

## Estudio cromosómico en pacientes tratados con drogas anticonvulsivantes

Por los Dres.:

LUIS RODRIGUEZ RIVERA,<sup>26</sup> CARLOS GUTIERREZ CALZADO,<sup>27</sup> ARQUIMEDES BETANCOURT ROVIRA,<sup>\*\*</sup> AIDA SANCHEZ CASTILLO<sup>\*\*</sup> y RODOLFO FLORES GARCIA<sup>28</sup>

Rodríguez Rivera, L. y otros. *Estudio cromosómico en pacientes tratados con drogas anticonvulsivantes*. Rev Cub Med 17: 2, 1978.

Se estudia el cariotipo de 12 epilépticos que tomaban diversas drogas anticonvulsivantes en períodos entre 3 meses y 5 años antes de hacerles la prueba. Ninguno de estos pacientes presentó alteraciones en los cromosomas.

### INTRODUCCION

En la literatura médica reciente se han estudiado varios tipos de reacciones secundarias provocadas por las drogas anticonvulsivantes, especialmente la difenilhidantoína.<sup>1^5</sup>

Márquez Monter y colaboradores<sup>6</sup> en 1970, informaron un estudio de los cromosomas en leucocitos de sangre periférica de epilépticos tratados con difenilhidantoína, donde se encontraron alteraciones que atribuyeron a esta droga.

En 1972, nosotros estudiamos el cariotipo de cinco pacientes epilépticos que recibían diversas drogas anticonvulsivantes entre 1 y 4 años antes de realizarse el estudio, y no encontramos ninguna alteración cromosómica.

Los pacientes recibían difenilhidantoína, mesantoína, fenobarbital y primidona en diversas combinaciones.

El presente trabajo fue realizado en un grupo de pacientes procedentes de una consulta especial de epilepsia, que tomaban anticonvulsivantes por distintos períodos de tiempo y en diferentes dosis, con el objeto de aumentar nuestra experiencia, y precisar si efectivamente en estos pacientes se encuentran alteraciones del cariotipo atribuibles a los anticonvulsivantes.

### MATERIAL Y METODO

Se estudió el cariotipo de doce pacientes procedentes de una consulta especial de epilepsia, seleccionados al azar en dos días consecutivos, y los que habían sido vistos en consulta tres veces previamente, por lo menos.

<sup>26</sup> Profesor. Jefe del departamento de medicina. Hospital Militar Docente "Carlos J. Finlay".

<sup>27</sup> Departamento de morfología del Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Apto. 6990, Habana, Cuba.

<sup>28</sup> Especialista de I grado en medicina Interna Militar Docente "Carlos J. Finlay".

Los cariotipos se realizaron utilizando la técnica de *Moorhead* y *colaboradores*\* (1960), con algunas modificaciones.

Se obtuvieron alrededor de 20 ml de sangre periférica de una vena del antebrazo de cada paciente, previa esterilización de la zona de extracción, utilizando una jeringuilla heparinizada.

Después de estar colocados los cultivos durante 69 horas a 38°C, se le añadió al cultivo una solución de colchicina "Houde" a razón de 0,375 mgm por bulbo del cultivo; las células se hipotonizaron usando citrato de sodio al 1% durante 20 minutos. Posteriormente, las células fueron fijadas utilizando alcohol absoluto y ácido acético glacial (3:1) durante 20 minutos.

Finalizamos añadiéndole fijador fresco al botón de células, colocando dos o tres gotas de esta suspensión celular en láminas limpias, las cuales se dejaron secar al aire, y se tiñeron con solución Giemsa (10:1).

Se observaron más de 50 metafases por cada paciente, y se fotografiaron las metafases que permitían una mejor preparación del cariotipo.

#### RESULTADOS Y DISCUSION

Los pacientes que concurrieron a consulta y cumplían los requisitos previamente señalados, fueron examinados para el cariotipo, sin tener en cuenta el medicamento que estaban tomando. De este modo se obtuvieron doce pacientes, siete del sexo femenino, cuyas edades oscilaban entre 18 y 40 años, y cinco del sexo masculino, con edades entro 17 y 45 años. Todos padecían de diferentes formas clínicas de epilepsia, diagnosticada por la clínica y por el electroencefalograma. No tenían otra afección asociada o enfermedad genética causante de las crisis, con la excepción de dos de las pacientes del sexo femenino que eran también histéricas.

