

El FIGLU en Pediatría

Capítulo II

Su valoración en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del déficit fólico en la Infancia.

Por la Dra. JOSEFA GUAY SÁNCHEZ^(*)

La valoración del ácido formimino-glutámico (FIGLU), en la orina después de una sobrecarga por vía bucal de L-Histidina, es una prueba sensible para la deficiencia de ácido fólico (*Luhby y Cooperman, 1964*).² Basándonos en la frecuencia entre la población infantil cubana en los estados carenciales de ácido fólico, hemos realizado un estudio en un grupo de pacientes pediátricos y hemos determinado el valor de la prueba como medio diagnóstico de la anemia megaloblástica de la infancia, entidad que responde a la terapéutica con ácido fólico y que de no diagnosticarse puede ocasionar fatales consecuencias.

En la anemia megaloblástica de la infancia se produce básicamente un trastorno del metabolismo nucleoproteico. La etiología y patogénesis pueden variar en diferentes individuos y en diferentes áreas del mundo.

Es bien conocido el hecho de que los niños alimentados con leche de cabra hacen anemia macrocítica. Es de interés señalar que en los niños alimentados a pecho, la anemia se desarrolla después de los 10 meses. Esto se interpreta como que la leche materna no con-

tiene todos los nutrientes para que por ella sola prevenga la anemia, pero sí contiene más nutrientes que la leche de cabra o de polvo para prevenir la anemia megaloblástica ya que permite al lactante progresar durante más tiempo sin desarrollar la anemia.

A pesar de las investigaciones realizadas, las deficiencias en los distintos tipos de leche que conducen a la anemia megaloblástica no son completamente comprendidos. Son datos establecidos los siguientes: las leches de varias especies son extraordinariamente pobres en ácido fólico; los niveles en cualquier tipo de leche están bien por debajo de las necesidades mínimas diarias (100 a 200 ug diariamente). Debe recordarse también, que el ácido fólico y el ácido ascórbico son lábiles y se destruyen por el calor y la luz, mientras que la Vit. B12, no es afectada por tales procedimientos. Entre los dos y cuatro meses de edad, la infección es el factor precipitante más importante, por dar lugar a un aumento en los requerimientos de ácido fólico.⁶

En los casos de anemia megaloblástica de la infancia informados en Jamaica, *Luhby* ha mostrado que la enfermedad es debida a un déficit de áci-

(*) Especialista Pediatra de Primer Grado.

do fólico. Encontrándose cantidades aumentadas de FIGLU en la orina de estos lactantes.⁹

La reserva de ácido fólico en la mayor parte de los lactantes están en el límite inferior normal, si disminuye por debajo de cierto nivel, la anemia se desarrolla porque no hay suficiente ácido fólico para su conservación a ácido tetrahidrofólico que es la forma metabólicamente activa, necesaria como una coenzima en el metabolismo de aminoácidos para llegar a la formación de nucleoproteínas.

El lactante recibe el mayor aporte de ácido fólico de los alimentos sólidos, pues la dieta láctea es una fuente pobre. Cuando hay cantidades abundantes de ácido ascórbico, esto ayuda en la reducción de fólico a tetrahidrofólico. Pero el ácido ascórbico no reemplaza los requerimientos para ácido fólico. La infección aumenta los requerimientos para todas las vitaminas hidrosolubles, incluyendo ácido ascórbico y ácido fólico. Además el déficit de ácido fólico lleva a la neutropenia y reduce la producción de anticuerpos, lo que puede potenciar o dar lugar a la infección.

Para prevenir la anemia megaloblástica es necesario que el niño reciba dosis adecuada de ácido fólico, desde edad temprana. Esto ordinariamente es obtenido de vegetales verdes, huevos y carne (hígado). Ingestión de Vit. C, 30 a 50 mg. también es aconsejable. Se debe estar alerta si ha habido ingestión reducida de alimentos por período de tiempo prolongado o severa infección para administrar vitaminas, incluyendo ácido fólico y Vit. C.⁶

Torregosa y Cáceres, señalan que no en la mayoría, sino en todos los enfermos de anemia megaloblástica de la infancia, ésta obedecía principalmente a factores nutritivos; otros factores, como

la enfermedad diarreica aguda, las infecciones y el parasitismo, sirven como mecanismos precipitantes en niños en el borde de un estado de malnutrición. Los autores también creen que la deficiencia esencial fue la de ácido fólico, en especial en los lactantes.¹⁵

No hay duda en cuanto al papel de la infección en estos casos aumentando los requerimientos, además una infección gastroentérica produce anorexia y vómitos, de manera que la ingestión de los factores hematopoyéticos está aun más reducida; la absorción de estos factores puede ser defectuosa por la diarrea y la flora bacteriana anormal en el intestino, puede conducir a un aumento en la utilización de estos factores, o a una reducida síntesis.

Sin embargo, *Mac Iver y cols.*, estiman que a pesar de la importancia del ácido ascórbico y la infección en la etiología de la anemia, en esta serie el principal factor es un déficit dietético de sustancias hematopoyéticas esenciales.⁸

Vanier y Tyas (1966), señalan que el recién nacido generalmente tiene niveles más altos de fólico sérico y en sangre total que la madre. Los autores encontraron que si se le da ácido fólico profilácticamente a las madres, resulta en menos diferencia entre los niveles maternal y neonatal.

En contraste a la disminución del nivel fólico sérico, la excreción urinaria de FIGLU y ácido urocánico disminuyó durante el primer año. Esto hace indicar que en los lactantes nacidos en condiciones normales, el almacenamiento fólico es suficiente para mantener una sobrecarga de L-Histidina.

Dosis pequeñas de 100 mg x Kg de L-Histidina, es suficiente para provocar la excreción anormal de FIGLU en ni-

ños prematuros o enfermos con otro criterio de deficiencia fólica.¹⁶

La causa de la anemia, la cual desarrolla en casi todos los lactantes prematuros durante las tempranas semanas de la vida, no ha sido bien dilucidada.¹⁴ Se señala como factores desencadenantes en los prematuros: dieta pobre en ácido fólico, crecimiento rápido, situaciones de stress en el período neonatal, cantidad total de folatos aportada por la madre al feto, y tal vez, la deficiencia en la absorción.¹²

E. Blanche Butler (1965), informa tres prematuros que desarrollaron anemia megaloblástica en los días tempranos de la vida (25 y 50 días). Ellos respondieron bien al ácido fólico. Es de pensar, que la infección respiratoria que tenía cada uno antes de la anemia, disminuyó las pequeñas reservas de ácido fólico y fue particularmente responsable de la anemia.

Es posible que un niño nacido prematuro tenga una disminución severa de ácido fólico y que la infección disminuya considerablemente la pequeña suplencia.

Es también posible, que los antibióticos usados pueden interferir con el metabolismo del ácido fólico y producir una deficiencia relativa.¹

Luhby, Cooperman, McIver y Montgomery, investigaron el papel del déficit de ácido fólico en el kwashiorkor y señalan la excreción urinaria aumentada de ácido forminoglutámico FIGLU como ayuda en el diagnóstico del déficit de ácido fólico.

El aumento del FIGLU urinario es proporcional al grado de déficit de ácido fólico. Los autores realizaron estudios, que consistieron en medir el FIGLU urinario en lactantes jamaicanos con kwashiorkor, correlacionándolo con los hallazgos histológicos y clínicos. Los re-

sultados mostraron excelente correlación entre el aumento urinario de FIGLU y el cuadro megaloblástico celular. El déficit de ácido fólico, más bien que el de vitamina B₁₂, es un problema importante en muchos casos de kwashiorkor, enfatizándose la importancia del ácido fólico para determinar estos cuadros nutricionales en los niños pequeños en áreas tropicales y semitropicales.^{7,15}

Sataskar y cols. (1962), estudiaron las proteínas séricas, los niveles de vitamina B₁₂ y ácido fólico y el tipo de anemia en niños indios, que sufrían de hipoproteinemia y marasmo. En la mayor parte de los casos, el cuadro hemático fue normocítico o microcítico y sólo 4 pacientes tuvieron anemia macrocítica y en estos el nivel sérico de vitamina B₁₂, fue elevado, mientras que los niveles de ácido fólico, fueron bajos.

Se señala, que la anemia en el kwashiorkor, no presenta un cuadro claro, ni morfológicamente constante. Usualmente es normocítico o ligeramente macrocítico y a menudo microcítico. En un estudio previo de la India, 87% de los casos fueron normocíticos y el 13%, macrocíticos. La anemia fue hipocrómica, con una CHCM baja en 12 pacientes. Los autores señalan el hecho, de que en su estudio, los niveles de vitamina B₁₂, fueron considerablemente altos en 16 de 18 niños estudiados y esto pudo ser correlacionado con los cambios grasos en el hígado. Este aumento de la vitamina B₁₂ de la circulación, pudiera liberación de la vitamina B₁₂, almacenada a partir de las células hepáticas dañadas, aunque también la incapacidad del hígado dañado para captar la vitamina B₁₂ de la circulación, pudiera contribuir al aumento de los niveles séricos de vitamina B₁₂. Como resultado de la terapéutica, los niveles séricos de vitamina B₁₂ se hicieron norma-

les. Los niveles de ácido fólico, no mostraron correlación.¹⁰

Zalusky y Cols. (1962), informaron tres pacientes con anemias megaloblásticas debido a déficit de ácido fólico, que tuvieron respuesta hematológica siguiendo a la administración diaria intramuscular de 500 ug. de cianocobalamina (Vit. B12). Esto sugiere que el mecanismo de la respuesta observada fue aumentar la movilización y utilización de ácido fólico, causado por la dosis diaria superfisiológica de cianocobalamina. El FIGLU urinario, disminuye pero permanece anormal mientras los pacientes están con este tratamiento.¹⁰

Vitale y cols., informaron que la deficiencia de hierro inducida durante el crecimiento de ratas jóvenes, resulta en una disminución del nivel fólico sérico, aumento en la excreción urinaria de FIGLU y folatos, y en cambios megaloblásticos medulares. *Vélez y cols.*, han mostrado que los pacientes con anemia ferropénica por necatoriasis, tenían aumento urinario de FIGLU y displasia megaloblástica. Todos estos defectos metabólicos, fueron aliviados por el tratamiento con hierro. *Chanarin y cols.* también informaron aumento urinario en la excreción de FIGLU, en pacientes con déficit de hierro. Basados en estos resultados *Vitale y cols.*, llegaron a postular que en el déficit de hierro hay un defecto en la enzima formiminotransferasa, la cual transfiere el grupo formimino desde el ácido FIGLU. De todo lo cual se concluye, que la deficiencia de hierro puede resultar en un defecto en el metabolismo del ácido fólico.¹⁷ Aunque en los casos de anemia hemolítica crónica, el déficit de ácido fólico, tiende a ser mayor en los individuos más viejos, hay también amplia evidencia de tal déficit en los niños con anemias hemolíticas crónicas. Hay informes, de que el déficit de ácido fólico, juega un importante papel en la producción de cri-

sis aplástica. *Pierce y Roth*, escribieron dos casos de anemia a hematíes falciformes con déficit de ácido fólico durante las crisis aplásticas. Los autores sugieren, que el ácido fólico puede representar un factor, en el desarrollo y recuperación de la crisis aplástica.

En adición, bajos niveles de ácido fólico pueden estar presentes en la ausencia de crisis aplásticas, además el hallazgo de tal déficit durante una crisis aplástica, no indica necesariamente que haya una relación de causa a efecto, así sobre la base de estos estudios hay que ser muy crítico, antes de decir con certeza, que una crisis aplástica es el resultado de un déficit de ácido fólico, aun en presencia de bajos niveles de fólico. En 1950 *Gruelund*, describió un caso de anemia hemolítica asociado con una anemia megaloblástica, la cual respondió a ácido fólico y extracto hepático. En el mismo año *Haenel*, informó un caso de microesferocitosis hereditaria con una anemia megaloblástica. *Davidson*, describiendo sus 30 años de experiencia con anemias megaloblásticas, informó solamente 1 caso de anemia megaloblástica, ocurrida en una enfermedad hemolítica en una adulta con esferocitosis hereditaria. El señaló, que esta extrema rareza de asociación fue sorprendente, en vista del "gran aumento de requerimientos para factores hematínicos, incluyendo vitamina B12 y ácido fólico"... lo cual debe resultar de la continua sobreactividad de la médula ósea en la anemia hemolítica. En 1953, *Zuelzer y Rutzky*, describieron 27 casos de anemia megaloblástica nutricional en la infancia. Ellos incluyeron un varón de un año, con anemia a hematíes falciformes complicada con anemia megaloblástica debida a déficit de ácido fólico, siguiendo a un proceso diarreico.¹¹

En 1958, *Johnson* describió tres casos de anemia a hematíes falciformes, asociado con anemia megaloblástica.^{5,11}

Chanarin y cols., describen un caso de esferocitosis hereditaria en una niña de 10 años, en la cual se desarrolló anemia megaloblástica después de diarreas y fiebre. Por el aumento urinario de FIGLU y la excreción de ácido urocánico, y la similitud entre su médula y la médula megaloblástica después de la administración de antifólicos, los autores opinan que la crisis de sus pacientes fue iniciada por un antagonista natural del ácido fólico, producido en asociación con la fiebre inicial. En 1959, *Chanarin y cols.*, describieron tres pacientes con anemia hemolítica asociada con anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico. Estudiando el ácido fólico sérico (SFA) en trece pacientes con anemia hemolítica crónica, ellos mostraron que nueve pacientes tenían un rápido aclaramiento plasmático de la inyección de ácido fólico y consideraron esto como una evidencia de déficit fólico. Postularon que la deficiencia fue debida probablemente a un aumento de los requerimientos para la formación de sangre, sin embargo, ellos se preguntaban, ¿por qué sus pacientes no presentaron déficit de ácido fólico a edad temprana? y postularon, de ahí, que algunos factores se añaden al aumento de los requerimientos de ácido fólico, posiblemente una inadecuada absorción, puede ser responsable de esta combinación. La mayoría de los casos con anemia megaloblástica, ocurren en los estados hemolíticos informados en sujetos mayores de dos años y mayores de 10 años. Aquellos pacientes menores de dos años presentaban malnutrición, infecciones o diarreas, condiciones que de por sí son importantes en el desarrollo de anemia megaloblástica.¹¹

Lindenbaum y Klipsten (1963) informan un caso de un paciente con anemia a hematíes falciformes, con 27 años, en el cual, el cambio megaloblástico fue

debido a déficit de ácido fólico. Esto se acompañó de un nivel de fólico sérico subnormal (*Lacto bacillus casei*), FIGLU aumentado, rápido aclaramiento plasmático de ácido fólico y vitamina B12 sérica normal. Para determinar los requerimientos de ácido fólico por parte del paciente, cursos consecutivos del tratamiento con 50, 200 y 1 000 microgramos de ácido fólico, fueron administrados por vía bucal. No se encontraron cambios en la médula, el fólico sérico o el FIGLU urinarios, después de los dos regímenes primeros; sólo después de 1000 ug. de ácido fólico, la médula se tornó normoblástica y el fólico sérico normal, con una concomitante caída del FIGLU. Los autores sugieren, que la demanda de una médula hiperactiva, en un paciente con anemia hemolítica crónica, resulta en tal aumento de utilización de ácido fólico, que el almacenamiento de derivados folicos tisulares, pueden estar en depleción crónica y resultar en evidentes cambios megaloblásticos con disminución adicional en el aprovechamiento del ácido fólico.⁵

Entre ocho pacientes con *Thalassemia mayor*, *Luhby y Cooperman*, encontraron cinco casos de déficit fólico evidente, por conteo de reticulocitos bajos y determinaciones altas de FIGLU en la orina, con retorno a lo normal después del tratamiento con ácido fólico. La deficiencia fólica fue ligera, en todos los pacientes con actividad medular normoblástica.

