

# NUTRICION Y ESPRUE

A. VILLAMIL, J. CAMPOS

## INTRODUCCION

La palabra "esprue" se empleó desde hace muchos años para describir una enfermedad crónica de etiología desconocida la cual se manifestaba clínicamente por diarrea y desnutrición y se acompañaba de absorción defectuosa de nutrientes. Fue descrita inicialmente por el danés V. Ketelaer en 1669 (1) y luego por Hillary en Barbados en 1759 (2).

Posteriores investigadores publicaron cuadros clínicos similares en Asia, Cuba y Puerto Rico (3 - 5), todos ellos en áreas tropicales. Simultáneamente, se describió una entidad parecida en áreas no tropicales, que hizo diferenciar la enfermedad en dos formas: El "esprue tropical" y el "esprue no tropical".

---

Este trabajo se realizó en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá, bajo el patrocinio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional y el Instituto Colombiano de Bienestar Familiar.

Dr. Alfonso Villamil Bernal: Profesor Titular de Medicina Interna, Universidad Nacional, Jefe de la Sección de Estudios Clínicos, Subdirector de Nutrición, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Hospital San Juan de Dios de Bogotá; y Dr. Jaime Campos Garrido: Profesor Asociado de Medicina Interna y Gastroenterología, Universidad Nacional.

Solicitud de separatas al Dr. Villamil.

El primero se observaba en el trópico y se caracterizaba por un cuadro carencial severo asociado con anemia megaloblástica, que aparecía en epidemias en las áreas endémicas (6) y afectaba a extranjeros visitantes de áreas tropicales, quienes se mejoraban al regresar a su país de origen (7 - 9). Con el uso del extracto hepático primero (10) y del ácido fólico después, se observó que mejoraba dramáticamente (11 - 14). Posteriormente se demostró que la administración de tetraciclina (15) y de sulfas de pobre absorción (16), producía remisión del cuadro clínico.

El "esprue no tropical", un cuadro similar de áreas no tropicales, era sin embargo más frecuente en niños que en adultos, siendo la desnutrición clínica menos avanzada y la anemia megaloblástica excepcional (17). El danés Dicke demostró que al suprimir el gluten de la dieta (trigo, cebada y centeno), se producía notoria mejoría del cuadro clínico (18, 19).

Hoy sabemos que estas entidades son completamente diferentes. El "esprue tropical" se asocia a desnutrición severa y es producido probablemente por la colonización de flora coliforme en el intestino proximal (20, 21). El "esprue no tropical", en cambio, denominado también "mala absorción primaria", "enfermedad celíaca" y "enteropatía por gluten", es causado por la inges-

ción de un agente agresor (gliadina) en individuos susceptibles, lo cual desencadena un proceso inmunológico en la mucosa intestinal en donde origina atrofia severa y mala absorción (22 - 24).

Varios investigadores han propuesto que la deficiencia proteica de por sí, debida a dieta inadecuada, puede producir anomalías intestinales en los individuos que viven en el trópico (20). La deficiencia proteica en animales de experimentación se ha asociado también a cambios morfológicos de la mucosa intestinal y mala absorción (25 - 27). Así mismo, se han descrito en niños con kwashiorkor en el trópico, cambios en la mucosa intestinal los cuales regresan a la normalidad después de la repleción proteica prolongada (28).

Tandon y colaboradores, en Nueva Delhi (29), investigaron 14 adultos con hipoalbuminemia y edema cuya ingesta proteica diaria era en promedio de 51 g. Diez de ellos tenían diarrea, todos eran anémicos (8 con megaloblastosis), 12 presentaban excreción baja de la d-xilosa, 4 tenían esteatorrea y en 10 de los 11 examinados había cambios morfológicos de la mucosa intestinal. En 26 controles, que pertenecían al mismo nivel socio-económico, no se detectaron anomalías intestinales. Los 14 pacientes estudiados recibieron 100 g. diarios de ingesta proteica durante su hospitalización y con ello desaparecieron la diarrea, el edema y la astenia después de 6 semanas de observación. Después de 12 semanas la d-xilosa se normalizó en 8, la esteatorrea desapareció en todos y la morfología intestinal mejoró en 10, con normalización en 6 de ellos.

