

ESTUDIOS PRELIMINARES DEL TRATAMIENTO DE LAS ANEMIAS FERROPRIVAS EN LOS ANQUILOSTOMOSOS CON LA ASOCIACION DE HIERROCOBALTO (*)

Miguel Layrisse

Asesor en Hematología de la Cátedra de Clínica Médica
y Profesor asociado de la Cátedra de Anatomía Patológica

INTRODUCCION

Desde los trabajos de Rangel (1) en 1903, quien llamó la atención por primera vez en Venezuela de la anemia intensa de los enfermos con anquilostomosis provenientes de las haciendas vecinas a Caracas y curación de la mayoría de ellos con la simple extirpación de los parásitos, son relativamente pocos los médicos en nuestra patria que se han ocupado del problema; figuran entre ellos: R. Alfonso Blanco (2), en 1931, señala los intensos trastornos cardíacos en los anquilostomosos; A. Gabaldón, en 1936 (6), refiérese a la acción benefactora del hierro en los anquilostomosos; Briceño Irigorry enfoca el problema de las anemias anquilostomósicas; R. Jaffé (3), en 1943, enfoca el problema de las miocarditis en los anquilostomosos; Gil Yépez (4), Bernardo Gómez, Domínici y H. Benaím Pinto (5) hacen sendos trabajos, siempre enfocando el problema cardiovascular.

La literatura sobre este problema es relativamente pobre en nuestro país; sin embargo, es, con toda seguridad, uno de nuestros principales males nacionales, ya que ataca una de las partes más débiles de nuestra economía: la agricultura. Nuestros escasos agricultores se ven diezmados por la anemia, que algunas veces llega a ser fatal, y en el caso de curarse representa para ellos muchos años, por lo menos más de cinco, en los cuales su

(*) Este trabajo fué verificado en el Hospital Vargas en el Departamento de Hematología de la Cátedra de Clínica Médica, dirigida por el Dr. J. M. Ruiz Rodríguez, y el Servicio de Anatomía Patológica, dirigido por el Dr. José A. D'Daly y R. Jaffé. Un caso fué estudiado en el Servicio de Hematología del Hospital "Carlos J. Bello". Fué presentado en la Primera Convención Anual de la Asociación Venezolana para el Avance de la Ciencia.

Recibido el 1 de junio de 1951.

actividad se ve reducida a la mitad o tercera parte, con detrimento en la misma proporción de la capacidad de producción de su fundo. En algunos casos estos enfermos abandonan sus siembras, van a la ciudad, donde, en parte por negligencia de ellos, en parte por no tener un tratamiento bien encaminado, andan de sitio en sitio, pierden tiempo, la enfermedad se intensifica, el ánimo y el optimismo se pierden y no en raras ocasiones de trabajadores honrados y preocupados se transforman en vagos y mendigos. En el Hospital Vargas, campo principal de nuestras observaciones, es frecuente ver enfermos de este tipo que llegan en estado completo de miseria fisiológica: casi no pueden tenerse en pie, disnea intensa, enflaquecidos, glóbulos rojos por debajo de un millón y, como si fuera poco, la hemoglobina está más baja comparativamente; valores de 1,5 y 2 gramos de hemoglobina por 100 son vistos frecuentemente. Cuando vemos esos casos, siempre nos hacemos las mismas preguntas: ¿cómo es posible que hayan llegado a ese grado de miseria humana enfermos que tienen una enfermedad de fácil curación?

El estudio a fondo del síndrome anémico de los anquilostomos no ha sido estudiado con bastante exactitud entre los autores venezolanos que se han ocupado del particular; la mayoría de ellos lo mencionan catalogándolo entre las anemias microcíticas hipocrómicas, pero no se detienen en muchas consideraciones al respecto y, sobre todo, el estado comparativo de la médula ósea vs. sangre periférica falta en muchos.

Basados en nuestras propias experiencias, resultantes del estudio de anquilostomos en el Hospital Vargas por espacio de tres años, podemos considerar que esos enfermos llegan al Hospital en varias condiciones clínico-hematológicas:

- 1) Anemias ferroprivas puras, sin otra enfermedad sobreañadida y pudiendo presentar:
 - a) gran hiperplasia medular,
 - b) hipoplasia medular.
- 2) Anemias ferroprivas asociadas con otros procesos patológicos; infecciones (genitales, dentales, amigdalares, vesiculares, etc.), cirrosis, bilharziosis, miocarditis, otras parasitosis, etc. Estos, a su vez, pueden presentar:
 - a) hiperplasia medular,
 - b) hipoplasia medular.