Los autores concluyen, que el déficit de ácido fólico es un importante y común factor, que complica la anemia en la mayoría de los pacientes con *Thalassemia mayor*, así como que un déficit de absorción gastrointestinal puede ser el factor causante en el déficit de ácido fólico, en pacientes con trastornos hemolíticos.

Sin embargo, no comparan la curva del SFA, con la administración parenteral de ácido fólico entre sus pacientes. Por consiguiente, no se precisa si se debe a un déficit de absorción a un rápido aclaramiento plasmático, esto último es más probable en las anemias hemolíticas.

Pearson, en ocho casos de doce individuos con anemia a hematíes falciformes, después de una prueba de sobrecarga por vía bucal con L.Histidina, encontró anormal excreción de FIGLU urinario, a pesar de tener médulas normoblásticas.

Majid y Gross, durante seis meses estudiaron niveles folicos en varias condiciones hematológicas, realizando fólido sérico, FIGLU y médula, en 24 pacientes con anemia hemolítica crónica. De ellos, 19 anemias a hematíes falciformes, 4 esferocitosis congénitas y 1 caso de porfiria eritropoyética; 5 eran adultos y el resto eran niños entre las edades de 14 meses y 14 años. Los casos de *Majid y Gross*, fueron similares en algunos aspectos a los casos informados por *Luhby y cols.*, y *Pearson*. Los niveles de ácido fólico sérico fueron bajos, la excreción urinaria de FIGLU estaba aumentada y también se observaron neutrófilos hipersegmentados, así como médula ósea normoblástica, los cambios megaloblásticos fueron más tardíos. Los autores refirieron, que esto se debía a menor grado o a estadios tempranos en el déficit de ácido fólico.

Por lo tanto, es común encontrar en pacientes con anemia hemolítica crónica, déficit de ácido fólico, tanto en los niños como en los adultos y más en condiciones con aumento de los requerimientos de ácido fólico, embarazo, crecimiento, infecciones, aumento de las pérdidas (diarreas o malabsorción), o zonas donde el déficit de ácido fólico es mayor, como en Jamaica.

Lo cierto es, que el papel del ácido fólico y otros factores en las anemias hemolíticas permanece oscuro. No se puede afirmar, que el déficit de ácido fólico sea la etiología de la crisis aplásica en las anemias hemolíticas crónicas, aun en presencia de bajos niveles séricos de ácido fólico (SFA).¹²

Pero el ácido fólico, puede ser factor límite en el desarrollo y recuperación de una crisis aplásica de anemia a hematíes falciformes y de microesferocitosis hereditaria.¹³

MATERIAL Y METODO

Realizamos nuestro estudio sobre cuarenta pacientes pediátricos ingresados en el Hospital Infantil William Soler, durante un período de un año.

Los pacientes fueron divididos por grupos de acuerdo con las distintas entidades; un grupo, integrado por los controles sanos en número de 10, 6 de los cuales pertenecían a la sala de cirugía, portadores de hernias umbilicales e inguinales, otros 4 eran casos de ortopedia portadores de fracturas óseas, sin ninguna otra sintomatología; el resto de los pacientes estaban comprendidos por 10 casos de poliparasitismo y malnutrición, 10 casos de enfermedad diarreica aguda y malnutrición y 10 casos con anemia hemolítica crónica, todos los cuales eran niños ingresados en los servicios de parasitismo, gastroenteritis y hematología.

A todos los pacientes, se les realizó la determinación cuantitativa del ácido formiminoglutámico (FIGLU) urinario, después de una sobrecarga por vía bucal de L. Histidina, siendo comparados los resultados con los valores de hemoglobina, el conteo de reticulocitos y los hallazgos del medulograma.

A casi todos los pacientes se les realizaron dos pruebas, previo tratamiento con ácido fólico y diez a quince días

después del mismo. Todos eran niños que no estaban recibiendo tratamiento previo a la prueba.

Se consideró aumento de la excreción urinaria del ácido formiminoglutámico (FIGLU), siempre que los valores fueron superiores a 30 ug/ml.

Se analiza la edad, raza, sexo, procedencia, así como el estado nutricional basándonos en la clasificación de Gómez, es decir malnutrición de 1er. grado, aquellos niños con un 85% a 75% de su peso ideal; malnutrición de 2do. grado entre un 75% y 60% y malnutrición de 3er. grado por debajo del 60% de su peso ideal.

El método empleado para la determinación cuantitativa del ácido formiminoglutámico (FIGLU), fue el utilizado por Kohn (1964), con algunas modificaciones.* (Ver Capítulo I).

RESULTADOS

De los 40 niños a los cuales se realizó la valoración cuantitativa del ácido formiminoglutámico (FIGLU) urinario,²⁸ (70%) presentaron valores superiores a 30 ug/ml y fueron considerados portadores de déficit fólico. El resto, 12

(30% , presentaron valores inferiores a 30 ug/ml, y se consideraron negativos a déficit fólico.

Edad (Cuadro I) : La edad de los casos osciló entre 2 meses y 12 años. Entre los casos que presentaron aumento en la excreción urinaria del FIGLU, el 86% fue de lactantes entre 6 y 10 meses. En el grupo de niños de 2 a 3 meses, la incidencia de los que presentaron FIGLU elevado fue de un 50% en relación con los que no lo presentaron: siendo también de un 50%, en el grupo de 5 a 6 años y entre 11 y 12 años. En el grupo entre 1 y 2½ años el 71%, mostró FIGLU elevado, no así el 40% en el grupo de 3 a 4 años. Solamente el 17½ no mostró FIGLU urinario elevado en el grupo comprendido de 7 a 9 años.

Sexo (Cuadro II) : De acuerdo con el sexo, el 76% del sexo masculino mostró cifras elevadas de FIGLU urinario, no así el 37% del grupo femenino.

Raza (Cuadro II) : Del total de niños de la raza blanca, 13 (62%), presenta 88.9% tuvo aumento del FIGLU, mientras sólo el 70% de los de raza negra presentaron FIGLU elevado. En la mestiza el lo mostraron.

CUADRO I

DISTRIBUCION POR GRUPO DE EDADES DE LOS CASOS ESTUDIADOS

Grupo	Con FIGLU Aum.	Con FIGLU Normal	Total	Con FIGLU Aum.	Con FIGLU Normal	Total
Edad	(No.)	(No.)	(No.)	(%)	(%)	(%)
2—3 m.	1	1	2	50.0	50.0	100.0
6—10 m.	6	1	7	86.0	14.0	100.0
1—2½ a.	10	4	14	71.0	29.0	100.0
3—4 a.	3	2	5	60.0	40.0	100.0
5—6 a.	2	2	4	50.0	50.0	100.0
7—9 a.	5	1	6	83.0	17.0	100.0
11—12 a.	1	1	2	50.0	50.0	100.0
Total	28	12	40	70.00	30.0	100.0

CUADRO II

SEXO, RAZA Y PROCEDENCIA DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Grupo	Con FIGLU Aumentado	Con FIGLU Normal	Total	Con FIGLU Aumentado	Con FIGLU Normal	Total
	(No.)	(No.)	(No.)	(%)	(%)	(%)
Sexo						
Masculino	16	5	21	76.0	24.0	100.0
Femenino	12	7	19	63.0	37.0	100.0
Total	28	12	40	70.0	30.0	100.0
Raza						
Blanca	13	8	21	62.0	38.0	100.0
Mestiza	8	1	9	88.9	11.1	100.0
Negra	7	3	10	70.0	30.0	100.0
Total	28	12	40	70.0	30.0	100.0
Procedencia						
Urbano	14	7	21	66.7	33.3	100.0
Rural	14	5	19	74.0	26.0	100.0
Total	28	12	40	70.0	30.0	100.0

Procedencia (Cuadro II): Entre los casos con cifras elevadas del FIGLU urinario no se nota una gran diferencia del grupo de procedencia urbana (66.7%), en comparación con la rural (74%).

Estado nutricional (Cuadro III): Entre el grupo de niños eutróficos el 37.5% de los casos presentaron FIGLU urinario elevado. En el grupo de malnutridos, 22 casos (92%) mostraron FIGLU urinario aumentado.

En cuanto al grado de malnutrición, se observó que en el grupo con malnutrición grado I el 91%, correspondió a niños con FIGLU urinario elevado; el 86% de los niños con malnutrición de II grado tenían FIGLU urinario elevado. El 100% de los casos que presentaban malnutrición de III grado, tenían FIGLU urinario aumentado. En resumen, a medida que el grado de malnutrición fue mayor, el porcentaje de casos con FIGLU urinario elevado también aumentó.

Entidades (Cuadro IV): En cuanto a la distribución por entidades encontramos que de 10 niños en el grupo de controles sanos el 100%, presentó cifras urinarias de FIGLU normales. El 100% de los casos con enfermedad diarreica aguda y malnutrición, presentó FIGLU urinario elevado, sólo el 10% presentó cifras normales de FIGLU urinario. En el tercer grupo, que correspondió a los niños con poliparasitismo y malnutrición, el 90% mostró FIGLU urinario elevado.

Medulograma (Cuadro V): En cuanto a la comparación entre la excreción urinaria del ácido formiminoglutámico (FIGLU y los hallazgos del medulograma, encontramos que de los casos que presentaron déficit doble de hierro y ácido fólico o Vit. 12., el 100% mostró cifras elevadas de FIGLU urinario, no así el 100% de los casos con médula normoblástica. El 100% de los casos con déficit fólico tuvo FIGLU urinario elevado. En los casos con depresión eritropoyética asociada a déficit fólico, como

CUADRO III

RELACION ENTRE EL ESTADO NUTRICIONAL, EL GRADO DE MALNUTRICION Y LA DETERMINACION URINARIA DEL ACIDO FORMIMINOGLUTAMICO (FIGLU)

Grupo	Con FIGLU Aumentado	Con FIGLU Normal	Total	Con FIGLU Aumentado	Con FIGLU Normal	Total
	(No.)	(No.)	(No.)	(%)	(%)	(%)
Estado Nutricional						
Eutrófico	6	10	16	37.5	62.5	100.0
Malnutrido	22	2	24	92.0	8.0	100.0
T o t a l	28	12	40	70.0	30.0	100.0
Grado de Malnutrición						
Grado I	10	1	11	91.0	9.0	100.0
Grado II	6	1	7	86.0	14.0	100.0
Grado III	6	—	6	100.0	—	100.0

CUADRO IV

DISTRIBUCION POR ENTIDADES DE LOS CASOS ESTUDIADOS

Grupo	Diagnóstico	FIGLU Aument.	FIGLU Normal	Total	FIGLU Aument.	FIGLU Normal	Total
		(No.)	(No.)	(No.)	(%)	(%)	(%)
1	Controles sanos	—	10	10	—	100.0	100.0
2	Enf. diarreaica aguda y malnutrición	10	—	10	100.0	—	100.0
3	Poliparasitismo y malnutrición	9	1	10	90.0	10.0	100.0
4	Anemia hemolítica crónica	9	1	10	90.0	10.0	100.0
T o t a l		28	12	40	70.0	30.0	100.0

en los que mostraron depresión eritropoyética solamente, el 100%, presentó también FIGLU urinario aumentado; no así, un caso (100%), con déficit de hierro en su médulograma

Controles sanos (Cuadro VI): De los 10 casos estudiados como controles, se observó que la cifra de hemoglobina os-

ciló entre 11 y 12.1 Gs%, la determinación del FIGLU urinario, entre 0 y 28 ug/ml. presentando todos los casos médula normoblástica. En conclusión, todos los casos normales presentaron FIGLU urinario dentro de valores normales, por debajo de 30 ug/ml, coincidiendo con la médula normoblástica y valores normales de la hemoglobina.

CUADRO V

RESULTADOS COMPARATIVOS ENTRE LA EXCRECION DEL ACIDO FORMIMINO-GLUTAMICO (FIGLU) URINARIO Y LOS HALLAZGOS DEL MEDULOGRAMA

Medulograma con:	FIGLU Aument. (No.)	FIGLU Normal (No.)	Total (No.)	FIGLU Aument. (%)	FIGLU Normal (%)	Total (%)
Déficit doble de hierro y ácido fólico o Vit. B12	17	—	17	100.0	—	100.0
Déficit de ácido fólico	5	—	5	100.0	—	100.0
Médula normoblástica	—	11	11	—	100.0	100.0
Depresión eritropoyética	4	4	4	100.0	—	100.0
Déficit de hierro	—	1	1	—	100.0	100.0
Depresión eritropoyética con déficit de ácido fólico	2	—	2	100.0	—	100.0
Total	28	12	40	70.0	30.0	100.0

CUADRO VI

RESULTADOS DE LA HEMOGLOBINA, TEST DE FIGLU URINARIO Y EL MEDULOGRAMA EN EL GRUPO DE CASOS CONTROLES

Caso No.	E	R	S	Hemoglobina Gs. %	Test Figl ug/ml	Medulograma
1	3a.	N	F	12.1	23.8	Normoblástica
2	7a.	B	F	11.6	15.6	Normoblástica
3	11/2a.	N	F	11.8	13.8	Normoblástica
4	2a.	B	M	12.0	19.4	Normoblástica
5	5a.	B	M	12.0	15.0	Normoblástica
6	6a.	N	F	12.0	28.0	Normoblástica
7	4a.	B	M	11.9	10.0	Normoblástica
8	2a.	B	M	12.1	—	Normoblástica
9	3m.	B	F	11.0	11.6	Normoblástica
10	6m.	B	F	11.8	—	Normoblástica

Enfermedad diarreica aguda y malnutrición (Cuadro VII): Se realiza un estudio comparativo entre la determinación del FIGLU urinario y el medulograma, en 10 casos portadores de enfermedad diarreica aguda y desnutrición. En la primera determinación del ácido formiminoglutámico urinario, siempre se obtuvieron cifras superiores a las normales, coincidiendo con evidencia de déficit fólico en el medulograma de

todos los casos. Se realiza una segunda determinación del FIGLU urinario 15 días después del tratamiento con 15 mg de ácido fólico por día, obteniéndose en esta ocasión valores urinarios de FIGLU dentro de límites normales o inferiores a los de la primera determinación.