Mayoral y colaboradores en Cali (30) y nosotros mismos en Bogotá (31), reportamos hallazgos similares en adultos desnutridos hace pocos años. Hemos hallado posteriormente sin embargo, niños severamente desnutridos sin alteración significativa en la función y morfología intestinales (32).

Es evidente que la desnutrición de por sí produce variaciones bioquímicas y hematológicas similares a las descritas en el esprue tropical, tales como descenso de las pruebas bioquímicas de valoración nutricional, anemia carencial, excreción baja de d-xilosa y esteatorrea. En otras palabras, la desnutrición primaria (por ingesta

deficiente) y la desnutrición secundaria (en este caso el esprue tropical) presentan un cuadro clínico y bioquímico muy similar. Si es cierto que la desnutrición origina atrofia intestinal y mala absorción, sería difícil en muchos casos en nuestro medio, diferenciar si un campesino desnutrido padece de esprue tropical o de desnutrición primaria.

Con el propósito de indagar sobre este problema hemos escogido en el presente estudio un grupo de adultos severamente desnutridos en quienes se cuantificó la desnutrición y en los cuales se verificaron pruebas de absorción intestinal y estudio de la morfología de la mucosa intestinal. Los que presentaron atrofia de la mucosa y alteración de las pruebas de absorción fueron estudiados en 5 esquemas diferentes de terapia, con el objeto de analizar longitudinalmente el efecto que sobre dichas pruebas, incluida la morfología intestinal, pudieran ejercer la ingestión de una dieta balanceada, bien como único tratamiento o adicionada de otros factores como el ácido fólico, la vitamina B12, la tetraciclina y la combinación de ellos.

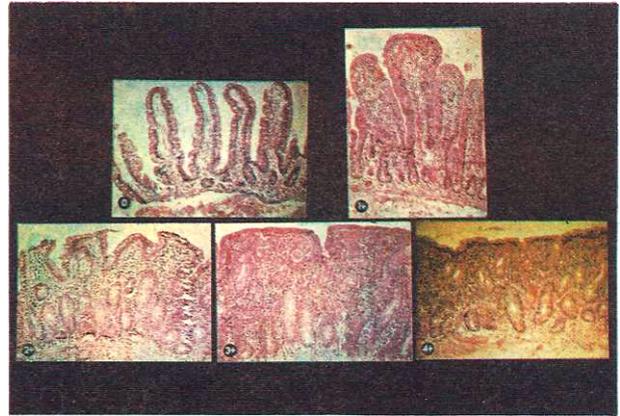
## MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron 16 adultos, 10 hombres y 6 mujeres, de extracción socioeconómica baja, provenientes de area rural, con historia alimentaria notoriamente deficiente, con diarrea y marcado déficit en el peso, con edema y alteraciones tróficas en piel y faneras y con disminución del panículo adiposo.

Todos fueron sometidos a los siguientes procedimientos: 1. Examen clínico completo. 2. Historia alimentaria practicada por una nutricionista. 3. Valoración morfológica de sangre periférica y de médula ósea. 4. Determinación de hemoglobina por el método de cianometahemoglobina. 5. Microhematocrito. 6. Recuento de glóbulos blancos. 7. Sideremia. 8. Medición de la capacidad total de captación de hierro. 9. Examen parcial de orina. 10. Investigación de parásitos y sangre oculta en materia fecal. 11. Glicemia. 12. Colesterolemia. 13. Carotinemia. 14. Albuminemia por electroforesis. 15. Nitrógeno ureico en sangre. 16. Rx. de tórax