Encontramos 4 pacientes que tomaban difenilhidantoína exclusivamente. Los

|             |         |
|-------------|---------|
| 1 paciente  | 3 meses |
| 1 paciente  | 2 años  |
| 2 pacientes | 5 años  |

|            |          |
|------------|----------|
| 1 paciente | 3 meses  |
| 1 paciente | 8 meses  |
| 1 paciente | 17 meses |
| 1 paciente | 36 meses |

períodos oscilaron entre 3 meses y 5 años (cuadro i).

También hubo 4 enfermos en el grupo que tomaban una combinación de difenilhidantoína y fenobarbital, por período de tiempo entre 3 meses y 2 años y medio (cuadro II).

Tres pacientes tomaban una combinación de difenilhidantoína, mesantoína y fenobarbital, previamente preparada por la industria farmacéutica, y asociada en algunos con fenobarbital o difenilhidantoína (cuadro III).

Finalmente se encontró un paciente que no recibía hidantoínas; estaba bajo tratamiento con carbamazepina (600 mgm) y fenobarbital (100 mgm), desde 3 meses antes de realizarse el cariotipo.

En los doce pacientes, el resultado de la investigación fue negativo, es decir, que examinadas las metafases de estos pacientes, en ninguno se encontraron alteraciones cromosómicas.

CUADRO III

|                   | 1 paciente | 1 paciente | 1 paciente |
|-------------------|------------|------------|------------|
| Difenilhidantoina | 165 mgm    | 90 mgm     | 245 mgm    |
| Mesantoina        | 385 mgm    | 210 mgm    | 105 mgm    |
| Fenobarbita!      | 265 mgm    | 190 mgm    | 45 mgm     |
|                   | 6 meses    | 9 meses    | 5 años     |

De manera tal que nuestros resultados son discordantes con los de *Márquez Monter y colaboradores*<sup>11</sup>

Estos autores estudiaron 20 epilépticos tratados con difenilhidantoina, en dosis entre 200 y 400 mgm diarios, durante períodos que oscilaban entre 4 meses y 4 años. La hipótesis del trabajo fue observar si se encontraban alteraciones cromosómicas que pudieran explicar la complicación pseudolinfomatosa que provoca la difenilhidantoina. Estos autores encontraron en todas las pacientes células tetraploides o hipotetraploides. No hallaron correlación con la duración del tratamiento y la frecuencia de las alteraciones cromosómicas.

*De Toni y colaboradores*<sup>9</sup> observaron tasas elevadas de células tetraploides en tres niños cuyas madres estuvieron sometidas a tratamiento anticonvulsivante antes y durante el embarazo, pero aclaran que las madres tenían un cariotipo normal, lo cual coincide con nuestros resultados.

*Pashayer y colaboradores*<sup>10</sup> en un artículo en el que se preguntan si los anticonvulsivantes son teratogénicos, informan 100 pacientes con labio leporino, 4 de los cuales tenían madres tomando anticonvulsivantes. Estos autores no estudiaron el cariotipo de las madres, ni de los

niños.

*Speidel y Meadow*<sup>9</sup> informan el doble de malformaciones congénitas en niños nacidos de madres epilépticas, y creen que en parte esto puede ser debido a la terapéutica anticonvulsivante. Tampoco informan acerca de estudios cromosómicos ni se trata de estudios concluyentes.

De estos trabajos<sup>9 11</sup> se deduce la necesidad de estudiar los efectos de las drogas anticonvulsivantes en el feto, pero no en los epilépticos bajo tratamiento con las mismas.

Por otra parte, la frecuencia de linfoadenopatías, fiebre, *rash*, esplenomegalia y otras alteraciones (cuadro pseudolinfomatoso) provocadas por la difenilhidantoina no es alta. De 1940 a 1958 *Saltztein y Ackerman*<sup>1</sup> pudieron recopilar 82 pacientes en la literatura médica. Nosotros en 5 años trabajando en una consulta especial de epilépticos, no hemos visto más que un solo caso. En general, en la literatura médica se acepta que esta reacción tiene una base alérgica, y los pacientes fallecidos han estado relacionados con otra complicación de las drogas anticonvulsivantes (aplasia medular).

Consideramos que nuestro estudio no nos permite llegar a conclusiones definitivas en estos momentos. En trabajos ulteriores esperamos poder estudiar un mayor número de pacientes.