También se obtuvo una correlación entre los valores iniciales del FIGLU urinario, la hemoglobina y el conteo

CUADRO VII

RESULTADOS COMPARATIVOS ENTRE EL FIGLU URINARIO Y EL MEDULOGRAMA EN LOS CASOS PORTADORES DE ENFERMEDADES DIARREICAS AGUDAS Y MALNUTRICION

Caso	E	R	S	Est. Nutr.	FIGLU ug/ml (1)	FIGLU ug/ml (2)	Medulograma
11	15m	B	M	Malnut. I	47.5		M-Normal E-Hiperactividad. Observándose células con características intermedias entre la serie megalo-blástica y normoblástica. G-Desv. a la izq. Stabs gigantes. Conclusión: Compatible con sepsis y déficit de ácido fólico.
29.1							
12	15m	B	F	Malnut. III	55.3		M-Normal E-Depresión moderada G-Desv. a la izq. Stabs gigantes. Conclusión: La depresión eritropoyética debe estar relacionada al proceso infeccioso o droga utilizada en el tratamiento. La presencia de Stabs gigantes evidencia déficit fólico.
32.0							
13	6 m	B	M	Malnut. II	500.00		M-Megacariocitos normales en número, observándose megacariocitos inhibidos con núcleos en rosario. E-Hiperactividad con numerosas células intermedias entre la serie normoblástica y megalo-blástica. Se observan micronormoblastos. G-Escasos Stabs gigantes. Conclusión: Déficit doble de hierro, ácido fólico o Vit. B12. La trombocitopenia puede estar en relación con la an. megaloblástica de la infancia.
200.0							
							M-Integridad. E-Hiperact. Macroeritroblastos y micronormoblastos. G-Integridad, Desv. izq. notable. Conclusión: Proceso infec. y déf. doble de hierro, ácido fólico o Vit. B12. La reticulosis es posible por el tratamiento instituido.

CUADRO VII

RESULTADOS COMPARATIVOS ENTRE EL FIGLU URINARIO Y EL MEDULOGRAMA EN LOS CASOS PORTADORES DE ENFERMEDADES DIARREICAS AGUDAS Y MALNUTRICION

(Continuación)

Caso	E	R	S	Est. Nutr.	FIGLU ug/ml (1)	FIGLU ug/ml (2)	Medulgrama
14	3m	M	F	Malnut. III	76.5		M.Normal E-Hiperactividad, observándose células con características intermedias entre la serie megaloblástica y normoblástica. G-Desviación a la izquierda con presencia de Stabs gigantes. Compatible con sepsis y déficit fólico.
30.0							
15	1a	B	M	Malnut. I	87.5		M-Integridad. E-Hiperactividad. Macroeritroblastos. Micronormoblastos. G-Integridad. Stabs gigantes. Conclusiones: Déficit doble de hierro y ácido fólico o Vit. B12.
27.3							
16	9m	M	M	Malnut. I	64.3		M-Integridad. E-Integridad. Macroeritroblastos. Micronormoblastos. G-Integridad. Desv. izquierda ligera. Stabs. gigantes. Conclusión: Déficit doble de hierro, ácido fólico o Vit. B12 y proceso infeccioso.
25.1							
17	6m	B	M	Malnut. II	83.0		M-Integridad. E-Integridad. Macroeritroblastos. Micronormoblastos. G-Integridad. Stabs gigantes. Conclusión: Déficit doble de hierro y ácido fólico o Vit. B12.
28.3							
18	7m	B	F	Malnut. I	80.3		M-Integridad. E-Integridad. Macroeritroblastos. Micronormoblastos. G-Integridad. Stabs gigantes. Conclusión: Déficit doble de hierro, ácido fólico o Vit. B12.
19.4							

RESULTADOS COMPARATIVOS ENTRE EL FIGLU URINARIO Y EL MEDULOGRAMA
EN LOS CASOS PORTADORES DE ENFERMEDADES DIARREICAS AGUDAS
Y MALNUTRICION

(Continuación)

Caso	E	R	S	Est.	FIGLU	FIGLU	Medulograma
19	6m	N	M	Malnut. II	75.1		M-Integridad. E-Integridad. Macroeritroblastos. Micronormoblastos. G-Integridad Stabs gigantes. Déficit doble de hierro, ácido fólico o Vit. B12.
						30.0	
20	8½m	M	F	Malnut. III	93.4		M.Integridad relativa. E-Integridad relativa. Abundan- tes micronormoblastos y ma- croeritroblastos. G-Integridad relativa. Desv. a la izquierda. Conclusión: Compatible con pro- ceso infeccioso y déficit doble de hierro y ácido fólico o Vit. B12.
						40.0	

de reticulocitos (Figs. 1-10), coincidiendo a su vez, después del tratamiento con ácido fólico durante 15 días.

Poliparasitismo y malnutrición (cuadro VIII): Se realiza un estudio comparativo entre los valores urinarios del ácido forminoglutámico (FIGLU), y los hallazgos del medulograma. En este grupo, excepto en un caso, se obtuvieron cifras elevadas de FIGLU urinario que se correspondieron con signos de déficit fólico en el medulograma.

En el Caso No. 21, se obtuvo FIGLU urinario de 27.3 ug/ml, es decir, dentro de límites normales, pero en su medulograma, sólo había déficit de hierro y no de ácido fólico.

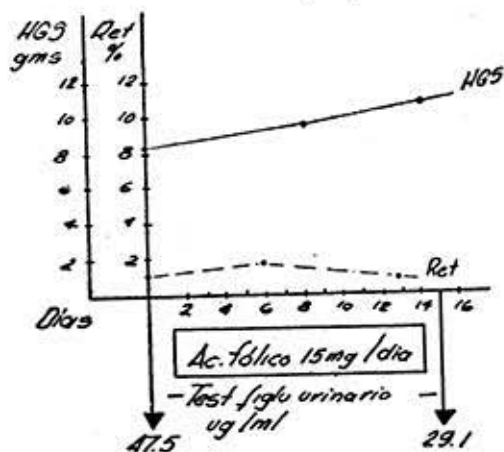
Quince días después del tratamiento de ácido fólico a 15 mg/día, se realizó una segunda determinación del FIGLU

urinario, obteniéndose valores dentro de límites normales o inferiores a los iniciales. También se obtuvo una correlación entre los valores iniciales del FIGLU urinario, la hemoglobina y el conteo de reticulocitos (Figs. 1-10); coincidiendo a su vez, después del tratamiento con ácido fólico.

Anemias hemolíticas crónicas (cuadro IX): Se realiza un estudio comparativo entre los valores urinarios del ácido firmiminoglutámico (FIGLU) y el medulograma.

Encontramos que en los casos No. 31, 33 y 34, los cuales eran pacientes con anemia a hematíes falciformes en crisis megaloblástica, los valores del FIGLU urinario eran superiores a los normales, coincidiendo con déficit fólico en el medulograma.

(Fig. 1)



Comparación entre los valores de FIGLU urinario, Hemoglobina y conteo de reticulocitos en los casos de enfermedad diarreica aguda y malnutrición, antes y después del tratamiento con ácido fólico.

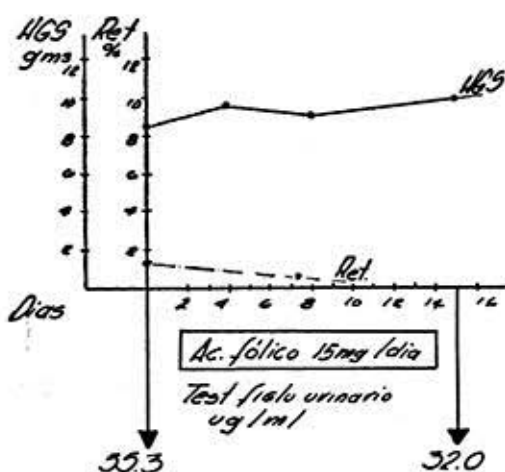
Caso No. 11. A su ingreso:

Hb. 8.1 gs%. Ret. 1%. FIGLU. 47.5 ug/ml.

Después del tratamiento:

Hb. 10 gs%. Ret. 1%. FIGLU 29.1 ug/ml.

(Fig. 2)



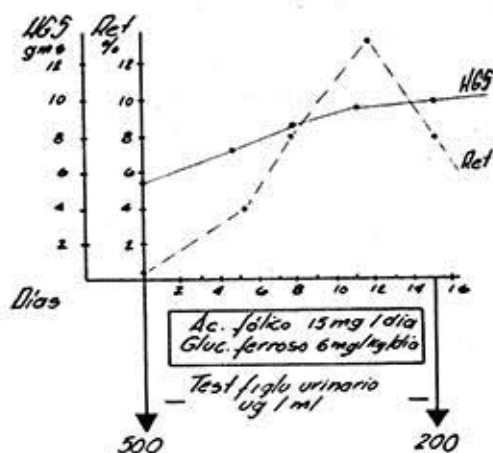
Caso No. 12. A su ingreso:

Hb. 8.2 gs%; Ret. 1% y FIGLU 55.3 ug/ml.

Después del tratamiento:

Hb. 10.0 gs%; Ret. 0.5% y FIGLU 32 ug/ml.

(Fig. 3)



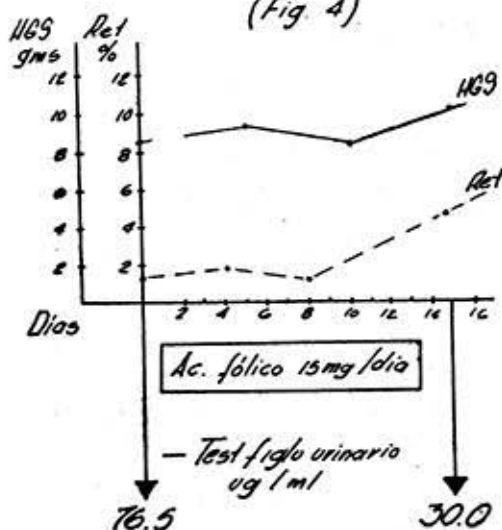
Caso No. 13. A su ingreso:

Hb. 5.1 gs%; Ret. 0% y FIGLU 500 ug/ml.

Después del tratamiento:

Hb. 8.5 gs%; Ret. 6%; FIGLU 50 ug/ml.

(Fig. 4)

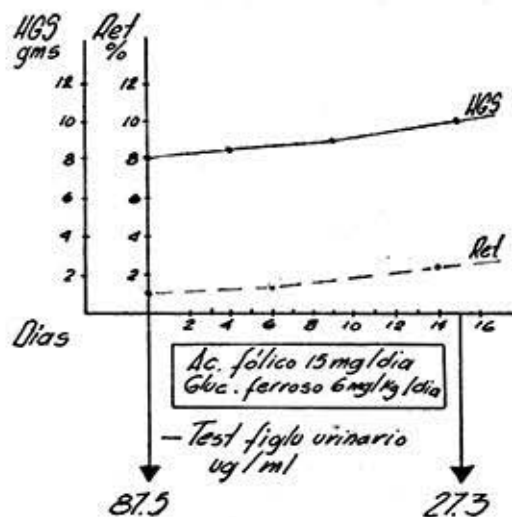


Caso No. 14. A su ingreso:

Hb. 8.4 gs%; Ret. 1% y FIGLU ug/ml.

Después del tratamiento:

Hb. 10 gs%; Ret. 4.6; FIGLU 30 ug/ml.

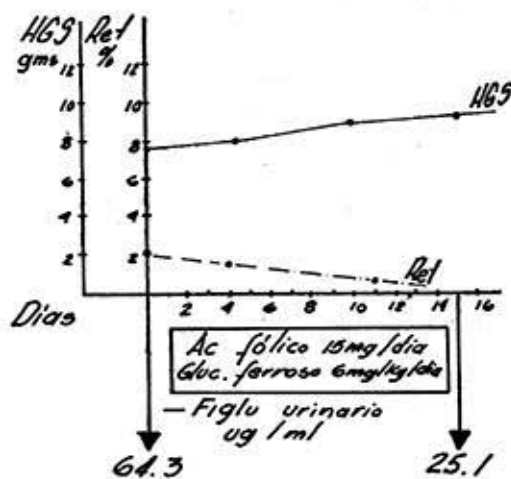
(Fig 5)¹

Caso No. 15. A su ingreso:

Hb. 8 gs%; Ret. 1%; FIGLU 87.5 ug/ml.
Después del tratamiento:

Hb. 8.4 gs%; Ret. 1% y FIGLU 76.5 ug/ml.

(Fig. 6)

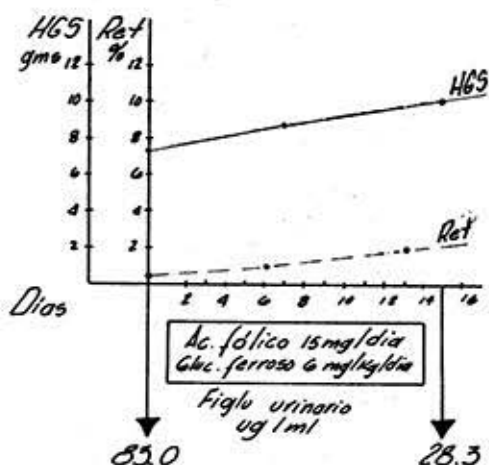


Caso No. 16: A su ingreso:

Hb. 7.3 gs%; Ret. 2%; FIGLU 64.3 ug/ml.
Después del tratamiento:

Hb. 9 gs%; Ret. 0.5%; FIGLU 25.1 ug/ml.