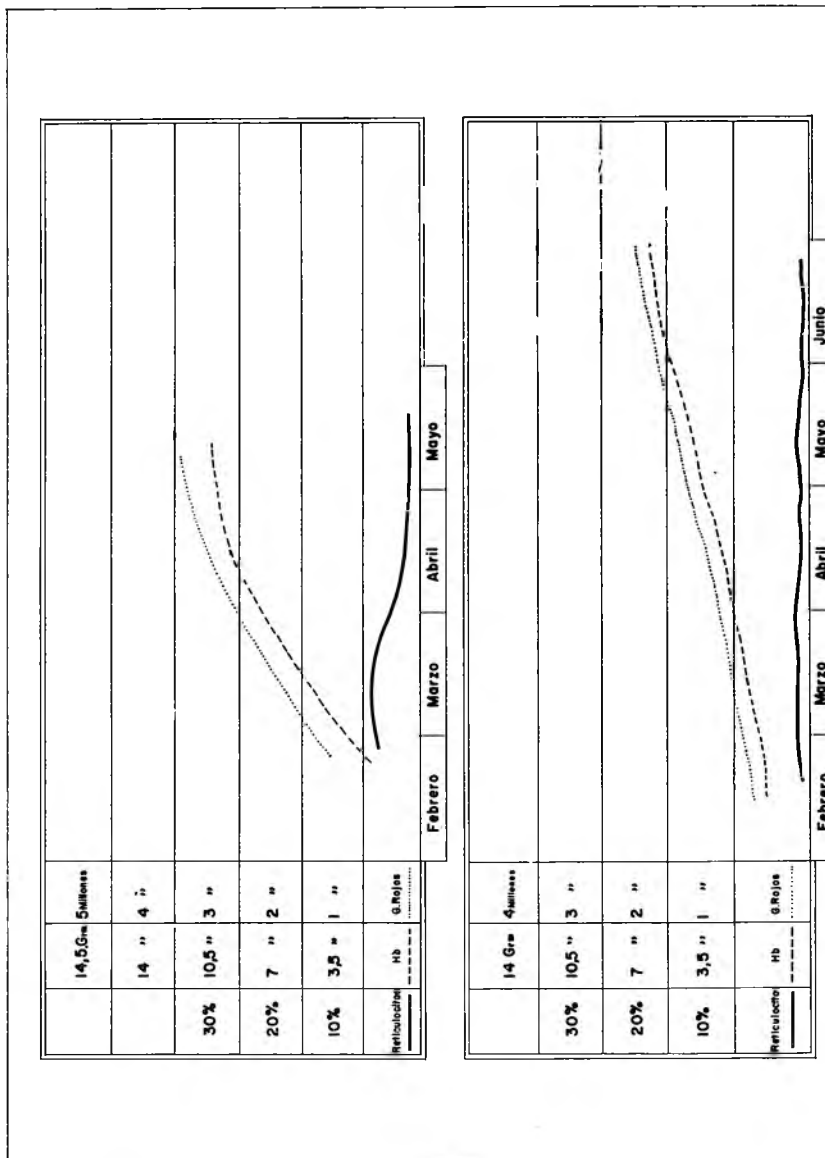
En cuanto a la sangre periférica, la casi totalidad de ellos presentan una imagen sanguínea bastante similar; los glóbulos rojos están considerablemente disminuídos en número, por regla general por debajo de dos millones; son intensamente hipocrómicos y microcíticos; la macrocitosis es más bien rara. Anisocitosis y poiquilocitosis no son acentuadas; hay poca manifestación regenerativa: los reticulocitos varían de 0 a 3%, los eritroblastos y células con punteado basófilo no aparecen en unos y en otros son muy escasos.

La figura N^o 1 muestra de una manera general la forma como evolucionan nuestros enfermos con anemias ferroprivas tratados con hierro. El cuadro de la parte superior representa un caso con hiperplasia medular y sin ninguna otra enfermedad que complique el cuadro. Aquí se puede apreciar que estos enfermos necesitan tres y hasta cuatro meses para que los glóbulos rojos y la hemoglobina lleguen a sus límites normales; la curva reticulocitaria muestra poca reacción al efecto terapéutico; no se observa descarga reticulocitaria ni aun en el comienzo del tratamiento. El cuadro inferior muestra cómo se comporta este tipo de enfermos en el caso de presentar hipoplasia medular; éste es el grupo de enfermos al cual estamos dedicando más atención; en la anamnesis de ellos podemos comprobar siempre que la anemia los ha acompañado desde hace muchos años, que han sido tratados por los médicos de los pueblos o ciudades vecinas a sus fundos con la terapéutica clásica sin obtenerse resultados satisfactorios; durante la estadía en el Hospital reciben dieta balanceada, ferroterapia intensa y prolongada, algunas veces transfusiones, motivado a la anemia grave, y ,a pesar de ello, su recuperación es muy lenta, pasan por lo menos cinco o seis meses para que sus glóbulos rojos alcancen cifras por encima de tres millones; algunos casos llegan en tal grado de anemia y desequilibrio orgánico general, que mueren a los pocos días de haber llegado, a pesar de los recursos terapéuticos utilizados.