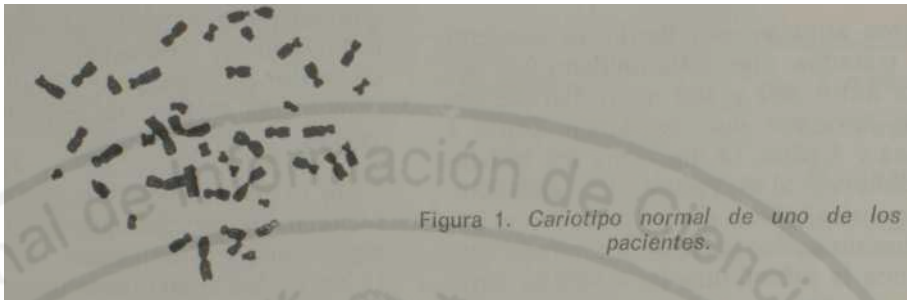
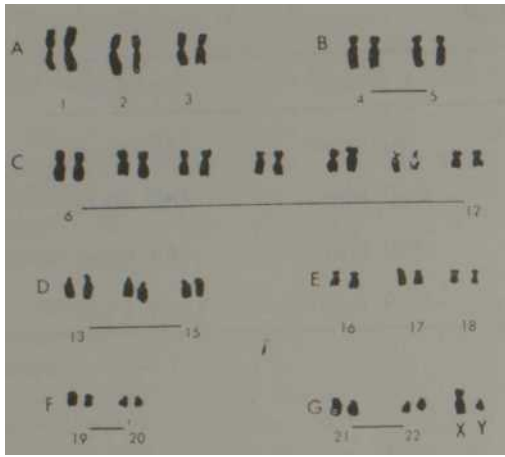


Figura 1. Cariotipo normal de uno de los pacientes.

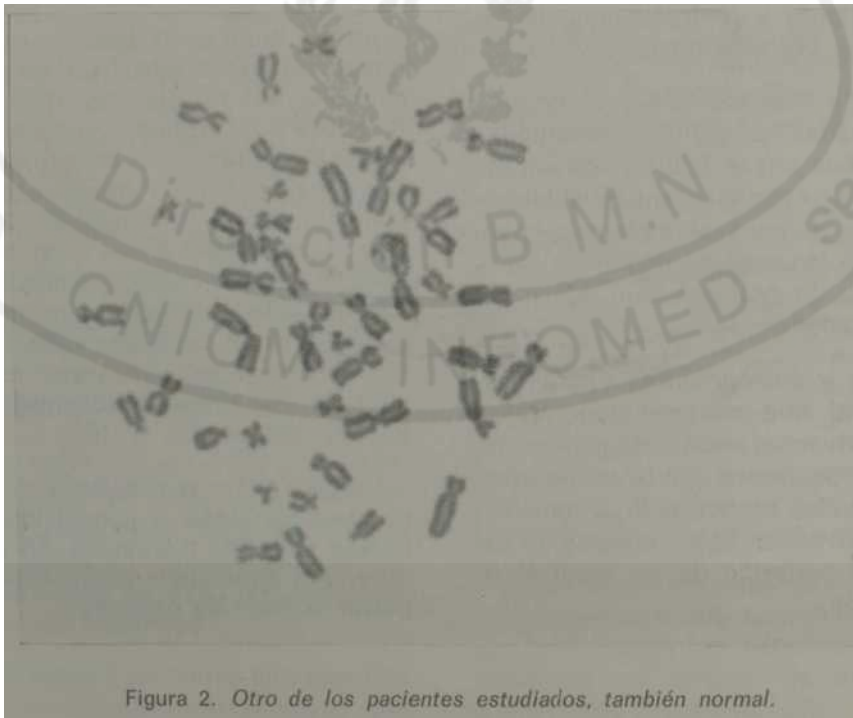


Figura 2. Otro de los pacientes estudiados, también normal.



Figura 3. Cromosomas sin alteraciones.