(Fig 7)

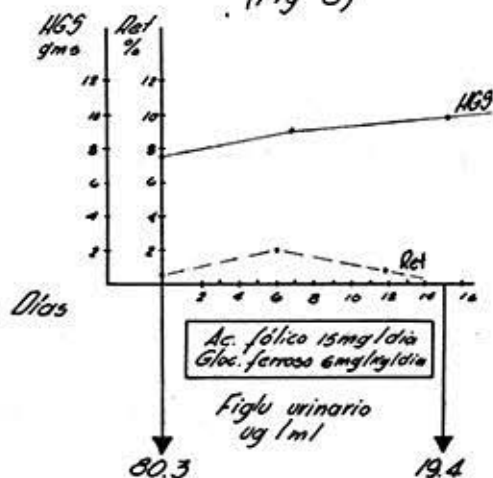


Caso No. 17. A su ingreso:

Hb. 7 gs%; Ret. 0.2%; FIGLU 83 ug/ml.
Después del tratamiento:

Hb. 9.8 gs%; Ret. 1.7%; FIGLU 28.3 ug/ml.

(Fig 8)



Caso No. 18. A su ingreso:

Hb. 7.5 gs%; Ret. 0.6%; FIGLU 80.3 ug/ml.
Después del tratamiento:

Hb. 10 gs%; Ret. 1%; FIGLU 19.4 ug/ml.

CUADRO VIII

RESULTADOS EN EL GRUPO DE NIÑOS CON MALNUTRICION Y POLIPARASITISMO ENTRE EL FIGLU URINARIO Y EL MEDULOGRAMA

Caso	E	R	S	Est. Nutr.	Parasit. Intest. a:	FIGLU ug/m (1)	FIGLU ug/ml (2)	Medulograma
21	2a	B	F	Malnut. I	Ascaris l. Tricocéf.	27.3		M-Integridad. E-Hiperactividad del sist. Micro. normoblastos. G-Integridad. Conclusión: Déficit de hierro.
22	2a	B	F	Malnut. III	Ascaris l. Tricocéf.	50.0		M-Integridad. E-Depresión. G-Integridad. Stabs gigantes. Conclusión: Se observa una depresión eritropoyética, esto pudiera estar en relación a su malnutrición o de origen tóxico. Se observan Stabs gigantes (déficit fólico).
						23.4		
23	2a	M	F	Malnut. III	Tricocéf.	55.1		M-Integridad. E-Hiperactividad a predominio normoblástico. Micronormoblastos. Microeritroblastos. G-Integridad. Conclusión: Compatible con déficit de hierro, ácido fólico o Vit. B12. El aumento eosinófilos sugiere poliparasitismo intestinal.
						21.4		
24	3a	B	F	Malnut. III	Tricocéf.	45.9		M-Integridad. E-Integridad. Algunos micronormoblastos, macroeritroblastos. G-Integridad. Aumento del porcentaje de Eosinófilos. Conclusión: Déficit de ácido fólico, hierro y parasitismo.
						31.5		
25	7a	M	M	Malnut. I	Tricocéf.	40.0		M-Integridad. E-Hiperactividad. Micronormoblastos y macroeritroblastos. G-Integridad. Conclusión: Déficit de hierro y ácido fólico o Vit. B12.
						25.3		

CUADRO VIII

RESULTADOS EN EL GRUPO DE NIÑOS CON MALNUTRICIÓN Y POLIPARASITISMO ENTRE EL FIGLU URINARIO Y EL MEDULOGRAMA (Continuación)

Caso	E	R	S	Est. Nutr.	Parasit. Intest. a:	FIGLU ug/ml (1)	FIGLU ug/ml (2)	Medulograma
26	3a	B	F	Malnut. III	Necator a. Tricocéf. G. lamblia.	62.5		M-Integridad. E-Hiperactividad. Macroeritroblastos. Micronormoblastos. G-Integridad. Aumento del porcentaje eosinófilos. Conclusión: Déficit doble de hierro y ácido fólico o Vit. B12. El aumento de eosinófilos sugiere parasitismo.
25.0								
27	2a	B	M	Malnut. I	Ascaris I. Tricocéf.	58.3		M-Integridad. E-Integridad. Macroeritroblastos. Micronormoblastos. G-Integridad. Aumento notable eosinófilos. Desv. izq. lig. Stabs gigantes. Aum. porcentaje de Linfocitos. Conclusión: Déficit de hierro, ácido fólico o Vit. B12 y proceso infeccioso. Sugiere parasitismo.
18.7								
28	2a	B	F	Malnut. I	Ascaris I. Tricocéf.	48.5		M-Hiperactividad. E-Ligera hiperactividad. Macroeritroblastos. Micronormoblastos. G-Integridad.
23.5								
29	5a	B	M	Malnut. II	Tricocéf.	100.0		M-Integridad. E-Ligera hiperactividad. Micronormoblastos. Macroeritroblastos. G-Integridad. Aumento Eosinófilos. Stabs gigantes. Conclusión: Déficit doble, hierro y ácido fólico o Vit. B12. El aumento eosinófilos sugiere parasitismo.
27.1								
30	2a	B	F	Malnut. II	Tricocéf. Ascaris I.	50.0		M-Integridad. E-Integridad. Macroeritroblastos y micronormoblastos. G-Integridad. Aumento eosinófilos. Stabs gigantes. Déficit hierro, ácido fólico o Vit. B12.
19.7								

CUADRO IX

RESULTADOS DEL ESTUDIO EN EL GRUPO DE ANEMIAS HEMOLITICAS CRONICAS ENTRE EL FIGLU URINARIO Y EL MEDULOGRAMA

Caso	Diagnóstico	FIGLU ug/m (1)	FIGLU ug/ml (2)	Medulograma (1)
31	An. a hematíes falciformes en crisis megaloblásticas	81.5		M-Integridad E-Marcada hiperplasia. Micronormoblastos y macroeritroblastos. G-Integridad.
			28.3	
32	Hemoglobinopatía SC en crisis megaloblástica	250.0		M-Integridad. E-Hiperactividad marcada, abundantes macroeritroblastos. Cambios megaloblásticos evidentes. G-Integridad. Conclusión: An. Hemolítica. La reticulocitopenia se explica por una detención en la maduración a consecuencia de un déficit de ácido fólico.
			100.0	
33	An. a hematíes falciformes en crisis megaloblástica	125.0		M-Normal. E-Hiperactividad. Cambios megaloblásticos evidentes. Abundantes macroeritroblastos. G-Integridad.
			78.1	
34	An. a hematíes falciformes en crisis megaloblástica	100.0		M-Integridad. E-Hiperactividad con detención de la maduración a nivel de los elementos basófilos. G-Integridad. La detención de la maduración explica: Agudización de la anemia y la reticulocitopenia, pudiera ser debida a un déficit de ácido fólico.
			49.0	
				M-Integridad. E-Hiperactividad notable. Micronormoblastos. Abundantes macroeritroblastos y cambios megaloblásticos. G-Integridad. Conclusión: Han disminuido las alteraciones morfológicas que atestiguaban déficit ácido fólico.
35	An. a hematíes falciformes en crisis clínica	28.3		M-Integridad. E-Moderada hiperactividad. G-Integro.

CUADRO IX

RESULTADOS DEL ESTUDIO EN EL GRUPO DE ANEMIAS HEMOLITICAS CRONICAS ENTRE EL FIGLU URINARIO Y EL MEDULOGRAMA

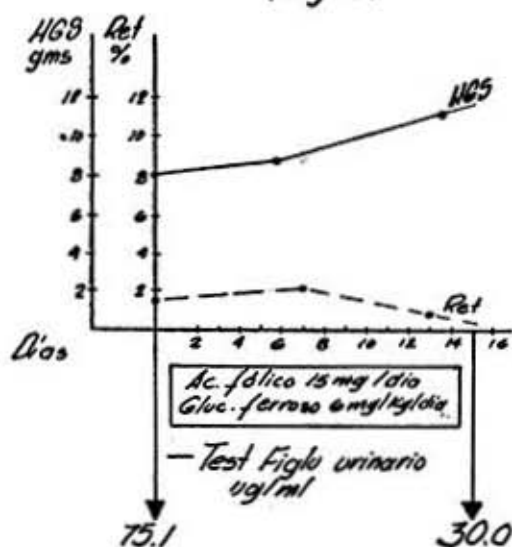
(Continuación)

Caso	Diagnóstico	FIGLU ug/ml (1)	FIGLU ug/ml (2)	Medulograma
36	Microesferocitosis congénita	400.0		<p>M-Integro.</p> <p>E-Inperactividad con presencia de micronormoblastos y algunos macroeritroblastos.</p> <p>G-Integro con aumento del porcentaje de Eosinófilos.</p> <p>Conclusión: Compatible con anemia hemolítica, a la que se añade un déficit doble de hierro y ácido fólico o Vit. B12. El aumento del porcentaje de eosinófilo sugiere parasitismo intestinal. Azul de Prusia ligeramente positivo.</p>
37	An. a hematíes falciformes en crisis aplástica	80.00		<p>M-Integridad.</p> <p>E-Depresión notable.</p> <p>G-Integridad.</p>
			30.0	
38	An. a hematíes falciformes en crisis aplástica	125.0		<p>M-Integridad.</p> <p>E-Deprimido. Observándose casi exclusivamente pocos eritroblastos.</p> <p>G-Integridad con desv. a la izq.</p> <p>Conclusión: Compatible con crisis aplástica en el curso de una an. a hematíes falciformes. Desv. a la izq., es índice de infección.</p>
			41.3	
39	An. a hematíes falciformes en crisis aplástica	62.5		<p>M-Integridad.</p> <p>E-Depresión.</p> <p>G-Integridad.</p>
			42.0	
				<p>M-Integridad</p> <p>E-Hiperactividad notable con macroeritroblastos.</p> <p>G-Integridad.</p> <p>Conclusión: Regresión de una crisis aplástica en el curso de una an. a hematíes falciformes.</p>

CUADRO IX (Cont.)

Caso	Diagnóstico	FIGLU ug/ml (1)	FIGLU ug/ml (2)	Medulograma
40	An. a hemáties falciformes en crisis aplásica	73.5		M-Normal. E-Depresión notable. G-Integridad.
			38.5	
				M-Integridad. E-Hiperactividad notable. Macro- eritrob. G-Integridad. Conclusión: Regresión de una crisis aplásica en una an. a he- máties falciformes.

(Fig. 9)



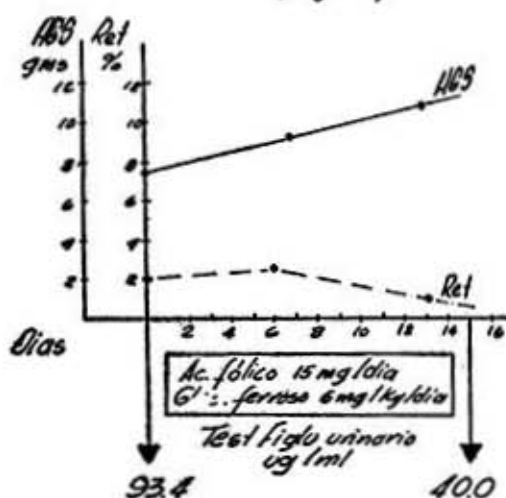
Caso No. 19. A su ingreso:

Hb. 8 gs%; Ret. 1.2%; FIGLU 75.1 ug/ml.

Después del tratamiento:

Hb. 10.6 gs%; Ret. 1%; FIGLU 30 ug/ml.

(Fig 10)



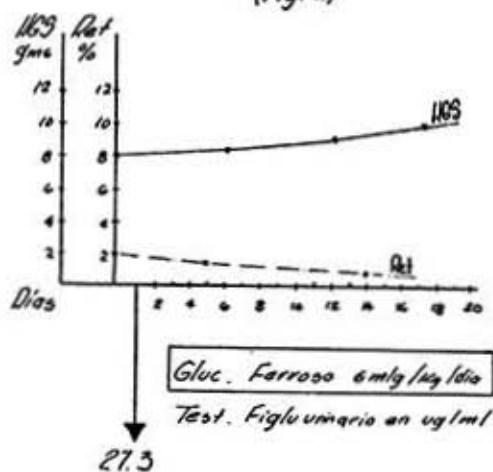
Caso No. 20. A su ingreso:

Hb. 7.6 % gs.; Ret. 2%; FIGLU 93.4 ug/ml.

Después del tratamiento:

Hb. 7.6 gs%; Ret. 2%; FIGLU 93.4 ug/ml.

(Fig. 11)



Comparación entre los valores de FIGLU urinario, hemoglobina y conteo de reticulocitos en los 4 casos del poliparasitismo y malnutrición, ante; y después del tratamiento con ácido fólico.

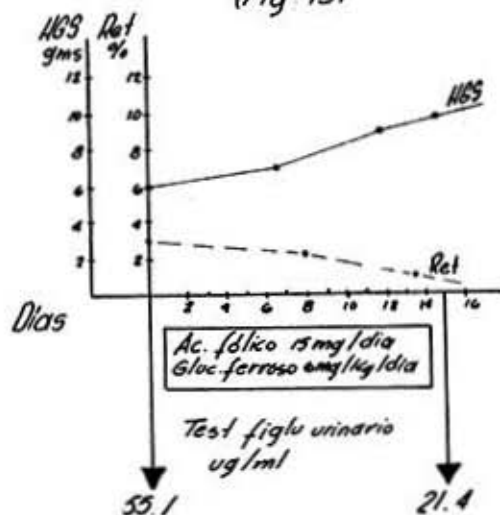
Caso No. 21. A su ingreso:

Hb. 8 gs%; Ret. 2%; FIGLU 27.3 ug/ml.

Después del tratamiento:

Hb. 9.7 gs%; Ret. 1%.

(Fig. 13)



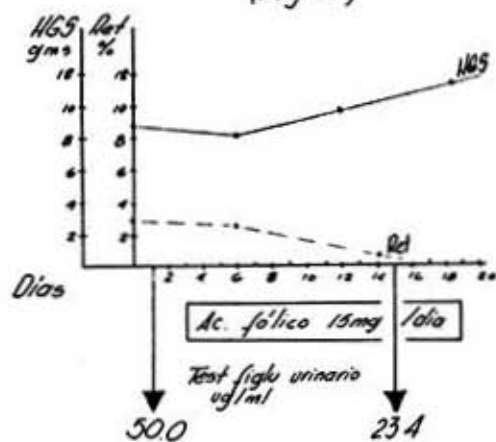
Caso No. 23. A su ingreso:

Hb. 6 gs%; Ret. 5%; FIGLU 55.1 ug/ml.

Después del tratamiento:

Hb. 9.9 gs%; Ret. 1%; FIGLU 21.4 ug/ml.