Tomando en cuenta la lentitud de la mejoría de los enfermos con hipoplasia medular y la falta poco evidente de reacción reticulocitaria en los pacientes con hiperplasia medular, indicando en cierta forma retardo o pereza para formar en gran escala los elementos eritrocitarios, he tenido la idea de usar las sales de cobalto en combinación con el hierro en esos casos, basándome en las experiencias recientes de varios hematólogos, entre ellos el Dr. Ludwig Weisbecker (7), de la Universidad de

Freiburg, Alemania, quien ha usado el cobalto en algunos casos de infecciones crónicas con anemias hipocrómicas, con resultados algunas veces satisfactorio.

Fig. Nº 1



MATERIAL

Casos con hipoplasia medular

El material representa cuatro casos de anemias graves hipocrómicas, ferroprivas, con intensa infestación anquilostomósica, hipoplasia medular y ausencia de siderocitos tanto en la sangre periférica como en la médula. Dos casos tienen anemia pura, sin otra enfermedad sobregregada, y los otros dos presentan anemia asociada, uno a diabetes y el otro a aortitis sífilítica, con aneurisma de la aorta, metro-anexitis y caries dentales.

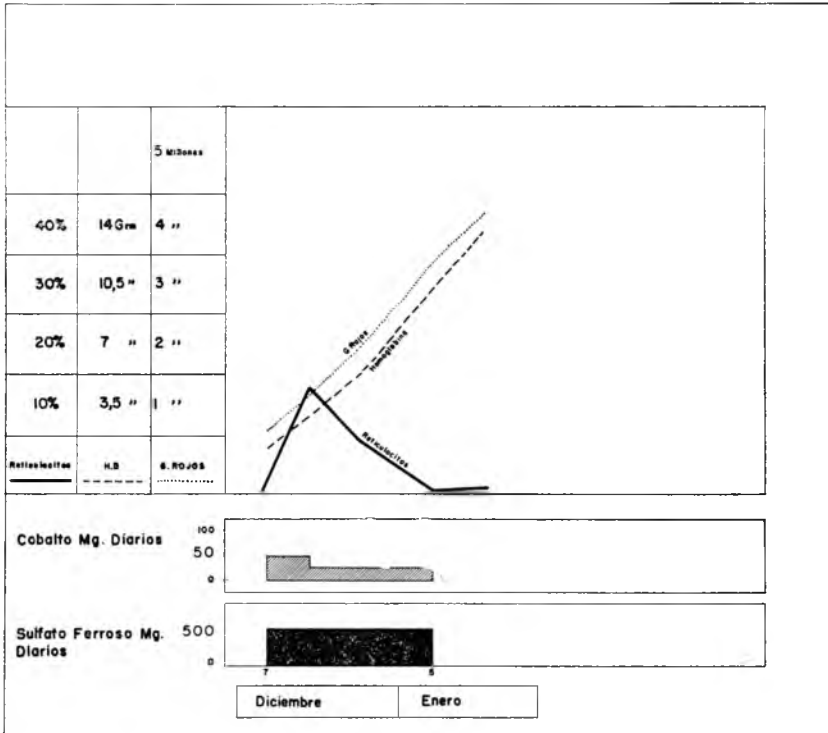
Respecto al factor nutricional, estos enfermos tenían antes de llegar al hospital dieta rica en hidratos de carbono, consumo regular de proteínas: comían carne de buey o pescado dos o tres veces a la semana, huevos en la misma proporción y plátanos; de una manera general, no eran adictos a comer legumbres verdes: tomate, lechuga, espinaca, berro, etc. Respecto al diagnóstico de hipoplasia medular, siempre se efectuaron punciones de médula esternal y en los casos de duda se practicaron hasta dos punciones y solamente se concluyó en hipoplasia medular cuando el aspecto de la extensión medular no daba lugar a dudas de ser confundido con simple dilución.