Desde el punto de vista de exploración gastrointestinal se practicaron los siguientes procedimientos: 1. Rx. de vías digestivas altas y de intestino delgado. 2. Gastroacidograma siguiendo la misma técnica descrita por Kay pero con estímulo máximo con betazole (33). 3. Prueba de absorción de la d-xilosa midiendo la excreción urinaria de 5h. después de la ingesta de 5 g. (34). 4. Balance de absorción de grasas, midiendo su excreción fecal durante 3 días (van de Kamer) (35). 5. La prueba de Schilling que mide la absorción de la vitamina B12 (36), fue practicada en forma discriminada de acuerdo con criterios que se explicarán más adelante. 6. Biopsia peroral de la mucosa yeyunal con la cápsula de Crosby-Kugler (37), valorando los hallazgos morfológicos según la clasificación de Schenk y Klipstein (38), que sigue los siguientes criterios: a) Grado 0 ó normal cuando las vellosidades intestinales tienen un epitelio columnar, son digitiformes, esbeltas, festoneadas en los bordes y su altura en relación con el área de las criptas (área glandular) es de 3 ó 4 a 1, sin infiltrado inflamatorio en la lámina propia ni engrosamiento de la membrana basal, b) Grado 1+ cuando las vellosidades están ligeramente acortadas y ensanchadas, la relación vellosidades-criptas es de 2 a 1, el epitelio es columnar o cuboide y hay discreto infiltrado en la lámina propia con moderado engrosamiento de la membrana basal c) Grado 2+ cuando la relación vellosidades-criptas es de 1 a 1 debido a acortamiento de las primeras a expensas del engrosamiento del área glandular, el epitelio es cuboide o estratificado con disminución de su altura y aumento en su celularidad, hay infiltrado inflamatorio de la lámina propia y la membrana basal está engrosada d) Grado 3+ cuando existe predominio en el espesor del área glandular a expensas de las vellosidades, el epitelio está estratificado y presenta notorio infiltrado de la lámina propia con mayor engrosamiento de la membrana basal e) Grado 4+ cuando las vellosidades han desaparecido, observándose únicamente el área glandular notoriamente engrosada e infiltrada por células inflamatorias (Figura 1).

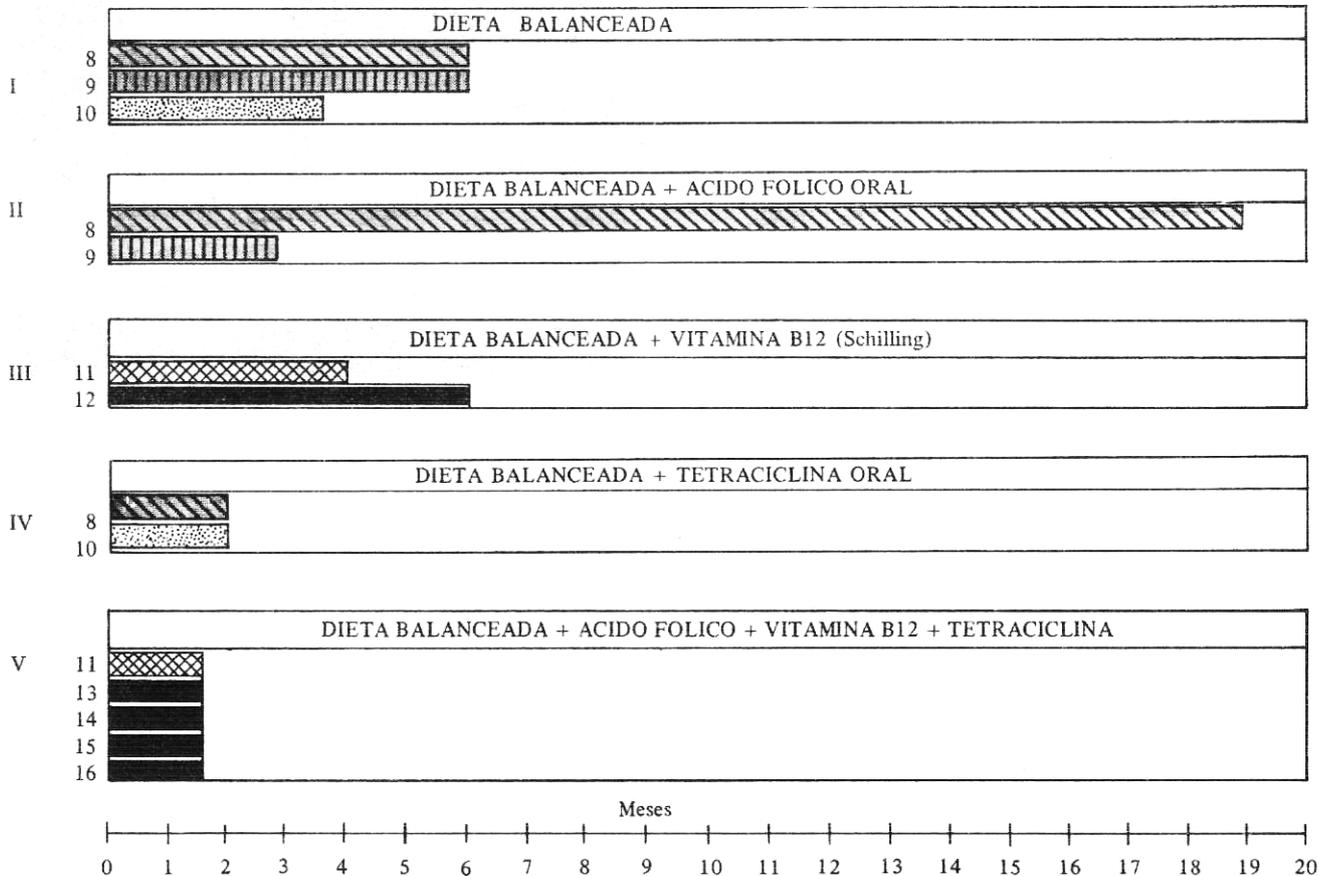
Los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo con los hallazgos morfológicos de la mucosa intestinal: Un grupo (A) de 7 pacientes con morfología intestinal normal o muy discreta-