(Fig. 12)



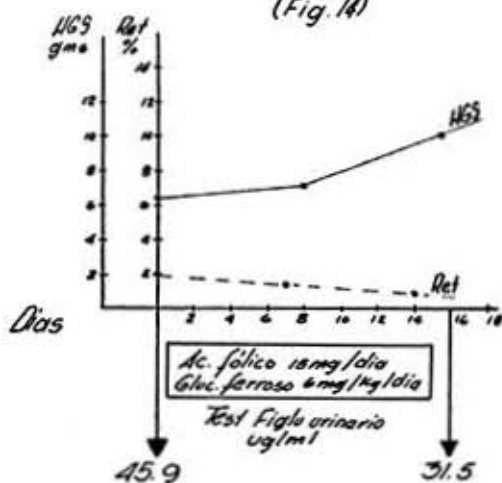
Caso No. 22. A su ingreso:

Hb. 8.8 gs%; Ret. 3%; FIGLU 50 ug/ml.

Después del tratamiento:

Hb. 10.9%; Ret. 0.6%; FIGLU 23.4 ug/ml.

(Fig. 14)



Caso No. 24. A su ingreso:

Hb. 6.2 gs%; Ret. 2%; FIGLU 45.9 ug/ml.

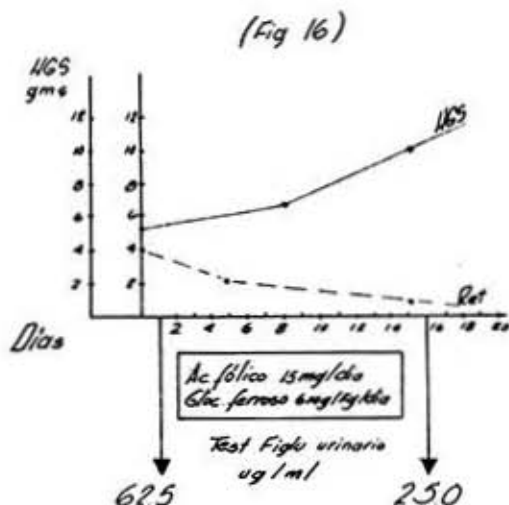
Después del tratamiento:

Hb. 10 gs%; Ret. 1%; FIGLU 31.5 ug/ml.

En el caso No. 32, era un paciente portador de una hemoglobinopatía SC, en crisis megaloblástica presentando también FIGLU urinario elevado, coincidiendo con deficiencia fólica medular.

En el caso No. 35, se trataba de un niño con anemia a hematíes falciformes en crisis clínica, el cual había recibido con anterioridad tratamiento con ácido fólico, el cual mostró cifras normales de FIGLU urinario, coincidiendo con un medulograma donde sólo había moderada hiperactividad del sistema eritropoyético.

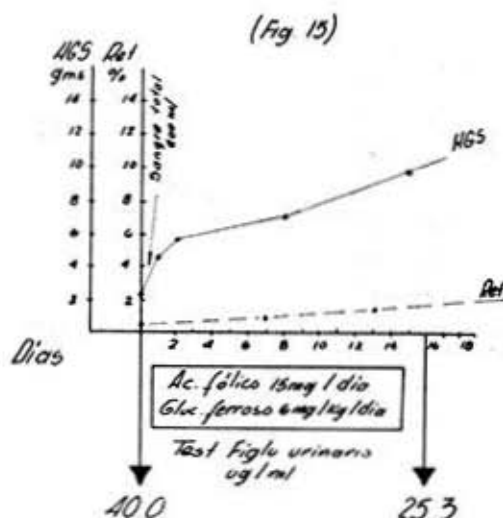
También incluimos en este grupo una niña con microesferocitosis congénita, caso No. 36, que presentó cifras elevadas del FIGLU urinario (400 ug/ml), coincidiendo con un déficit doble de hierro y ácido fólico en su medulo-



Caso No. 26. A su ingreso:

Hb. 5.1 gs%; Ret. 4%; FIGLU 62.5 ug/ml.
Después del tratamiento:

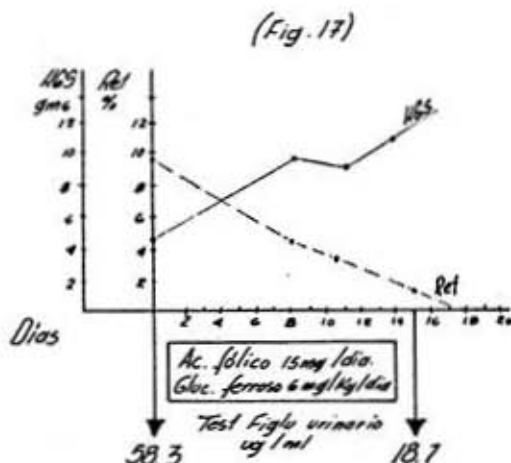
Hb. 9.9 gs%; Ret. 1%; FIGLU 25 ug/ml.



Caso No. 25. A su ingreso:

Hb. 2.5 gs%; Ret. 0.5%; FIGLU 40 ug/ml.
Después del tratamiento:

Hb. 10 gs%; Ret. 1.3%; FIGLU 25.3 ug/ml.

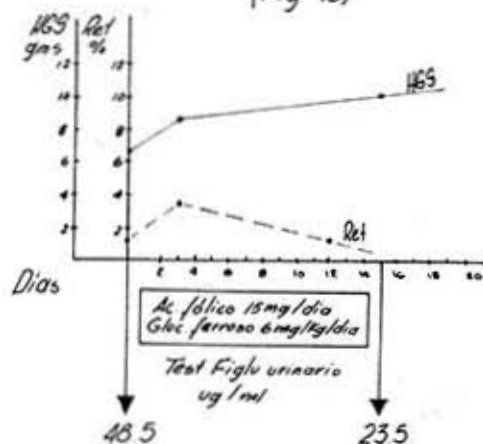


Caso No. 27. A su ingreso:

Hb. 5 gs%; Ret. 9.7%; FIGLU 58.3 ug/ml.
Después del tratamiento:

Hb. 10.1 gs%; Ret. 1.5%; FIGLU 18.7 ug/ml.

(Fig. 18)

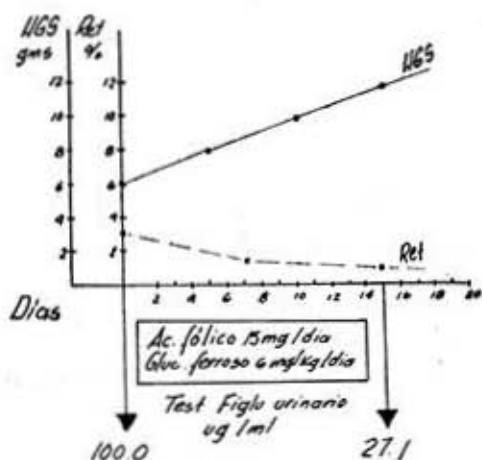


Caso No. 28. A su ingreso:

Hb. 6.8 gs%; Ret. 1%; FIGLU 48.5 ug/ml.
Después del tratamiento:

Hb. 10 gs%; Ret. 0.1%; FIGLU 23.5 ug/ml.

(Fig. 19)

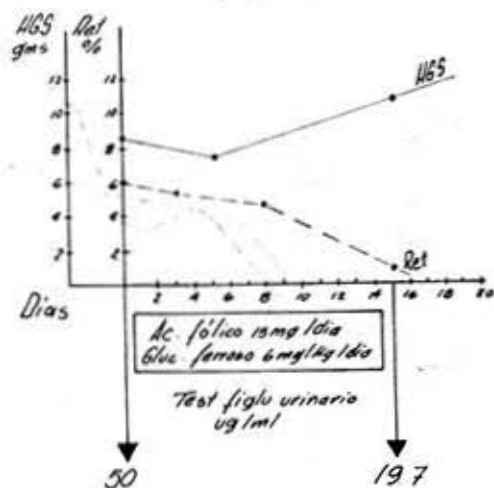


Caso No. 29. A su ingreso:

Hb. 6 gs%; Ret. 3%; FIGLU 100 ug/ml.
Después del tratamiento:

Hb. 10.5 gs%; Ret. 0.1%; FIGLU 27 ug/ml.

(Fig. 20)



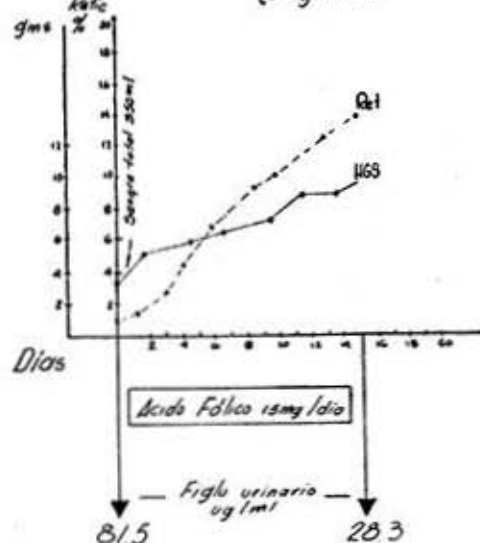
Caso No. 30. A su ingreso:

Hb. 8.5 gs; Ret. 6%; FIGLU ug/ml.

Después del tratamiento:

Hb. 5.1 gs%; Ret. 0.5% y FIGLU 500 ug/ml.

(Fig. 21)



Comparación entre los valores de FIGLU urinario, Hemoglobina y conteo de reticulocitos en los casos de anemia hemolítica crónica, antes y después del tratamiento.

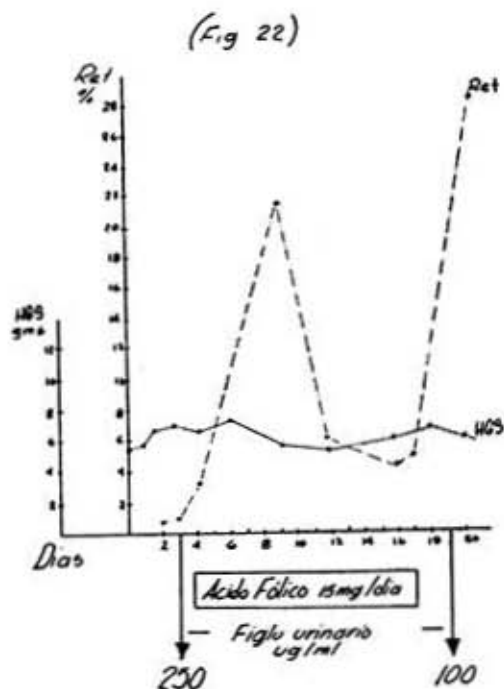
Caso No. 31. N.M., 12 años: Anemia a hematies falsiformes en crisis megaloblástica.

A su ingreso:

Hb. 3.2 gs%; Ret. 1%; FIGLU 81.5 ug/ml.

Después del tratamiento:

Hb. 9 gs%; Ret. 14%; FIGLU 28.3 ug/ml.



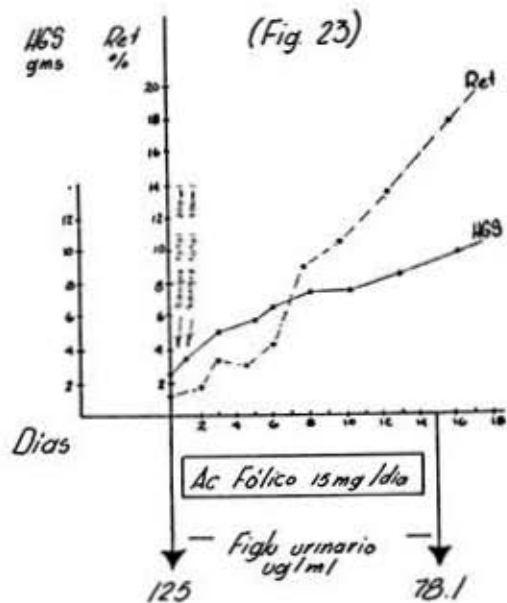
Caso No. 32. N.F. 9 años: Hemoglobinopatía SC en crisis megaloblástica.

grama, añadiéndose también la posibilidad de un parasitismo intestinal.

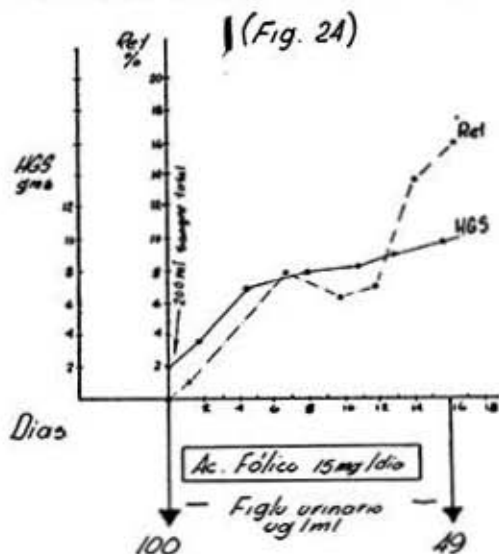
Los casos No. 37, 38, 39 y 40, se trataban de pacientes portadores de anemia a hematies falciformes en crisis aplásica, que mostraron en su medulograma depresión del sistema eritropoyético y determinaciones de FIGLU urinario elevadas.

De los casos a los cuales se realizó una segunda determinación del FIGLU urinario, 15 días después del tratamiento con ácido fólico a 15 mg/día, se obtuvieron valores dentro de límites normales o disminuidos en relación a los iniciales.

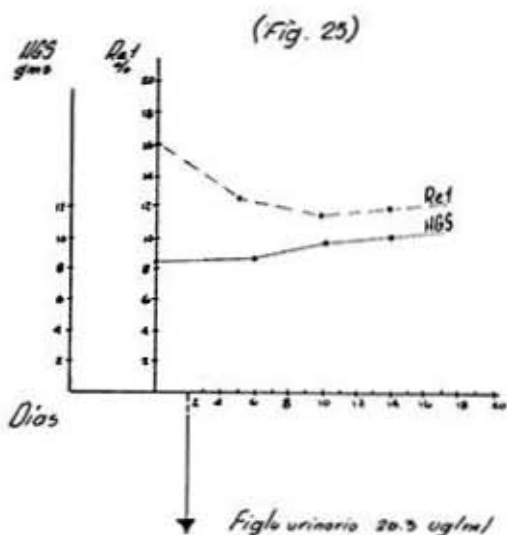
También hubo correlación entre los valores iniciales del FIGLU urinario, la hemoglobina y el conteo de reticulocitos (Figs. 21-30), antes y después del tratamiento con ácido fólico.



