el mismo criterio.

En 1964, *Klepstein*⁹ indica que no se establece inhibición enzimática a nivel del paso de 5 metil FA H₄ a FA H₄, ni tampoco del paso de FA H₄ a FA H₂, basándose al señalarlo en sus estudios.

Hamfelt y *Wilmanns*¹⁰ en 1965, exponen que en las diferentes vías por la que el ácido fólico incorpora "unidades de un carbono" en la síntesis del ácido nucleico hay varias enzimas catalizadoras (pueden ser inhibidas, tanto por el defenilhidantoinato de sodio como por el fenobarbital, así como por otras drogas anticonvulsivantes. Entre estas enzimas citan la dehidrofolato reductasa; N⁵, N¹⁰, metileno tetrahydrofolato dehidrogenasa y la dehidrofolato formilasa. Se basan en la similaridad estructural entre algunos anillos del núcleo pteridina del ácido fólico y las drogas anticonvulsivantes defenilhidantoinato de sodio, fenobarbital y otras más.

2. Interferencia con la absorción del ácido fólico.

Dahlke y *Merte's-Roesler*¹⁶ señalan que el mecanismo por el cual el nivel del ácido fólico está bajo, es debido a la interferencia con la absorción del ácido fólico, fundamentándose en sus experiencias. Al dosificar el ácido fólico en el suero en aquellos pacientes a los que se les administró 600 mg de ácido fólico por vía oral y después le administraron 600 mg de ácido fólico por vía intravenosa, se observó una relación con el tiempo de suspensión, siendo casi plana si coincidían la última administración del defenilhidantoinato

si promediaban 20 horas de dicha suspensión y que la administración endovenosa de defenilhidantoinato de sodio no tenía variaciones significativas.

*Meynel*¹⁷ un año antes a un grupo de epilépticos con y sin anemia le administró 5 mg de ácido fólico por vía bucal inmediatamente del anticonvulsivante. Al medir los niveles de ácido fólico sérico, mediante métodos biológicos, los hallaron significativamente bajos, así como también eran bajos en la orina, aunque si el ácido fólico se da a las dos horas después, se obtienen valores normales, planteándose que existe un bloqueo intestinal transitorio.

3. Desplazamiento del ácido fólico del transportador proteico del plasma.

Expresada en forma de mecanismo alternativo, señala *Klepstein* que pudiera establecerse un desplazamiento del ácido fólico de su transportador proteico del plasma por el defenilhidantoinato de sodio. Esta hipótesis no confirmada la expresa como pendiente de estudios de laboratorio.

4. Inhibición de la conjugación gástrica de los folatos.

Hoffbrand y *Necheles*¹² estudiando 6 pacientes epilépticos con dosis de defenilhidantoinato de sodio entre 100 y 300 mg diariamente por un año, discontinuando el tratamiento durante la investigación, así como 12 voluntarios sanos con niveles séricos de B₁₂ y folato normal, hallaron que se producía in-vivo una inhibición de la enzima folato conjugasa que determinaba bajos niveles de folatos absorbidos. No obstante, en algunos controles no se redujo significativamente. Asimismo, al administrar 200 mg de ácido fólico conjuntamente con este medicamento, no se vio afectada la subsecuente elevación de los folatos en el suero, obteniendo iguales resultados al observarlo en pacientes con síndromes de malabsorción intestinal, llegando a esta

se les había suspendido el defenilhidantoinato bucal, se obtenían distintas curvas en

v la del ácido fólico; una curva normal

misma conclusión *Rosenberg et al.*⁹ en sus esfuerzos en tal sentido.

*Baugh y Krundieck*²⁰ en un estudio in-vivo, reportan que el defenilhidantoi. nato de sodio per-se no provoca esta inhibición, sino que, al emplear acetona en su preparación, es cuando en reali. dad produce este electo.

5. *Alteracion del pH en la luz intestinal.*

*Benn y col.*⁷ realizan un estudio in- vivo partiendo de 15 controles en los que se comparan los limites normales de absorción de ácido fólico con los obtenidos en epilépticos, así como otra investi "ación con cinco epilépticos, y seis voluntarios, administrándoles bicarbonato de sodio 10 g o defenilhidantoinato de sodio, asociado a 5 mg de ácido fólico, se apreció una disminución en la absorción de ácido fólico tanto en unos como en otros. Al determinar el pH intraluminal, se observa que los tres epilépticos que habían desarrollado una anemia megaloblastica por déficit de ácido fólico, eran los que tenían el pH más alcalino.

Concluyen que es posible que los cambios del pH intraluminal en la fase de mayor volumen, puede tener un efecto marcado sobre la absorción del ácido fólico, añadiendo en otro artículo los citados autores, que éste no sería el único mecanismo que gobernaría esta absor. ción.