**Figura 1** - Clasificación morfológica de la mucosa intestinal: Grado 0 = normal; grado 1+ = cambios inespecíficos; grado 2+ = atrofia moderada; grado 3+ = atrofia severa; grado 4+ = atrofia completa.

mente alterada (hasta 1+ de la clasificación de Schenk y Klipstein) y otro grupo (B) de 9 pacientes con evidente atrofia intestinal (grado 2+ o más de la misma clasificación) y pruebas de absorción alteradas. Los primeros fueron tratados de su desnutrición, parasitismo y anemia en forma convencional y los segundos, además de la feroterapia y vermífugos, fueron estudiados longitudinalmente en forma seriada, utilizando 5 esquemas diferentes de terapia (Tabla 1) con el objeto de evaluar aisladamente el papel de la dieta balanceada, del ácido fólico oral, de la vitamina B12 parenteral, de la tetraciclina oral y de la combinación de estas terapias sobre la evolución clínica y sobre las pruebas y morfología intestinales. En los 4 primeros esquemas se incluyeron aquellos pacientes sin anemia megaloblástica y tuvieron como terapia fundamental la administración prolongada de una dieta balanceada que contenía 3.000 calorías diarias provenientes en un 12% de proteínas, un 65% de carbohidratos y un 23% de lípidos, a la cual se fueron adicionando en los diferentes esquemas los otros factores mencionados (ácido fólico oral, vitamina B12 y tetraciclina) de acuerdo con la respuesta obtenida. Los pacientes que tenían anemia megaloblástica se estudiaron en el esquema V, recibiendo simultáneamente dieta balanceada, ácido fólico, vitamina B12 y tetraciclina desde el comienzo, pues por una parte su anorexia impedía la observación prolongada con la administración

Tabla 1 - Esquemas de tratamiento de los pacientes con atrofia significativa de mucosa intestinal.



*El paciente 8 se estudió sucesivamente en los esquemas I, II, y IV. El paciente 9 se incluyó sucesivamente en los esquemas I y II. El paciente 10 en los esquemas I y IV. El paciente 11 en los esquemas III y V. Los pacientes 12, 13, 14, 15 y 16 fueron estudiados únicamente en un sólo esquema.*

única dg dieta balanceada y por otra parte, deseábamos observar el efecto de este tratamiento combinado.

En el esquema I se estudiaron 3 pacientes hospitalizados y recibieron como terapia únicamente la dieta balanceada mencionada atrás. Dos fueron observados durante 6 meses y el otro durante 4 meses. Cada 2 meses se les practicaron pruebas de absorción y biopsias intestinales.