Caso No. 33. M.M. 4 años: Anemia a hematies falciformes en crisis megaloblástica. A su ingreso: Hb. 2.5 gs%; Ret. 1%; FIGLU 125 ug/ml. Después del tratamiento: Hb. 9.9 gs%; Ret. 17.8%; FIGLU 78.1 ug/ml.



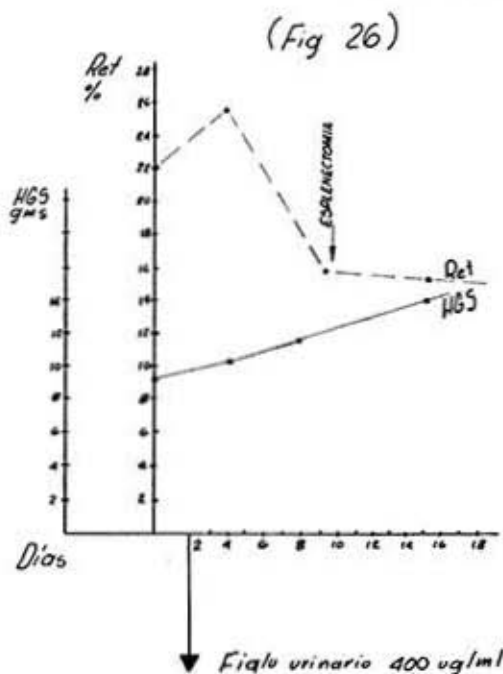
Caso No. 34. N.M.: 7 años, Anemia a hematies falciformes en crisis megaloblástica. A su ingreso: Hb. 2 gs%; Ret. 0%; FIGLU 100 ug/ml. Después del tratamiento: Hb. 9.8 gs%; Ret. 16%; FIGLU 49 ug/ml.



Caso No. 35. M.M. 11 años. Anemia hematies falciformes en crisis clínica.

A su ingreso:

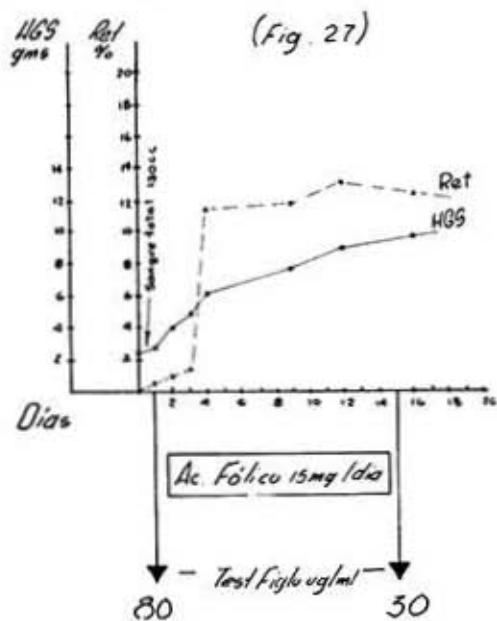
Hb. 8.2 gs%; Ret. 16%; FIGLU 28.3 ug/ml.



Caso No. 36. M.F. 8 años. Microesferocitosis congénita.

A su ingreso:

Hb. 9.1 gs%; Ret. 22%; FIGLU 400 ug/ml.



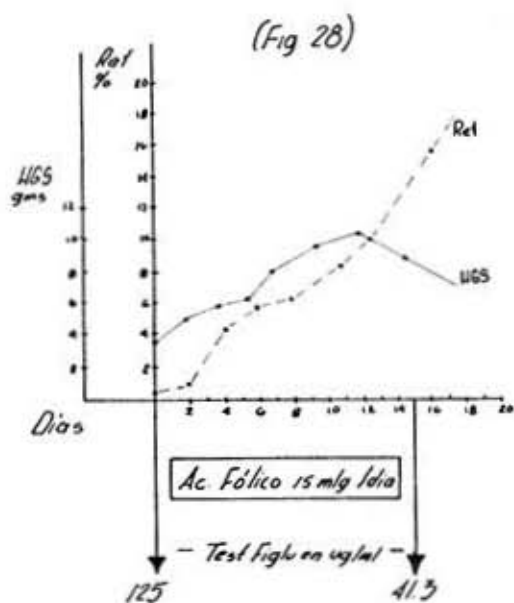
Caso No. 37. N.M. 2 años. Anemia a hematies falciformes en crisis aplástica.

A su ingreso:

Hb. 2.2 gs%; Ret. 0%; FIGLU 80 ug/ml.

Después del tratamiento:

Hb. 9.8 gs%; Ret. 12.1%; FIGLU 30 ug/ml.



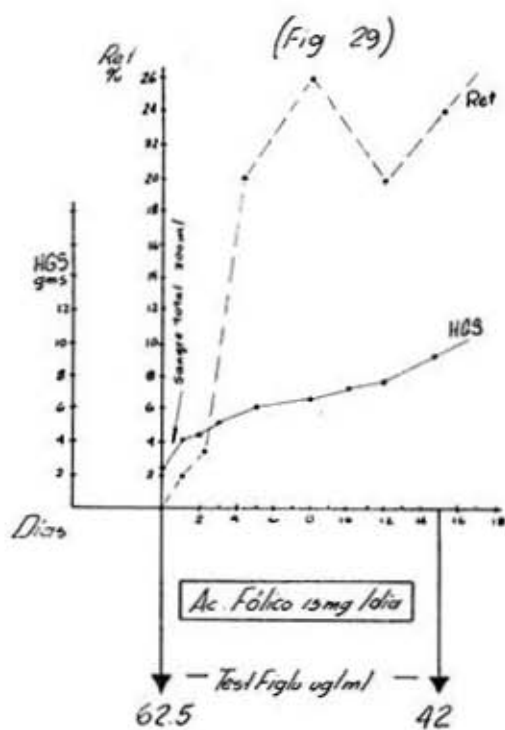
Caso No. 38. M.N. $\frac{1}{2}$ año: Anemia a hematies falciformes en crisis aplásica.

A su ingreso:

Hb. 3.4 gs%; Ret. 0.2%; FIGLU 125 ug/ml.

Después del tratamiento:

Hb. 9.3 gs%; Ret. 15.8%; FIGLU 41.3 ug/ml.



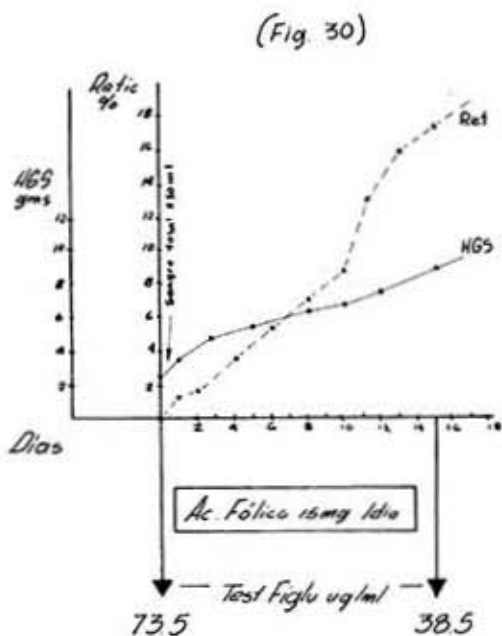
Caso No. 39. N.M. 5 años: Anemia a hematies falciformes en crisis aplásica.

A su ingreso:

Hb. 2.5 gs%; Ret. 0%; FIGLU 62.5 ug/ml.

Después del tratamiento:

Hb. 9 gs%; Ret. 24%; FIGLU 42 ug/ml.



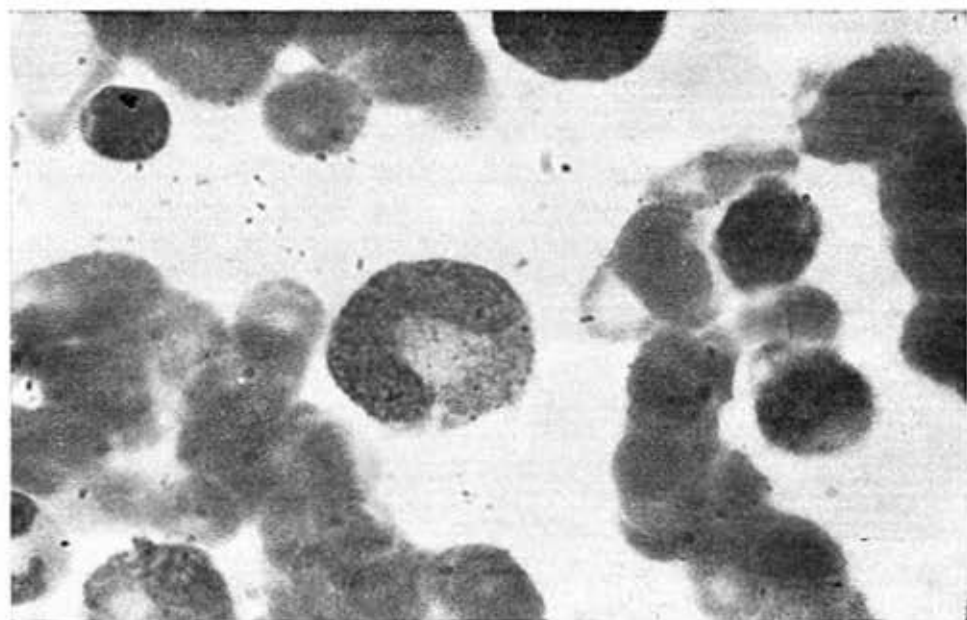
Caso No. 40. N.M. 7 años: Anemia a hematies falciformes en crisis aplásica.

A su ingreso:

Hb. 2.3 gs%; Ret. 0%; FIGLU 73.5 ug/ml.

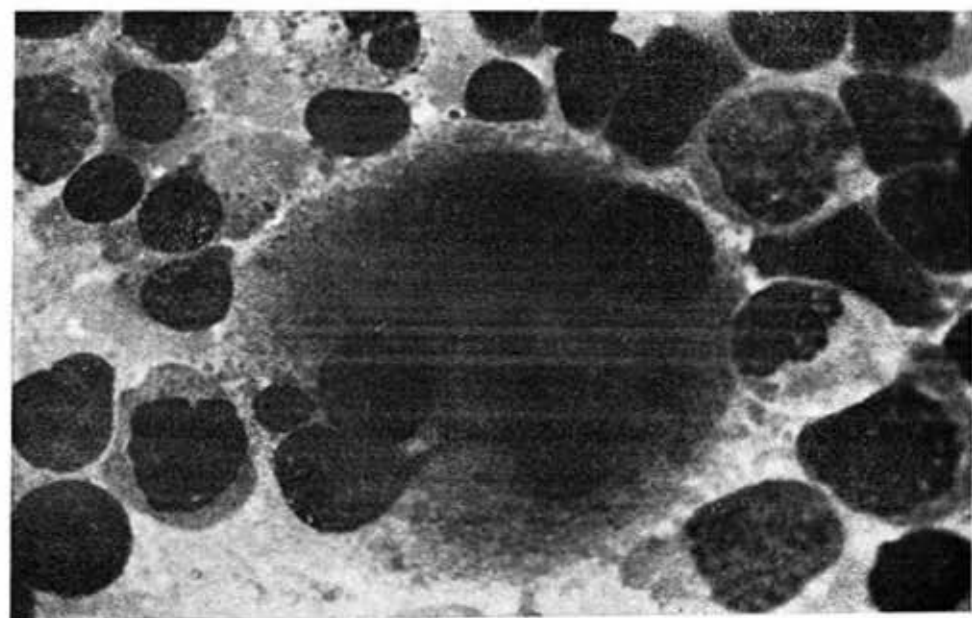
Después del tratamiento:

Hb. 9.2 gs%; Ret. 17.5%; FIGLU 38.5 ug/ml.



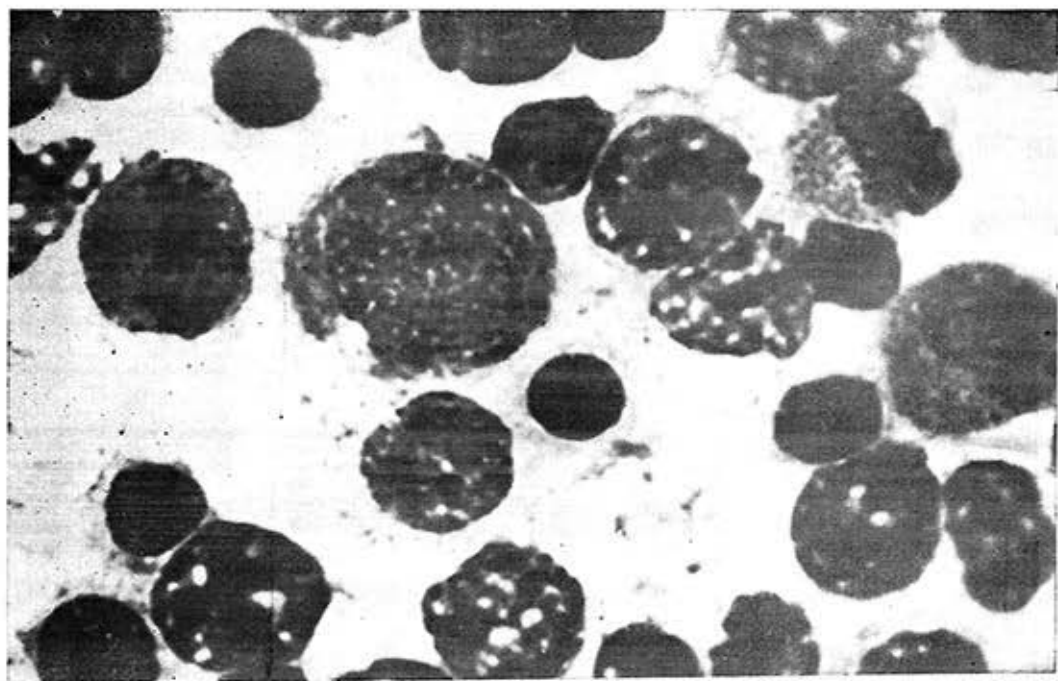
MEDULOGRAMA

Caso No. 12: Enfermedad diarreica aguda y malnutrición. Nótese la presencia de Stabs gigantes como evidencia del déficit de ácido fólico.