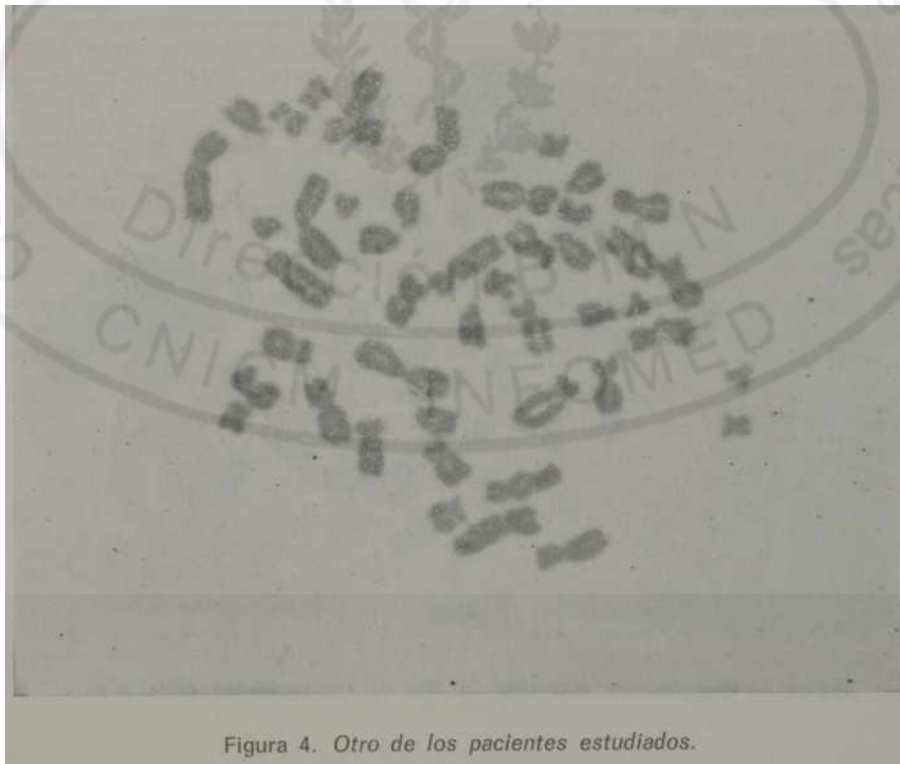


Figura 4. Otro de los pacientes estudiados.