En el esquema II se estudiaron posteriormente los 2 pacientes que se habían observado durante 6 meses en el esquema anterior y recibieron adicionalmente 7.5 mg diarios de ácido fólico oral. Un paciente se observó hospitalizado con la misma dieta balanceada durante 3 meses y el otro fue controlado ambulatoriamente du-

rante 19 meses, ingiriendo su dieta hogareña. Se les practicaron también pruebas de absorción y biopsias intestinales cada 3 meses.

En el esquema III se estudiaron 2 pacientes hospitalizados a quienes se les administró la misma dieta balanceada adicionada de vitamina B12 en forma periódica, al serles practicadas pruebas de Schilling seriadas (4 al primero y 5 al segundo). Uno fue observado durante 4 meses y el otro durante 6 meses con valoración seriada de las pruebas de absorción y la morfología intestinal. Ninguno de ellos se había estudiado en otro esquema.

En el esquema IV se estudiaron 2 pacientes hospitalizados durante 2 meses, el primero había sido tratado en los esquemas I y II (hospitalizado en el uno y ambulatorio en el otro) y el segundo

Tabla 2 - *Ingesta calórica y protéica, antes del ingreso al hospital.*

Paciente No.	Ingesta Calórica en 24 h.	Ingesta Protéica g./24 h.
GRUPO A		
1	695	16.5
2	808	12.3
3	2591	36.1
4	790	13.3
5	715	14.0
6	1127	17.5
7	1756	19.6
$\bar{X}$	1211	18.5
GRUPO B		
8	2128	68.5
9	976	29.0
10	962	27.2
11	1018	13.0
12	1311	39.0
13	617	20.5
14	413	4.5
15	1455	30.0
16	1519	52.5
$\bar{X}$	1222	31.5

en el esquema I únicamente. Recibieron la dieta balanceada, adicionada de 250 mg. de tetraciclina oral cada 6 horas y fueron evaluados en su función y morfología intestinales al final de la observación.

En el esquema V se evaluaron 5 pacientes con anemia megaloblástica durante 6 semanas, lapso en el cual recibieron además de la dieta los esquemas anteriores, 7.5 mg. diarios de ácido fólico oral, 100 ug diarios de vitamina B12 parenteral y 250 mg. de tetraciclina oral cada 6 horas. Fueron valorados nuevamente en su función y morfología intestinales al final de la observación. Uno de estos pacientes había sido estudiado en el esquema III dos años atrás y será objeto de una discusión especial.

## RESULTADOS

Los 7 pacientes del grupo A fueron 4 hombres y 3 mujeres cuyas edades oscilaron entre 17 y 55 años. Su historia alimentaria por recordatorio mostró en promedio una ingesta de 1.211 calorías y 18.4 g. de proteínas en 24 horas (Tabla 2). El peso fue bajo en todos con excepción del paciente No. 5 (Tabla 3) y todos tenían diarrea. Los parámetros bioquímicos de valoración nutricional (albuminemia, carotinemias y colesterolemia) estuvieron bajos y la hemoglobina osciló entre 2.5 y 11.8 g/100, siendo los más anémicos aquellos que tenían infestación por uncinaria. Los datos promedio de sideremia, capacidad de captación de hierro y saturación de transferrina fueron 28 ug/100, 302 ug/100 y 13% respectivamente y en la medula ósea no se encon-