6. *Deficiencias nutritivas.*

Como posible causa en el desarrollo de la anemia megaloblastica, establecen *Flexrus* y *Hernutnn.*²¹ asociándola a los anticonvulsivantes, la presencia de deficiencias nutricionales secundarias en las dietas inadecuadas. Pero sugieren también que tal cosa aún permanece por comprobarse, aunque la demostración de deficiencias nutricionales en algunos de los

casos investigados y la rareza de la anemia megaloblastica en la mayoría de ellos, es posible que desempeñen en la misma un rol de importancia, en lo que igualmente coinciden *IVaxman y col.*⁹

Después de revisar las distintas teorías planteadas, sólo podemos precisar que la causa o las causas del déficit de ácido fólico no han podido ser determi. nadas y que la anemia megaloblastica observada en estos pacientes responde favorablemente al tratamiento conven, cional con ácido fólico, sin necesidad de suspender el tratamiento anticonvul- sivante.²⁸

En nuestro paciente hubo necesidad de sustituir et defenilhidantoinato de sodio por no conseguirse control de las crisis epilépticas; pero podemos indicar que, con la dosis habitual de ácido fólico, la respuesta hematológica fue magnífica, tanto por el resultado final como por el control del conteo de reticulocitos que se llevó a efecto.

Asimismo, es de destacarse el no haber utilizado la vitamina B₁₂, a pesar de existir evidencias de una diferencia significativa entre la B₁₂ plasmática y la entro- citaria en pacientes de folatos,¹² aunque otros autores¹¹ han encontrado niveles de B₁₂ sin alteración alguna y en el caso tratado al principio con B₁₂ no hubo respuesta favorable,²³ no obstante establecer *Hawkins y Meyrndl*²⁹ que sí se podrían lograr resultados satisfactorios.

Como complicación del tratamiento de las anemias megaloblasticas, se ha señalado la hipokalenia.³³ En nuestro paciente, aunque no se tomaron los controles adecuados, desde el punto de vis. ta clínico no se detectó sintomatología alguna que lo hiciera sospechar.

Señalan *Rfýnold y col.*^{21*} que con el tratamiento a base de ácido fólico se incrementan las crisis convulsivas y hay un mejoramiento de su estado mental,

¡ludiendo nosotros en nuestro enfermo
comprobar estos hecho. En cambio,
Dow,^{3*} mediante electroencefalografía y

por la clínica, halló un mejoramiento
en su paciente al elevar los nivelee séri.
eos de folatos.

SUMMARY

Vera Acosta, H.; R. Calderín Pérez. *Megaloblastic anaemia associated to the anticonvulsant treatment. A case report.* Rev. Cub. Med. 12: 3, 1973.

A study of the relation between the megaloblastic anaemia and the anticonvulsant treatment is made. A case of one 52-year old patient who received during four years an uninterrupted antiepileptic treatment, at the end of which developed this kind of anaemia is presented.

RESUME

Vera Acosta, H. et al. *Anémie mégaloblastique associée au traitement par anticonvulsivants a propos d'un cas.* Rev. Cub. Med. 12: 3, 1973.

Dans ce travail on étudie la relation qui existe entre l'anémie mégaloblastique et les traitements anticonvulsivants. On présente le cas d'un malade âgé de 52 ans ayant traitement anti-épileptique ininterrompu pendant 4 années, développant à la fin de ceci une anémie de ce type.

¡'ESKME.

Beoa AKOCTa 3., H ffl?. MerajioÓJiacTOTecKaa aneraIH, cBH3aHHaa c jie^eaneM nnoTiiBOKOHEyjiBCHBHHMH cpejiicTBaMH. Rev. Cub. Mea. iz: 3, 1973

B paóóTe **n3yHaeTCii** ceh3b, **cymecTBuomafl** Meawy werajioóJiacTiraec- kof aneiAHeiS h jienemieM npotiibokoHByjiibchbhhiiiii cpeacTBaMH. npe- BCTaEJLHeTCH cju^afi óojiBHoro b £03pacTe 52 ro.ua, icotoduh nojir- **eurajicn nenpeptiBiiio b Te^emie 4-ex** jigt **npoTiiBoaniueriT.raeckoi.Qr** jie^emiio. y yKa3aHHoro óojiBHoro Bírmaa MerajioóJiacTHHeckafi aHei. Eifl k **KOHiiy Kypca** jienemiH **npoTiiB** snmenciini.

BIBLIOGRAFIA

1. —Gailani, S. D. et al: Studies of Folate Deficiency in Patients With Neoplastic Diseases. *Cancer Research.* 30: 327-333, 1970.
2. —Waxman, S. et al: Aggravation or Initiation of Megaloblastosis by Amino Acids in The Diet. *J. A. M. A.* 214: 101-104, 1, 1970.
3. —Streiff, R. R.: Folate Deficiency And Oral Contraceptives. *J. A.M. A.* 214: 105-108, 1, 1970.
4. —Herbert, V.: Minimal Daily Adult Folate Requirement. *Arch. Int. Med.* 110 : 649- 652, 5, 1962.
5. —Gardner, J. D. et al: The Columnar Epithelial Cell of The Small Intestine: Digestion And Transport. *New. Eng. J. Med.* 283: 1317-1324, 24, 1970.
6. Wintrobe, M. M.: *Hematología Clínica.* 3ra. Ed. pp. 414. E.R. La Habana, 1971.
7. —Benn. A. et al: Effect of Intraluminal pH on the Absorption of Pteroylmonoglutamic Acid. *Brit. J. Med.* 1: 148-150, 1971.
8. —Bernstein, L. H. et al: The Absorption and Malabsorption of Folic Acid. and Polyglutamates. *AM. J. Med.* 48: 570-579, 5, 1970.
9. —Waxman, S. et al: Drugs, Toxins And Dietary Amino Acids Affecting Vitamin B-12 Or Folic Acid. Absorption Or Utilization. *AM. J. Med.* 48: 599-608, 5, 1970.
10. —SuUivan, L. II.: Differential Diagnosis And Management of The Patient With Megaloblastic Anemia. *AM. J. Med.* 48: 609-617, 5, 1970.