La dosis de cobalto y hierro variaron de un enfermo a otro, pudiéndose observar claramente en las gráficas que acompañan a cada caso.

Caso Nº 1.—Se trata de un muchacho de 13 años de edad, de raza negra, que ingresó por: intensa palidez, disnea de decúbito, febrícula, diarrea poco acentuada y mareos; el examen físico mostró eretismo cardíaco, soplosistólico en todos los focos, intensa palidez y ligera hepatosplenomegalia. Los exámenes complementarios mostraron: numerosos huevos de *Necator* en las heces; el recuento de los glóbulos rojos dió: 1.020.000 y 2,6 gramos de hemoglobina; hematocrito de 11%; los leucocitos y las plaquetas fueron normales; los otros exámenes, incluyendo proteinemia, fueron normales. La figura Nº 2 muestra la evolución en el curso del tratamiento de asociación hierro-cobalto. Se comenzó el tratamiento con 600 miligramos de sulfato ferroso y 60 miligramos de nitrato de cobalto diarios y por vía oral; este último medicamento fué reducido a 30 miligramos diarios, debido a la favorable respuesta reticulocitaria. Como podemos apreciar claramente, el paciente necesitó menos de un mes para que sus glóbulos ascendieran de 1 millón a 4½ millones y la hemoglobina de 2,6 gramos a 14,4 gramos. Al paciente le fué practicada cura parasiticida cuando los glóbulos rojos llegaron a sus límites nor-

males; por último el enfermo fué dejado en observación por 15 días sin ningún tratamiento y, sin embargo, las cifras de glóbulos rojos y hemoglobina se mantuvieron en el mismo nivel. Las figuras 3, 4, 5 y 6 dan idea clara de las transformaciones sufridas en sangre periférica y médula.

Fig. Nº 2



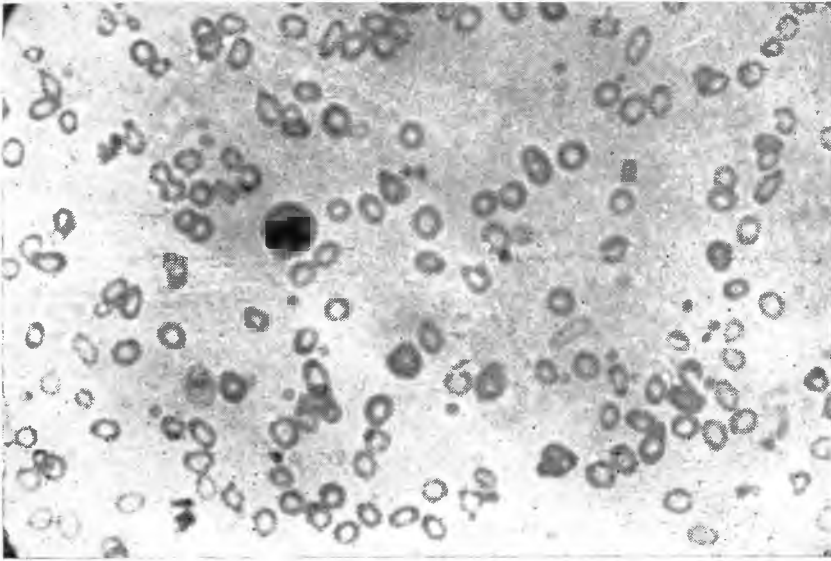


Fig. 3. Caso AB.—Sangre periférica antes del tratamiento.

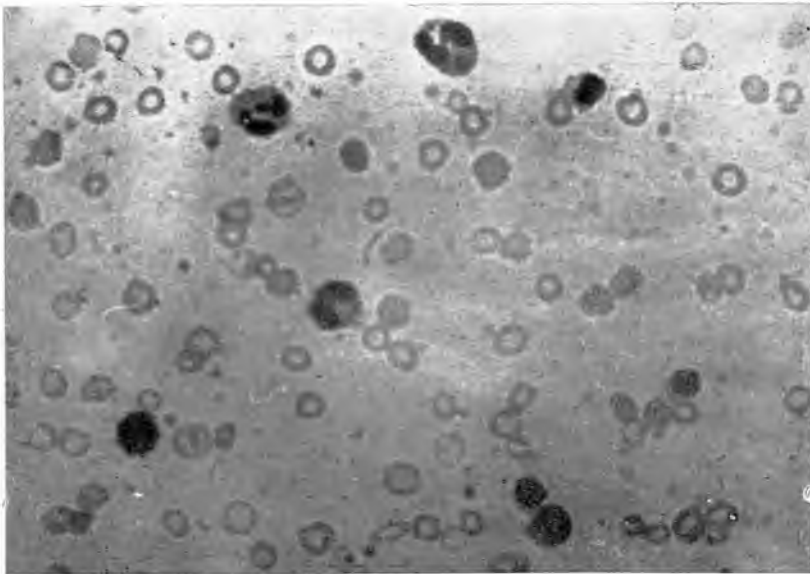


Fig. 4. Caso AB.—Médula ósea antes del tratamiento.