Tabla 3 - Datos al primer ingreso

Identificación	Sexo	Edad	Peso Kg.	Talla cm.	Diarrea	Albuminemia g/100	Carotinemía ug/100	Colesterolemia mg/100	Hemoglobina g/100	Sideremia ug/100	C. F. H. ug/100	Saturación Transferrina %	Medula Osca	Parasitismo	HCl: en Jugo Gástrico	Prueba de Schilling %	D-xilosa g/5h.	Grasa Fecal en 3 días g/24 h.	Morfología Biopsia Intestinal
1	M	45	46	164	Si	2.6	22	150	11.2	45	128	35	0	G.	Si	-	2.0	30.0	1 +
2	M	25	48	167	Si	2.8	40	145	11.8	86	330	26	0	H.	Si	-	1.4	2.8	1 +
3	M	55	46	157	Si	3.5	40	72	4.4	14	512	3	0	U,A,G.	Si	-	2.0	4.7	0
4	F	17	26	140	Si	2.0	38	150	9.4	19	100	19	0	U,T,H.	Si	-	1.3	2.7	1 +
5	F	17	57	134	Si	2.9	34	70	2.5	10	340	3	0	U,A,T.	Si	-	2.0	4.3	1 +
6	F	43	50	160	Si	3.5	35	93	6.1	4	408	1	0	U,T.	Si	-	1.6	3.4	1 +
7	M	17	36	149	Si	3.0	30	131	6.0	16	298	5	0	U,T.	Si	-	1.2	9.0	0
$\bar{X}$		31	44	153		2.9	34	116	7.3	28	302	13					1.6	8.1	
Identificación	Sexo	Edad	Peso Kg.	Talla cm.	Diarrea	Albuminemia g/100	Carotinemía ug/100	Colesterolemia mg/100	Hemoglobina g/100	Sideremia ug/100	C. F. H. ug/100	Saturación Transferrina %	Medula Osca	Parasitismo	HCl: en Jugo Gástrico	Prueba de Schilling %	D-xilosa g/5h.	Grasa Fecal en 3 días g/24 h.	Morfología Biopsia Intestinal
8	M	74	40	157	Si	3.2	24	162	13.6	78	223	26	0	-	Si	-	0.8	19.0	2 +
9	M	72	40	148	Si	1.8	5	91	11.6	24	78	31	0	U.	Si	-	0.5	37.0	2 +
10	M	55	42	162	Si	1.3	10	126	12.0	93	152	61	0	-	Si	-	1.6	7.5	3 +
11	F	30	34	155	Si	3.4	8	124	8.6	9	295	3	0	U,T.	Si	2.0	1.1	18.0	3 +
12	F	34	36	152	Si	1.7	19	137	9.4	13	178	7	0	U,T.	Si	1.0	0.7	12.5	2 +
13	F	62	39	146	Si	3.7	4	118	5.0	150	142	100	0	-	Si	1.0	0.2	8.2	3 +
14	M	50	35	154	Si	1.6	47	133	6.1	13	264	5	0	-	Si	2.0	0.3	12.7	3 +
15	M	58	37	162	Si	3.2	30	118	11.6	98	162	60	0	U,T.	Si	3.0	0.8	11.5	3 +
16	M	64	47	153	Si	4.2	7	93	8.0	187	238	78	0	U,T.	Si	1.5	0.5	23.0	3 +
$\bar{X}$		55	38	154		2.6	17	122	9.5	74	192	41					0.7	17.0	

C.F.H.: Capacidad fijación hierro.

G.: Giardia. H.: E. Histolytica.

U.: Uncinaria

A.: Ascaris. T.: Tricocéfalo.

O.: Ausencia hierro. +: Hierro escaso.

Meg.: Megaloblastosis

tró hierro ni cambios megaloblásticos. La prueba de la d-xilosa fue normal en todos y hubo esteatorrea inicial en 2 pacientes. La morfología de la mucosa intestinal fue normal en dos (Grado 0) y hubo cambios inespecíficos en 5 (Grado 1+) (Tabla 3, Figura 2).

Con el tratamiento mencionado atrás se obtuvo al cabo de 4 semanas excelente respuesta clínica, curación de la anemia y desaparición de la esteatorrea hallada en 2 de ellos. Había infestación masiva por Giardia Lamblia en el que presentó la mayor cifra de esteatorrea inicialmente.

Los 9 pacientes del grupo B eran 6 hombres y 3 mujeres cuyas edades oscilaron entre 30 y 74 años. La historia alimentaria mostró en promedio una ingesta de 1.222 calorías y 31.5 g. de proteínas para las 24 horas (Tabla 2). Todos tenían peso bajo y diarrea. Los parámetros bioquímicos de valoración nutricional (albuminemia, carotinemía y colesterolemia) estuvieron bajos, con excepción de los pacientes Nos. 13 y 16 en quienes la albuminemia fue normal. La hemoglobina osciló entre 6.1 g. y 13.6 g/100 y los datos promedio de sideremia, capacidad de captación de hierro y saturación de transferrina fueron 74 ug/100, 192 ug/100 y 41% respectivamente.