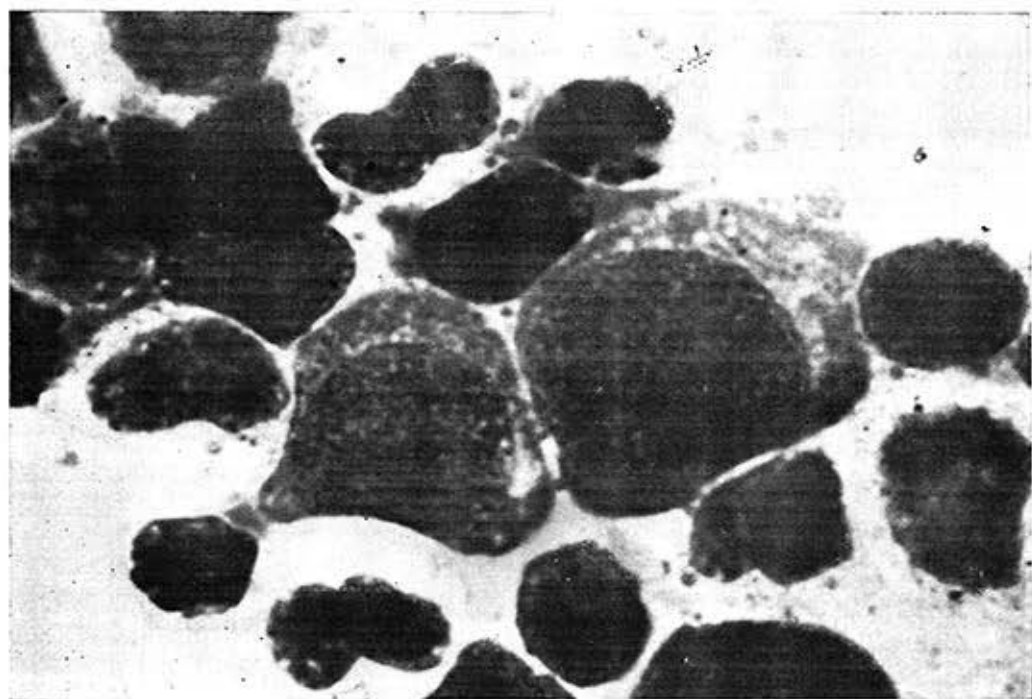
MEDULOGRAMA

Caso No. 13: Enfermedad diarreica aguda y malnutrición. Se observan megacariocitos Inhibidos con núcleos en rosarios. Células intermedias entre la serie norboblástica y megaloblástica. Algunos micronormoblastos; Stabs gigantes escasos.



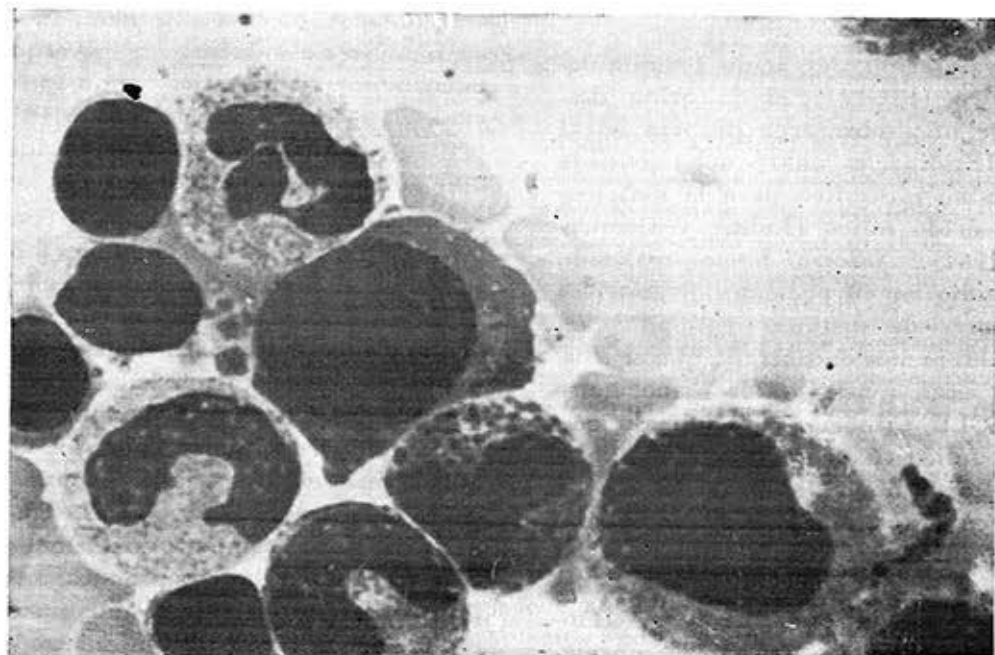
MEDULOGRAMA

Caso No. 13: Esta microfotografía corresponde al mismo caso anterior, después del tratamiento durante 15 días. Se observa hiperactividad del sistema eritropoyético, macroeritroblastos y micronormoblastos.



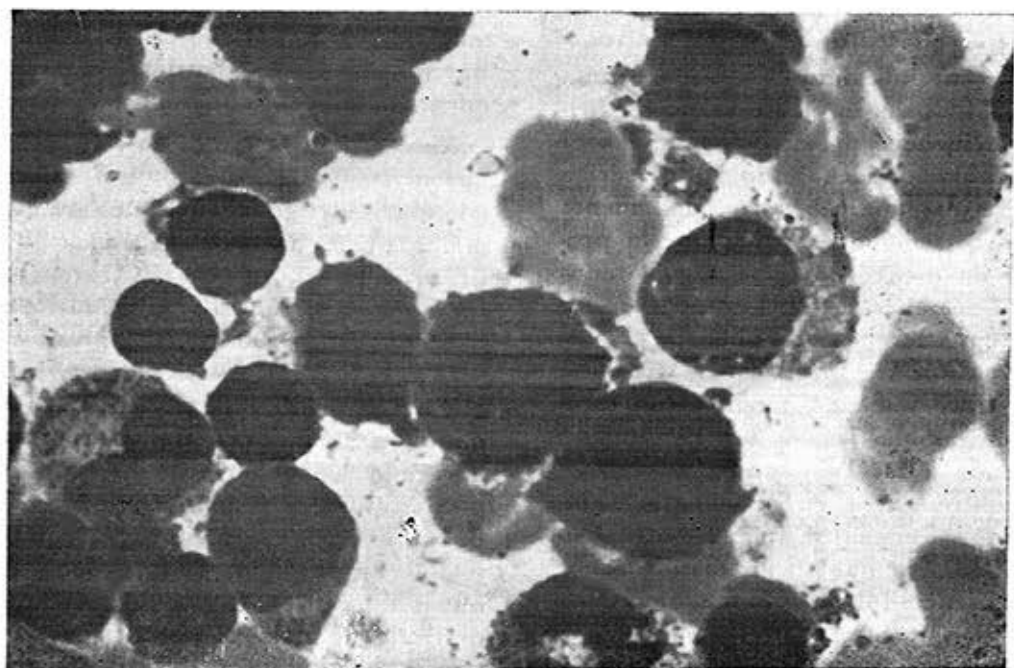
MEDULOGRAMA

Caso No. 26: Poliparasitismo y malnutrición. Nótese macroeritroblastos y micronormoblastos y cambios megaloblásticos.



MEDULOGRAMA

Caso No. 27: Microfotografía de un caso con poliparasitismo y malnutrición, donde observamos macroeritroblastos, micronormoblastos y Stabs gigantes.



MEDULOGRAMA

Caso. No. 36. Microesferocitosis congénita, Micronormoblastos, macroeritroblastos y Stabs. gigantes.

COMENTARIOS

La valoración del ácido formimino-glutámico (FIGLU) en la orina después de una sobrecarga por vía bucal de L-Histidina, es una prueba sensible aunque no específica para la deficiencia de ácido fólico (Luhby y Cooperman, 1964).² Nosotros hemos realizado un estudio en 40 pacientes pediátricos portadores de distintas entidades, en los cuales hemos encontrado que el 70% de los casos mostró valores anormales del FIGLU urinario, coincidiendo con déficit fólico en el medulograma, valores bajos de hemoglobina y del conteo de reticulocitos, llegándose a la conclusión de que en efecto, la valoración del FIGLU urinario es una prueba sensible en la deficiencia fólica. El 30% restante de los casos, mostró valores normales de FIGLU, estando comprendido entre ellos, los casos controles, un paciente con anemia hemolítica a hematías falciformes, que había recibido tratamiento con ácido fólico y un caso que solamente presentó déficit de hierro.

En un individuo sometido a una dieta deficitaria en ácido fólico, la primera evidencia de su deficiencia será la disminución del ácido fólico sérico (SFA), que aparece aproximadamente a las tres semanas, seguida por la presencia de neutrófilos hipersegmentados a las 7 semanas, FIGLU aumentado en la orina, excretado después de la sobrecarga por vía bucal con L-Histidina a las trece semanas, médula con cambios megaloblásticos a las 19 semanas y anemia a las 19 y media semanas.¹² En nuestros casos, en su mayoría siempre que se encontró aumento urinario de FIGLU, ya habían aparecido signos de deficiencia fólica en el medulograma.

La reserva de ácido fólico de la mayor parte de los lactantes, está en el límite inferior normal y si disminuye, puede desarrollarse la anemia, máxime

en presencia de una infección, la cual da lugar a un aumento en los requerimientos de ácido fólico.⁶ Por todo lo cual es necesario insistir sobre el tratamiento profiláctico con ácido fólico, más aún en presencia de infecciones.

La infección aumenta los requerimientos para todas las vitaminas hidrosolubles, incluyendo ácido ascórbico y ácido fólico; a su vez, el déficit de ácido fólico lleva a la neutropenia y reduce la formación de anticuerpos, lo que puede potenciar o dar lugar a la infección.⁶ Concluimos, por lo tanto, que la infección es causa y consecuencia del déficit de fólico, por lo cual es necesario el tratamiento con ácido fólico asociado a la vitamina C, a todo niño portador de infecciones graves o reducida ingestión de alimentos por período de tiempo prolongado.

Torregrosa Cáceres, señalan que la enfermedad diarreaica aguda, las infecciones y el poliparasitismo, sirven como mecanismos precipitantes, de anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico en niños en el borde de un estado de malnutrición.¹²

Nosotros encontramos en este estudio, que el 100% de los casos con enfermedad diarreaica aguda y distintos grados de malnutrición presentaron signos de deficiencia fólica, ya que mostraron valores aumentados de FIGLU urinario, que oscilaron entre 500 y 47.5 ug/ml, cambios megaloblásticos medulares, hemoglobina y conteo de reticulocitos disminuidos; similares hallazgos fueron mostrados en el 90% de los casos con poliparasitismo y malnutrición oscilando el FIGLU en este grupo, entre 40 y 100 ug/ml. Por tanto, concluimos, que en nuestros casos, la enfermedad diarreaica aguda y el parasitismo sirvieron como mecanismo desencadenante de la deficiencia fólica en los niños con distintos grados de malnutrición, y ade-

más, como señalan Mac Iver y cols.,⁵ que el principal factor es un déficit dietético de las sustancias hematopoyéticas esenciales.

Se ha señalado aumento urinario en la excreción de FIGLU, en pacientes con déficit de hierro por Chanarín y cols.; también Vitale y cols., llegaron a postular, que en el déficit de hierro hay un defecto en la enzima formiminotransferasa, la cual transfiere el grupo formimino desde el ácido FIGLU, por lo que los autores concluyen que la deficiencia de hierro puede resultar en un defecto en el metabolismo del ácido fólico.¹⁷ Nosotros, sin embargo, siempre que encontrábamos aumento del FIGLU urinario, con déficit de hierro en el medulograma, éste estaba asociado a un déficit de ácido fólico; a excepción de un caso, en el cual sólo había deficiencia de hierro en su medulograma, pero su FIGLU urinario fue normal.

Hay amplia evidencia del déficit de ácido fólico en los niños con anemia hemolítica crónica.¹¹ Lindenbaum y Klipstein, sugieren que la demanda de una médula hiperactiva, en un paciente con anemia hemolítica crónica, resulta en tal aumento de utilización de ácido fólico, que el almacenamiento de derivados fólicos tisulares pueden estar en depleción crónica y resultar en evidentes cambios megaloblásticos con disminución adicional en el aprovechamiento de ácido fólico.⁵ Luhby y Cooperman, concluyen que un déficit de absorción gastrointestinal puede ser el factor causante en el déficit de ácido fólico, en pacientes con trastornos hemolíticos. Sin embargo, no se precisa si se debe a un déficit de absorción o a un rápido aclaramiento plasmático; esto último es más probable en las anemias hemolíticas.¹¹ En nuestro estudio incluimos 10 niños con anemia hemolítica crónica, encontrándose que 9

(90%) presentaron valores anormales de FIGLU urinario, oscilando entre 62.5 y 400 ug/ml; solamente un caso (10%) mostró FIGLU en orina con valor normal (28.3 ug/ml), pero en este paciente había el antecedente de haber recibido tratamiento con ácido fólico hasta días antes de su ingreso.

En 1950, Haenel informó un caso de microesferocitosis hereditaria con anemia megaloblástica.¹¹ Nuestro estudio incluye una niña con microesferocitosis hereditaria, mostrando FIGLU urinario aumentado (400 ug/ml) y con signos de déficit fólico en el medulograma, presentando eosinofilia notable posiblemente por parasitismo intestinal.

En 1958, Jonsson describió tres casos con anemia a hematíes falciformes, asociado con anemia megaloblástica^{9, 11}. Nosotros incluimos tres niños portadores de anemia a hematíes falciformes con cambios megaloblásticos en el medulograma y con valores anormales de FIGLU urinario entre 81.5 ug/ml y 125 ug; después de tratamiento con ácido fólico a 15 mg/día, durante 15 días aproximadamente, presentaron valores de FIGLU dentro de límites normales o disminuidos en relación a la primera determinación. También informamos un caso con hemoglobinopatía SC en crisis megaloblástica con FIGLU urinario de 250 ug/ml.

Hay informe de que el déficit de ácido fólico, juega un importante papel en la producción de crisis aplásica, aunque no puede afirmarse que sea su etiología. Pierce y Roth describieron dos casos de anemia a hematíes falciformes con déficit de ácido fólico durante la crisis aplásica. Sugieren que el ácido fólico puede representar un factor en el desarrollo y recuperación de la crisis aplásica^{11, 13}.

Por lo que es útil el tratamiento con ácido fólico, ya que de todas formas es

uno de los factores severamente involucrados.¹¹ Nosotros encontramos 4 casos con anemia a hematíes falciformes en crisis aplásica con depresión considerable del sistema eritropoyético, reticulocitopenia y cifras bajas de hemoglobina, que presentaban valores elevados de FIGLU urinario entre 62.5 ug/ml y 125 ug/ml, todos los cuales después del tratamiento con ácido fólico durante 15 días aproximadamente, mostraron valores de FIGLU en la orina, dentro de límites normales o inferiores a los iniciales.