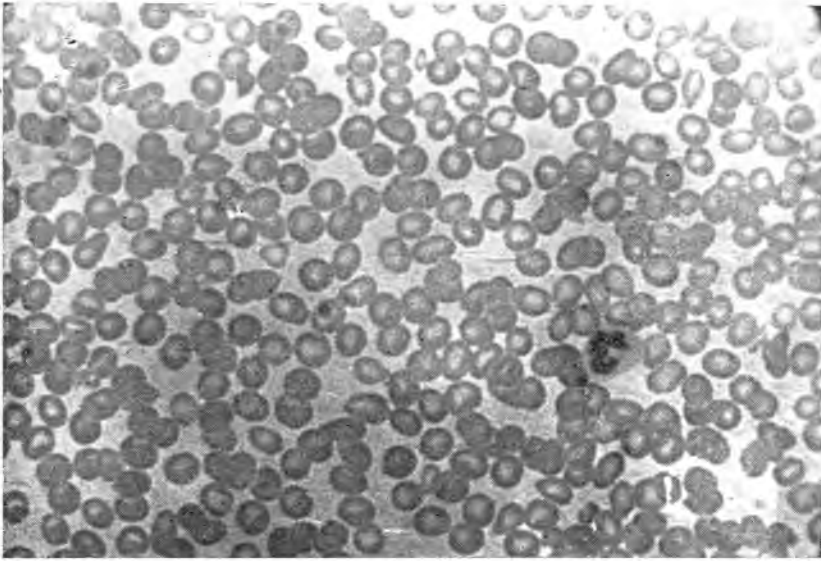


Fig. 5. Caso AB.—Sangre periférica después del tratamiento.

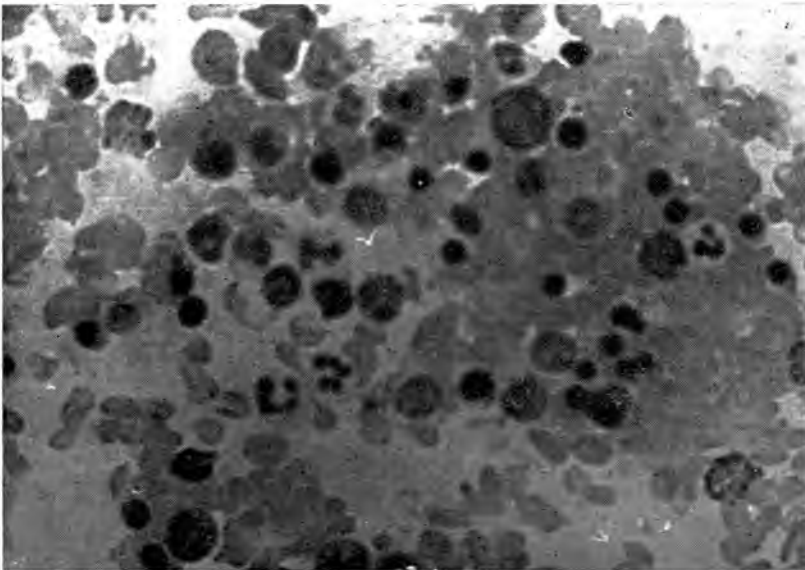


Fig. 6. Caso AB.—Médula ósea después del tratamiento.

Caso Nº 2.—R. M., de 9 años de edad, raza blanca, ingresó por presentar: anemia intensa, cansancio al menor esfuerzo, solamente soportaba la posición semi-sentada; el examen físico nos mostró: edema de los miembros inferiores, eretismo cardíaco, soplo sistólico en todos los focos y ligera hepato-esplenomegalia; es importante anotar que desde que fué destetado su comida ha consistido casi exclusivamente de pescado salado y plátano. El paciente comenzó su tratamiento teniendo solamente 1.200.000 glóbulos rojos y 1,72 gramos de hemoglobina; con el tratamiento se obtuvo magnífica respuesta reticulocitaria y en tres semanas la cifra de glóbulos rojos ascendió a 3.000.000; en ese momento, por exigencia de los familiares, fué dado de alta y, como era de suponer en este tipo de enfermos, el tratamiento no fué llevado a cabalidad, sufriendo recaída que fué rápidamente controlada al volver al hospital.