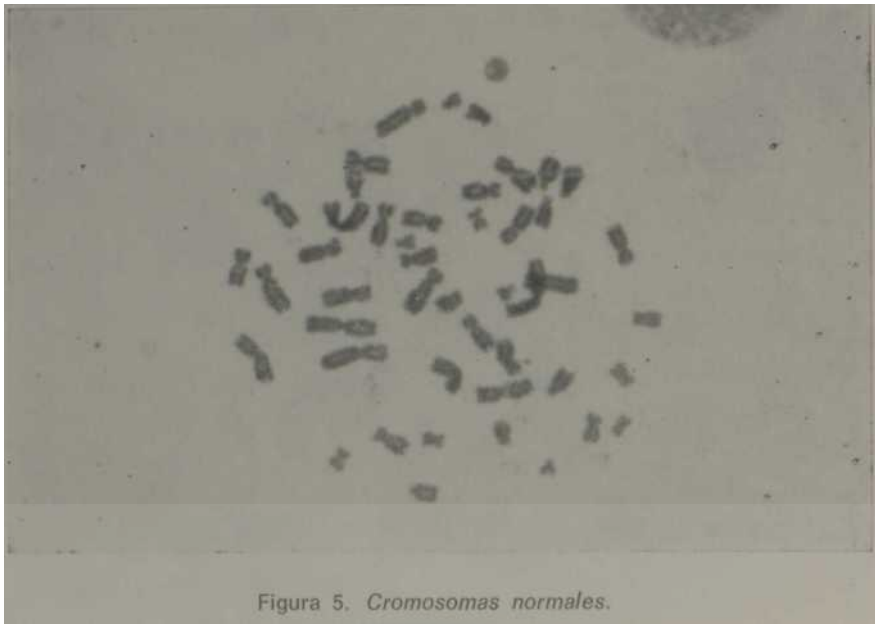


Figura 5. *Cromosomas normales.*

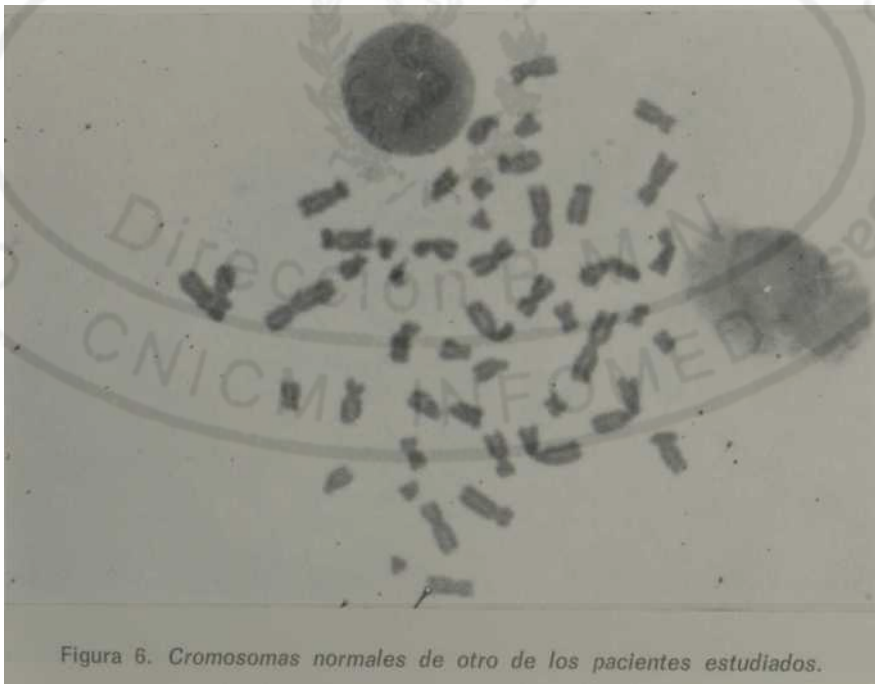


Figura 6. *Cromosomas normales de otro de los pacientes estudiados.*

## SUMMARY

Rodríguez Rivera, L. et al. *A chromosomal study of patients treated with anticonvulsant drugs.* Rev Cub Med 17: 2, 1978.

The karyotypes of 12 epileptic patients who had been under oral anticonvulsant treatment between 3 months and 5 years prior to the performance of the tests were studied. No patient had chromosomal changes.

## RESUME

Rodríguez Rivera, L. et al. *Etude chromosomique chez des patients traités avec des drogues anticonvulsivantes.* Rev Cub Med 17: 2, 1978.

Les auteurs étudient le caryotype de 12 épileptiques qui prenaient diverses drogues anticonvulsivantes en périodes entre 3 mois et 5 ans avant qu'ils subissent l'épreuve. Aucun de ces patients n'a présenté des altérations des chromosomes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Reynolds, E. et al. *Quart J Med* 35: 521, 1966.
2. Slotkes, J. B.; Fortune, C. *Megaloblastic anemia associated with anticonvulsant drug therapy.* Australasian Ann Med 1: 118, 1958.
3. Alarcón-Segovia, D. *Drug induced lupus syndrome.* Mayo Clin Proc 44: 681, 1969.
4. Kocen, R. S. et al. *Diphenylhydantoin intoxication and permanent cerebellar dysfunction in epileptic patients.* X International Congress of Neurology. Excerpta Médica No. 296, pág. 168
5. Christianson, C. et al. *Osteomalacia in epileptic patients treated with anticonvulsants. A controlled therapeutic trial.* X Int. Congress of Neurology. Excerpta Médica No. 269, pág. 115.
6. Márquez Monter, H. et al. *Anticonvulsant drugs and chromosomes.* Lancet 2: 426-7, 22 Aug., 1970.
7. Rodríguez Rivera, L. y otros. *Estudio cromosómico en pacientes tratados con anticonvulsivantes. Presentado en la 2da. Jornada Científica de los Servicios Médicos de las FAR. Dic., 1972.*
8. Moorhead, D. S. et al. *Chromosome preparation of leukocytes cultured from human peripheral blood.* Exp Cell Res 20: 613, 1960.
9. De toní, E. et al. *Observation de cellules tetraploides et heteroploides dans les cultures de leucocytes D'enfants soumes pendant leur vie foetale a l'action de medicaments anticonvulsivants.* Ann Gen 9: 99, 1966.
10. Pashayer, H. et al. *Are anticonvulsants teratogenic?* Lancet 2: 702-25, Sept. 1971.
11. Speidel, B. D.; Meddow, S. R. *Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn.* Lancet 2: 839, 1972.
12. Citado en: *Syndrome simulating lymphosarcoma induced by diphenylhydantoin sodium,* JAMA 176: 491, Mayo 13, 1961.