Por tanto, es frecuente la deficiencia de ácido fólico en la anemia hemolítica crónica. En cuanto a las crisis aplásicas, si bien el déficit de fólico no es el principal agente etiológico, al menos representa un papel importante en su producción.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. El objeto de este estudio fue valorar la utilidad de la determinación cuantitativa del ácido formimino-glutámico (FIGLU) en la orina, como índice de deficiencia fólica.
2. Se realiza la determinación cuantitativa del FIGLU urinario en 40 pacientes pediátricos, divididos en 4 grupos de 10 niños cada uno; controles sanos, enfermedad diarreica aguda y malnutrición, poliparasitismo y malnutrición y anemias hemolíticas crónicas.
3. Se hace una correlación entre los valores cuantitativos del FIGLU urinario con los hallazgos del medulograma, valores de hemoglobina y el conteo de reticulocitos.
4. El 70% de los casos, mostró valores aumentados del FIGLU urinario, coincidiendo con déficit fólico en el medulograma, valores bajos

de hemoglobina y del conteo de reticulocitos; el 30% restante mostró valores normales de FIGLU urinario, estando comprendido en este grupo el de controles sanos, una anemia a hematíes falciformes que ya había recibido tratamiento con ácido fólico y un caso que sólo presentó déficit de hierro.

5. El 100% de los casos que mostraron médula normoblástica, presentaron valores normales de FIGLU urinario, oscilando entre 0 y 28.3 ug/ml.
6. Siempre que encontramos aumento urinario del FIGLU, coincidía con signos de deficiencia fólica en el medulograma.
7. La infección es causa y consecuencia del déficit fólico; por lo cual es recomendable el tratamiento con ácido fólico, a todo niño portador de infecciones graves o reducida ingestión de alimentos por período de tiempo prolongado.
8. La infección aumenta los requerimientos para todas las vitaminas hidrosolubles, incluyendo ácido ascórbico y ácido fólico; por tanto, la vitamina C debe asociarse al ácido fólico en todo niño portador de infecciones graves.
9. La enfermedad diarreica aguda y el poliparasitismo, sirven como mecanismo desencadenante de la deficiencia fólica en los niños con distintos grados de malnutrición.
 - a) El 100% de los casos con enfermedad diarreica aguda y distintos grados de malnutrición, presentaron valores aumentados de FIGLU urinario, oscilando entre 500 y 47.5 ug/ml, cambios megaloblásticos medulares, he-

moglobina y conteo de reticulocitos disminuidos.

- b) El 90% de los casos con poliparasitismo y malnutrición, mostraron valores aumentados de FIGLU urinario, oscilando entre 40 y 100 ug/ml, cambios megaloblásticos medulares, hemoglobina y conteo de reticulocitos disminuidos.
10. Siempre que encontramos aumento del FIGLU urinario, con déficit de hierro en el medulograma, éste iba asociado a una deficiencia fólica.
 11. Los niños portadores de anemia hemolítica crónica muestran evidencias de déficit fólico. El 90% de los niños con anemia hemolítica crónica, presentaron valores anormales de FIGLU urinario oscilando entre 62.5 y 400 ug/ml; sólo uno (10% mostró FIGLU en orina dentro de límites normales (28.3) ug/ml), pero este paciente había recibido tratamiento con ácido fólico previamente.
 12. El déficit de ácido fólico no es el principal agente etiológico de las crisis aplásticas en la anemia hemolítica crónica, pero al menos representa un papel importante en su producción; reportamos 4 casos con anemias a hematíes falciformes en crisis aplástica, con depresión considerable del sistema eritropoyético, reticulocitopenia y cifras bajas de hemoglobina, con valores elevados de FIGLU urinario entre 62.5 y 125 ug/ml.
 13. Siempre que se determinó el FIGLU urinario, después del tratamiento con ácido fólico a 15 mg/día, durante 15 días aproximadamente, se encontraron valores dentro de límites normales o disminu-

dos en relación a los mostrados inicialmente.

SUMMARY AND CONCLUSION

1. The object of this study was to evaluate the utility of the quantitative determination of the formiminoglutamic acid in urine (FIGLU) as an index of folic acid deficiency.
2. The quantitative determination of the FIGLU in 40 pediatric patients divided in four groups of ten children each is made: healthy controls, acute diarrheal disease and malnutrition, polyparasitism and malnutrition and chronic hemolytic anemias.
3. A correlation among the quantitative values of the urinary FIGLU with the findings of the medulogram, hemoglobin values and reticulocyte count is made.
4. Seventy percent of the cases showed increased values of urinary FIGLU, concurrent with folic deficiency in the medulogram, low hemoglobin values and reticulocyte counts; the other 30 per cent showed normal values of urinary FIGLU, being included in this group the healthy controls, one case of sickle-cell anemia which had already received a treatment with folic acid and one case which presented only iron deficiency.
5. All the cases which showed normoblastic medula, presented normal URINARY FIGLU values, ranging from 0 to 28.3 ug/ml.
6. Wherever we found urinary increase of the FIGLU, these coincided with folic deficiency signs in the medulogram.

7. Infection is cause and consequence of the folic deficiency, and so it is recommended the treatment with folic acid to all children bearers of severe infections of reduced ingestion of food during a long period.
8. The infection increases the requirements for all hydrosoluble vitamins, including the ascorbic acid and the folic acid; consequently, vitamin C should be associated to the folic acid in all children bearers of serious infections.
9. The acute diarrheal disease and the polyparasitism serve as a triggering mechanism of the folic deficiency in children with different degrees of malnutrition.
 - a) 100% of cases with acute diarrheal disease and different degrees of malnutrition presented increased values of the urinary FIGLU, ranging between 500 and 47.5 ug/ml, medular megaloblastic changes, and lower hemoglobin and reticulocyte counts.
 - b) 90% of cases with polyparasitism and malnutrition showed increased values of urinary FIGLU, ranging from 40 to 100 ug/ml, medular magaloblastic changes and reduced hemoglobin and reticulocyte counts.
10. Whenever we found an increase of the urinary FIGLU, with iron deficiency in the medulogram, this was associated with a folic deficiency.
11. Children bearers of chronic hemolytic anemia showed evidence of folic deficiency. 90 per cent of children with chronic hemolytic anemia showed abnormal values of urinary FIGLU ranging from 62.5 to 400 ug/ml; only one case (10%) showed urinary FIGLU within normal limits (28.3 ug/ml) but this patient had received a previous folic acid treatment.
12. Folic acid deficiency is not the principal etiologic agent of the aplastic crisis in the chronic hemolytic anemia, but at least plays an important role in its production; we report 4 cases with sickle cell anemia plastic crisis, with marked depression of the erithroietic system, reticulocitopenia and low figures of hemoglobin, with high values of urinary FIGLU between 62.5 and 125 ug/ml.
13. Whenever the urinary FILLU was determined, after the folic treatment (15 mg/day), during about 15 days, values within normal limits or lower than those showed initially were found.

RESUME ET CONCLUSIONS

1. L'objet de cette étude fut évaluer l'utilité de la détermination quantitative de l'acide formiminoglutamique (FIGLU) urinaire, comme indice du déficit folique.
2. On réalise la détermination quantitative du FIGLU urinaire chez 40 patients pédiatriques divisés dans 4 groupes de 10 enfants chaque un: contrôles sains, maladie diarrhéique aigüe et malnutrition, polyparasitisme et malnutrition et anémies hémolytiques chroniques.
3. On fait une corrélation parmi les valeurs quantitatives du FIGLU urinaire avec les trouvailles du medulogramme, valeurs d'hémoglobine et comptage des reticulocytes.

4. 70% des cas montraient des valeurs augmentées du FIGLU urinaire, coïncidant avec le déficit folique dans le medullogramme, des valeurs basses d'hémoglobine et du comptage de reticulocytes; le 30% restant montraient des valeurs normales du FIGLU urinaire, étant compris dans ce group les contrôles sains, une anémie de cellules falciformes qui avait reçu déjà un traitement avec acide folique et un cas qui presentait seulement déficit de fer.
5. 100% des cas montraient médulle hormoblastique, presentaient des valeurs normales de FIGLU urinaire, oscillant entre 0 et 28.3 ug/ml.
6. Toujours que nous trouvons une augmentation urinaire du FIGLU, elle coïncidait avec signed l'insuffisance folique dans le medullogramme.
7. L'infection est cause et conséquence du déficit folique; pour ça il est recomandable le traitement avec acide folique, a tout enfant porteur d'infections sévères ou une réduction de l'ingestion des aliments pour une période de temps prolongée.
8. L'infection augmente les necessités pour toutes les vitamines hydrosolubles, y compris l'acide ascorbique et l'acide folique; pourtant, la vitamine C doit être associée a l'acide folique chez tous les enfants porteurs de maladies graves.
9. La maladie diarrhéique aiguë et le polyparasitisme servent comme mécanisme dechainneur de l'insuffisance folique, chez les enfants avec divers degrés de malnutrition.
 - a) 100% des cas avec maladie diarrhéique aiguë et divers degrés de malnutrition, presentaient des valeurs augmentées de FIGLU urinaire, oscillant entre 500 et 45.5 ug/l., des échanges mégaloblastiques medullaires et diminution de l'hémoglobine et du comptage des reticulocytes.
 - b) 90% des cas avec polyparasitisme et malnutrition montraient des valeurs aumentées de FIGLU urinaire, oscillant entre 40 et 100 ug/ml., des échanges mégaloblastiques medullaires et diminution de l'hémoglobine et du comptage de reticulocytes.
10. Toujours que nous trouvons une augmentation du FIGLU urinaire, avec déficit de fer, dans le medullogramme, il était associé a une insuffisance folique.
11. Les enfants porteurs de l'anémie hémolytique chronique montrent evidence de déficit folique. 90% des enfants avec anémie hémolytique chronique, presentaient des valeurs anormales de FIGLU urinaire oscillant entre 62.5 et 400 ug/ml; seulement 1 cas (10%) montraient FIGLU urinaire dans des limites normaux (28.3 ug/ml.) mais ce patient avait reçu traitement avec acide folique préalablement.
12. Le déficit d'acide folique n'est pas le principale agent etiologique des crises aplastiques dans l'anémie hémolytique chronique, mais au moins il represent un rôle important dans sa production; nous reportons 4 cas avec anémie à cellules falciformes en crise aplastique, avec depression remarquable du système erithropoïetique, reticulocitopenie et des chiffres basses d'hémoglobine, avec valeurs elevées

de FIGLU urinaire entre 62.5 et 125 ug/ml.

13. Toujours qu'on déterminait le FIGLU urinaire, après le traitement avec acide folique à 15 mg/

jour pendant presque 15 jours, on a trouvé des valeurs dans des limites normales ou diminuées en relation avec les valeurs montrées initialement.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Gray, O. P., y Blance Butler, E.: Megaloblastic Anaemia in Premature Infants: Arch. Dis. Childh.; 40: 53, 1965.
- 2.—Hoffbrand, A. V.; Neale, G.; Hines, J. D.; Mollin, D. L.: The Excretion of Formiminoglutamic Acid and Urocanic Acid After Partial Gastrectomy: Lancet; 1: 1231, 1966.
- 3.—Jonsson, V.; Stuart Roath, O., and Kirkpatrick, Ch. I. F.: Nutritional Megaloblastic Anemia Associated with Sick cell States: Blood; 14: 535, 1959.
- 4.—Kohn, J.: Quantitative estimation of Formiminoglutamic Acid in Urine. (Technical Methods): J. Clin. Path.; 17: 466, 1964.
- 5.—Lindenbaum, J. and Klipstein, F. A.: Folic Acid Deficiency in Sick cell-Anemia: New Eng. J. Med.; 269: 875, 1963.
- 6.—Luhby, A. L.: Megaloblastic Anemia in Infancy. Clinical Considerations and Analysis: J. Ped.; 54: 617, 1959.
- 7.—Luhby, A. L.; Cooperman, J. M.; Mc Iver, J. E., and Montgomery R. D.: Folic Acid and Cyanocobalamina (Vit. B12), Metabolism in Kwashiorkor: Am. J. Dis. Child.; 100: 122, 1960.
- 8.—Mc Iver, J. E., and Back, E. H.: Megaloblastic Anemia of Infancy in Jamaica: Arch. Dis. Child.; 35: 134, 1960.
- 9.—Mac Iver, J. E.: Megaloblastic Anemias: Ped. Clin. N. A.; 9: 726, 1962.
- 10.—Satoskar, R. R.; Kulkarni, B. S.; Mehja, B.M.; Sanzgiri, R. R., and Bamji, M. S.: Serum Vitamin B12 and Folic Acid (PGA) Levels in Hypoproteinaemia and Marasmus in Indian Children: Arch. Dis. Child.; 37: 9, 1962.
- 11.—Shojania, A. M., and Cross, S.: Hemolytic Anemias and Folic Acid Deficiency in Children: Dis. Child.; 108: 53, 1964.
- 12.—Shojania, A. M., and Cross, S.: Deficiencia de Acido Fólico y Prematuridad: Act. Ped.; 26: 580, 1964.
- 13.—Smith, C. H.: Blood Diseases of Infancy and Childhood; II Ed., págs. 226-242; 547-575; The C. V. Mosby Company, U.S.A., 1966.
- 14.—Strelling, M. K.; Blackledge, G. D.; Goodall, H. B., and Walker, C.H.M.: Megaloblastic Anaemia and Whole-Blood Folate Levels in Premature Infants: Lancet; 1: 898, 1966.
- 15.—Torregosa, M. V. Vda. de., and Gaceres de Costas, M.: Megaloblastic Anemia of Infancy: Clin. Ped., 3: 348, 1964.
- 16.—Vanier, T. M., and Tyas, J. F.: Folic Acid Status in Normal Infants During the First Year of Life: Arch. Dis. Childh.; 41: 658, 1966.
- 17.—Vitale, J.J.; Streiff, R. R., and Hellersstein, E. E.: Folate Metabolism and Iron Deficiency: Lancet; 2: 393, 1965.
- 18.—Woodruff, A. W.: Anemia in the Tropics: Pract.; 193: 138, 1964.
- 19.—Zalusky, R.; Herbert, V., and Castle, W. B.: Cyanocobalim The rapy Effect in Folic Acid Deficiency: Arch. Int. Med.; 109: 545, 1962.