Caso Nº 3.—V. M., de 26 años de edad, raza blanca. Ingresó por presentar: palidez intensa desde hace por lo menos dos años, cansancio al caminar, palpitaciones, edemas de los miembros inferiores y gran estado de enflaquecimiento. El examen físico demostró palidez de las mucosas y piel, edema de mediana intensidad en los miembros inferiores, soplo sistólico y diastólico en todos los focos e hígado ligeramente palpable. Los exámenes complementarios mostraron además que la intensa anemia de 800.000 glóbulos rojos y 2 gramos de hemoglobina, intensa glicosuria e hiperglicemia de 3,4 gramos por litro. Como el cobalto inhibe un poco la acción de la insulina, el enfermo recibió cobalto en los primeros días de tratamiento hasta obtener respuesta favorable; luego fué suspendido, continuándose el tratamiento solamente con sulfato ferroso, recobrándose totalmente de su anemia en el lapso de dos meses y medio. La diabetes fué estudiada y controlada por el servicio de endocrinología desde los primeros días de su llegada, saliendo del h6spital en buenas condiciones.

Caso Nº 4.—N. M., de 50 años de edad, raza negra. Esta enferma presenta casi un tratado de patología; además de su anemia intensa de 1 millón con 2 gramos de hemoglobina, presenta aortitis sifilítica con insuficiencia aórtica y dos aneurismas en la porción torácica de la rama descendente de la aorta, metroanexitis de mediana intensidad e infección dentaria muy intensa. Por la acción de la asociación cobalto-hierro se ha podido mejorar su anemia, alcanzando en el lapso de dos meses la cifra de 3.400.000; sin embargo, la enferma permanece todavía en el hospital en espera de la resolución de los otros problemas patológicos.

Casos de hiperplasia medular

Cuatro casos con hiperplasia medular fueron tratados en la misma forma, es decir, cobalto-hierro, obteniendo curaciones en un plazo no mayor de un mes. Entre ellos merece hacer mención un paciente, C. V., de 24 años de edad, que llegó al Hospital con 2.000.000 de glóbulos rojos y 3 gramos de hemoglobina; edemas de los miembros inferiores; disnea; palpitaciones; la auscultación cardíaca dió soplo sistólico en todos los focos y eretismo;

electro-cardiograma sin grandes modificaciones. Solamente fueron necesarias tres semanas para que sus glóbulos rojos se hicieran normales y todos los trastornos cardíacos desaparecieron.

CONDUCTA TERAPEUTICA

Como tratamiento se usó de una manera standard sulfato ferroso en dosis de 500 a 600 mgs. diarios. Aunque en todos los casos estudiados se encontró acidez clorhídrica normal, utilizamos siempre la forma de sal ferrosa para descartar toda posibilidad de trastornos en estos enfermos en la absorción del medicamento.

En lo relacionado al cobalto, las dosis variaron un poco, sobre todo en los primeros enfermos tratados, debido a la escasa literatura que disponemos de su uso en el hombre.

Después de nuestros primeros ensayos pudimos observar que una dosis de 2 mgs. por kilogramo de peso diarios y por vía oral eran suficientes para obtener una respuesta rápida, y así utilizamos el nitrato de cobalto en solución acuosa por vía oral y en dosis de 2 mgs. por kilogramo de peso, hasta obtener respuesta reticulocitaria, resultado que se obtuvo por regla general entre cuatro y siete días después de comenzado el tratamiento; después de ello redujimos la dosis a 1 mg. por kilo de peso, comprobando que los glóbulos rojos y la hemoglobina continuaban su ascenso rápido hasta llegar a cifras normales.

La dosis utilizada en nuestros enfermos fueron en línea generales variables entre 70 y 150 mgs. diarios; dosis muy altas si se comparan con la cantidad de sustancia usada por Weisbecker (6 y 7 mgs.) y por Boef (6-15 mgs.), utilizando la vía intramuscular.