11. —Klepstein, F. A.: Subnormal Serum Folate And Macrocytosis Associated With Anticonvulsant Drug Therapy. *Blood* 23: 68-84, 1, 1964.
12. —Kumud, P. P. et al: Antifolic Acid Activity of Antiepileptic Drugs. Part. I Studies With bacterial Cultures. *Indian J. Med. Sci.* 20: 614-622, 9, 1966.
13. —Kumud, P. P. et al: Antifolic Acid Activity of Antiepileptic Drugs. Part. II. Experimental Studies in Rat. *Indian J. Med. Sci.* 20: 623-627, 9, 1966.
14. —Hamfel, A.; Wilmanns, W.: Inhibición de la Metabolismo de Folio Acid With Drugs Suspected To Act On The Myelopoietic System. *Clin. Chim. Acta.* 14: 144-152, 2, 1965.
15. —Jensen, O. N.; Olesen, J. V.: Folate Acid And Anticonvulsant Drug. *Arch. Neurol.* 21: 208-214, 2, 1969.
16. —Dihlke, M B; Merten-Isoesler, E.: Adsorption of Folate Acid due To Diphenylhydantoin. *Blood* 30: 341-351, 3, 1967.
17. —Meynell, M. J.: Megaloblastic Anemia in Anticonvulsant Therapy. *Lancet* 1: 487, 7435, 1966.
18. —Hoffbrand, A. V.; Necheles, T. F.: Mechanism of Folate Deficiency in Patients Receiving Phenytoin. *Lancet* 1: 528-530, 7567, 1968.
19. —Rosenberg, I. H. et al: Impairment of Intestinal deconjugation of Dietary Folate. A possible Explanation of Megaloblastic Anemia Associated With Phenytoin Therapy. *Lancet* 1: 530-532, 7567, 1968.
20. —Baugh, Ch. M.; Krumlieck, C. L.: Effects of Phenytoin on Folate Acid Conjugases in Man. *Lancet* 1: 519-521, 7619, 1969.
21. —Mannheimer, E. et al: Medizinische Klinik. 47: 1397, 1952. (Citado por Benn y col.).
22. —Chassagnon, C. et al: Anémie Megaloblastique Au Cours d'un traitement par la Mysoline. Guérison par l'Acide folique. *J. Med. Lyon.* 48: 1163-1167, 1125, 1967.
23. —Girdwood, H. II; Leu-man, J. A. B.: Megaloblastic Anaemia Occurring During Primidone Therapy. *Brit. J. Med.* 1: 116-147, 1956.
24. —Reynold, E. II et al: Neuropsychiatric Aspects of Anticonvulsant Megaloblastic Anaemia. *Lancet* 1: 394-397, 7539, 1968.
25. Fuld, H.; Moorhouse, E. II: Observations On Megaloblastic Anaemias After Primidone. *Brit. J. Med.* 1: 1021-1023, 1956.
26. —Druskin, M. S. et al: Anticonvulsant-Associated Megaloblastic Anemia. *New. Engl. J. Med.* 267: 483-485, 10, K62.
27. Flexner, J. M.; Hartmann, B C: Megaloblastic Anemia Associated With Anticonvulsant Drugs. *AM. J. Med.* 28: 386-396, 3, 1960.
28. —Karnes, W. E.: Tratamiento Médico de los J. rasionos Convulsivos. *Clínicas Médicas de Norteamérica*, pp. 971, Julio, 1968. E.R. La Habana, 1970.
29. —Hatvkins, C. F.; Meynell, M. J.: Macrocytosis And Macrocytic Anaemia Caused by Anticonvulsant drugs. *Quart. J. Med.* 17-45 63, 105, 1958.
30. Chanarin, I. et al: Folate Acid Deficiency And The Megaloblastic Anaemias. *Proc. Roy. Soc. Med.* 51: 757-763, 9, 1958.
31. —Blair, J. A. et al: jejunal pH And Folate Acid. *Brit. J. Med.* 1: 465-466, 1971.
32. —Omer, A. et al: Erythrocyte Vitamin B-12 Activity in Health, Polycythemia, And in Deficiency of Vitamin B-12 And Folate. *Blood* 35: 73-82, 1, 1970.
33. —Lawson, D. H. et al: Hypokalaemia in Megaloblastic Anaemias. *Lancet* 1: 588-590, 1970.
34. Dow, W. I. M.: Electroencephalogram in Anticonvulsant Induced Folate Deficiency. *Brit. J. Med.* 1: 207, 1971.