Estudios recientes han demostrado que las sales de cobalto, al igual de las sales de hierro, tienen pobre absorción intestinal; así, en el estudio del cobalto radioactivo (Gremberg (15), Sheline (17), Gomar (16) y colaboradores) pudieron demostrar que por lo menos el 80% de las sales de cobalto ingeridas eran eliminadas por las heces; por otra parte, Berk, Buchenal y Cristle (14) trataron un grupo de pacientes con 300 mgs. de cobalto diario, sin aparecer ninguna manifestación tóxica.

Como se puede apreciar, la dosis utilizada de cobalto **per os** en nuestros enfermos no puede considerarse excesiva tomando en

cuenta que solamente el 20% aproximadamente del medicamento es absorbido y que otros autores han usado doble cantidad, sin ningún trastorno aparente. Cabe señalar igualmente que todos los pacientes fueron controlados diariamente, sin observarse trastornos básicos: vasodilatación, caída de la presión o lesiones hepáticas. En lo relativo a la cura de parásitos, los medicamentos fueron administrados cuando los glóbulos rojos ascendieron a más de tres millones. La discusión y comentarios sobre el particular figurarán en trabajos posteriores.

COMENTARIOS

Como se ha podido comprobar a través de la casuística, estos ocho casos presentan de una manera clara que las anemias hipocrómicas ferroprivas con hipoplasia medular e hiperplasia en los anquilostomosos se favorecieron en gran escala con la terapéutica cobalto-hierro por vía oral, produciendo rápida hiperplasia de la médula ósea, sobre todo de la serie eritroblástica, permitiendo mejor utilización del hierro y trayendo como consecuencia reducción del período de estadía hospitalaria a la tercera o cuarta parte.

Desde el punto de vista clínico cabe señalar que en dichos enfermos, por lo menos en los tres primeros, los síntomas clínicos fueron mejorando a medida que los glóbulos rojos ascendían y así al final del tratamiento los enfermos presentaban un peso proporcional a la estatura, los síntomas habían desaparecido y el hígado y bazo dejaron de ser palpables.

Tratar de explicar el mecanismo del cobalto en los casos tratados es algo prematuro, debido a lo reciente de nuestras investigaciones, escasamente cuatro meses. Sin embargo, vamos a considerar rápidamente su mecanismo de acción en los órganos hematopoyéticos, así:

El cobalto ha sido demostrado como elemento primordial en la formación de los eritrocitos de las ovejas por Underwood (8), viéndose en el Sur de Australia, donde el suelo es pobre en cobalto, las anemias desarrollan tipos que solamente son mejorados con el uso de pequeñas dosis del mineral. Después del descubrimiento de la B₁₂, formando parte de la fracción antianémica del hígado, parece que es necesario para el organismo humano, aunque en cantidades muy pequeñas. El cobalto, como excitador de la médula ósea, ha sido estudiado por Kleinberg (9),

Davis (10), Polowsky (11), etc., quienes han producido policitemias temporales en las ratas, conejos, patos, etc., tratados con cobalto, invocándose en su mecanismo la propiedad que tiene la droga de unirse a los radicales sulfidrilos de las diastasas de las células sanguíneas, produciendo una falta de oxigenación que determinaría una hiperplasia compensadora en la médula, tal cual como la eritremia que se presenta en ciertas enfermedades cardíacas o en las grandes alturas. Quizás este último mecanismo de hiperplasia medular podría ser una de las formas como actúa el cobalto en nuestros casos estudiados.

El mineral ha sido poco usado en el hombre, habiendo sido considerado como de gran toxicidad, y es solamente después del descubrimiento de la vitamina B₁₂ cuando los investigadores se han ocupado de estudiar su acción en las diferentes clases de anemias, y así, en estos dos últimos años, han aparecido varias publicaciones sobre el uso de la droga en las investigaciones clínicas, figurando entre ellas los trabajos de Weisbecker sobre las anemias hipocrómicas, Robinson (13) y colaboradores en el tratamiento de las anemias por cobalto en los enfermos que sufren infecciones crónicas, Berk, Burchenal y Castle (14) en el efecto eritropoyético del cobalto en los pacientes con o sin anemia. El cobalto es actualmente de interés palpitante entre los hematólogos y bioquímicos y abre numerosos horizontes en la hematología.

Si se revisa el programa de las conferencias de la Sociedad para el Avance de la Ciencia se podrá comprobar que figuran tres trabajos sobre cobalto, usando los autores caminos diferentes en sus investigaciones.

Para terminar hemos de agregar que todavía nos falta en esta materia una serie de estudios sobre el particular que vamos a sintetizar aquí:

- 1) Estudio de mayor casuística tanto de la forma con hiper e hipoplasia medular.
- 2) Estudio más a fondo del metabolismo del hierro en estos pacientes, determinando hierro serico y protoporfirina.
- 3) Estudiar hasta donde se pueda el papel que desempeña el anquilostomo en la anemia.
- 4) Estudio más detallado de la alimentación.

RESUMEN

Ocho casos de anquilostomosis con intensa anemia ferropriva (cuatro con hipoplasia medular y cuatro con hiperplasia medular) fueron tratados por la asociación cobalto-hierro por vía oral. En todos los casos se obtuvo desaparición de la anemia y de los síntomas clínicos en un periodo tres o cuatro veces menor que en los casos del mismo tipo y con la misma intensidad tratados solamente con hierro.

SUMMARY

8 cases of Ancylostomiasis with severe hypochromic ferroprive anemia (4 with hypoplastic bone marrow and 4 with hyperplastic bone marrow) were treated by cobalt-iron per os. In all cases the anemia and symptoms were relieved in a period 3 or 4 times shorter than in other cases of the same type who were treated by iron alone.

ZUSAMMENFASSUNG

Acht Fälle von Anquilostomiasis mit starker hypochromer ferropriver Anämie —davon 4 mit Knochenmarkhyperplasie und 4 mit Knochenmarkhypoplasie— wurden mit Eisen und Cobalt oral behandelt. In allen Fällen wurden die anämischen Symptome 3 bis 4 mal schneller geheilt als bei einer Behandlung mit Eisen allein.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Rangel, Rafael.—Etiología de ciertas anemias graves en Venezuela. Comunicación al Colegio Médica. C. M. C. 18: 137-140, 1903.
- (2) Alfonso, Blanco.—Breve compendio de Patología Tropical. C. M. C. 38, 18: 272-275, 1931.
- (3) Jaffé, R.—Consideraciones sobre patogenia de las miocarditis. Rev. S. A. S. 8, 1, 85-93, 1943.
- (4) Gil Yépez, C., y Gómez Bernardo.—Algunas reflexiones sobre la etiología de las miocarditis nostra. Rev. Pol. Caracas 14, 81: 128-132, 1945.
- (5) Benaím Pinto, H.—Aspectos cardiovasculares de las anquilostomiasis, con especial referencia al problema de la miocarditis crónica. Trabajo presentado a la XII Conferencia Sanitaria Americana.
- (6) Gabaldón, A.—Anquilostomiasis y su anemia. G. M. C. 15, 17, 237-245, 1933.
- (7) Weisbecker, Ludwig.—Cobalt als spurenelement und pharmakon. Libro publicado en 1950.

- (8) Underwood, E. J.—Cobalt content of iron and its posible relation to treatment of anemia. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 36: 296-299, 1937.
- (9) Kleingberg, A. S., and al.—Cobalt; effect on erythropoiesis in rabbiits. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 42: 119-120, 1939.
- (10) Davis, J. E.—Polycythemia produced by cobalt in duck; hematology study. *J. Lab. and Clin. Med.* 30: 327-336, 1945.
- (11) Polonovski, A. S.—Hemopoietic action of cobalt in course of experimental anemia in youn rats. *Compt. Rend. Soc. de Biol.* 130: 1.558-1.590, 1939.
- (12) Guzmán Barrón, Alberto.—Cuarto Congreso Sudamericano de Química, pág. 213.
- (13) Robinson, J. C., James, G. W., and Kark, R. M.—The effect of oral therapy with cobaltous chloride on the blood of patients suffering chronic suppurative infection. *New England J. Med.* 240: 749, 1949.
- (14) Berk, Buchernal, J. H., and Castle, W. B.—Erythropoietic effect of cobalt in patients with or without anemia. *New England J. Med.* 240: 754, 1949.
- (15) Greenberg, D. M. copp. D. H. and Culbertson E. M.—Studies in mineral metabolin with aid of artifitial radioactive isotopes; distribution and excretion particulary by way of bile, of bile cobalt and manganese. *J. Biol. Chem.* 147: 749-756 (Mach) 1943.
- (16) Comar, C. L., and Davis, G. K.—Cobalt metabolism studies. Excretion and tissue distribution of radioactive cobalt administered to catle. *Arch. Biochem.* 12: 257-266. Feb. 1947.
- (17) Sheline, G. E.; Chiakoff, I. L., and Montgomery, M. L.—The elimination of administered cobalt in pancreatic juice and pile of the dog, as measured with its radioactive isotopes. *Am. S. Phisiol.* 145: 285-290 (Jan.) 1946).