**Tabla 4 - Evolución del estado nutricional, pruebas de absorción y morfología de la mucosa intestinal con los cinco esquemas de tratamiento en el grupo B.**

ESQUEMA	Identificación	Peso Kg.	Diarrea	Albuminemia g/100	Carotinemia ug/100	Coesterolemia mg/100	Hemoglobina g/100	Medula Ósea	Prueba de Schilling <sup>o</sup> b	D-xilosa g/24 h.	Grasa Fecal en 3 días g/24 h.	Morfología Biopsia Intestinal	Fecha
I	8	40	Si	3.2	24	162	13.6	Nor.	No	0.8	19.0	2 +	En. 31.72
		45	No	3.2	24	207	14.6		No	0.9	16.0	2 +	Jul. 29.72
	9	40	Si	1.8	5	91	11.6	Nor.	No	0.5	37.0	2 +	Ab. 22.72
		46	No	3.6	10	180	15.2		No	0.6	38.0	2 +	Oct. 27.72
	10	42	Si	1.3	10	126	12.0	Nor.	No	1.6	7.5	3 +	Mar. 26.73
		60	No	3.4	100	155	14.2		No		7.1	3 +	Jul. 26.73
II	8	45	No	3.2	24	207	14.6	Nor.	No	0.9	16.0	2 +	Jul. 29.72
		41.5	No	3.2	55	156	13.2		No	1.1	7.7	2 +	Feb. 19.74
	9	46	No	3.6	10	180	15.2	Nor.	No	0.6	38.0	2 +	Oct. 27.72
		48	No	3.2	14	180	15.0		No	1.0	28.0	2 +	En. 26.73
III	11	34	Si	3.4	8	124	8.6	Nor.	2	1.1	18.0	3 +	Jul. 29.71
		61	No	3.7	70	205	14.0		9.3	2.0	20.0	3 +	Nov. 25.71
	12	36.5	Si	1.7	19	137	9.4	Nor.	1	0.7	12.5	2 +	May. 25.71
		58	No	4.1	60	217	13.0		5	1.4	7.4	2 +	Nov. 5.71
IV	8	41.5	No	3.2	55	156	13.2	Nor.	No	1.1	7.7	2 +	Feb. 19.74
		42.5	No	3.5	41	183	13.4		No	1.3	3.0	1 +	Ab. 23.74
	10	60	No	3.4	100	155	14.2	Nor.	No	1.6	7.1	3 +	Jul. 26.73
		61.5	No	3.7	95	175	15.2		No	1.6	5.0	1 +	Sep. 15.73
V	11	42	Si	2.8	10	105	7.0	Meg.	1	0.8	15.0	3 +	Feb. 7.74
		52	No	3.5	110	180	12.4		1	1.6	3.8	0	Mar. 21.74
	13	39	Si	3.7	4	118	5.0	Meg.	1	0.2	8.2	3 +	Dic. 20.73
		41.5	No	4.0	70	200	11.2		1	1.1	7.0	1 +	Feb. 7.74
	14	35	Si	1.6	47	133	6.1	Meg.	2	0.3	12.7	3 +	Sep. 16.74
		45	No	3.6	106	195	11.2		2	1.0	7.7	2 +	Oct. 29.74
	15	37	Si	3.2	30	118	11.6	Meg.	3	0.8	11.5	3 +	Sep. 12.74
		47	No	4.0	53	183	15.0		3	1.2	2.3	1 +	Oct. 25.74
	16	47	Si	4.2	7	93	8.0	Meg.	1.5	0.5	23.0	3 +	Jul. 3.75
		51	No	4.6	24	142	14.3		1.5	0.6	11.0	2 +	Ag. 24.75

Nor.: Normoblástica. Meg.: Megaloblástica

En la medula ósea no se detectó hierro en 7 y hubo megaloblastosis en 4. El paciente No. 11 que no presentó anemia megaloblástica inicial, la desarrolló dos años más tarde. La d-xilosa fue baja en 8 de los 9 individuos, hubo esteatorrea en todos y la morfología intestinal también mostró

cambios significativos de atrofia en todos (Grado 2+ en tres y Grado 3+ en los otros seis) (Tabla 3).

Con respecto a los 5 esquemas de tratamiento empleados en el grupo B se obtuvieron los siguientes resultados: Los 3 pacientes del

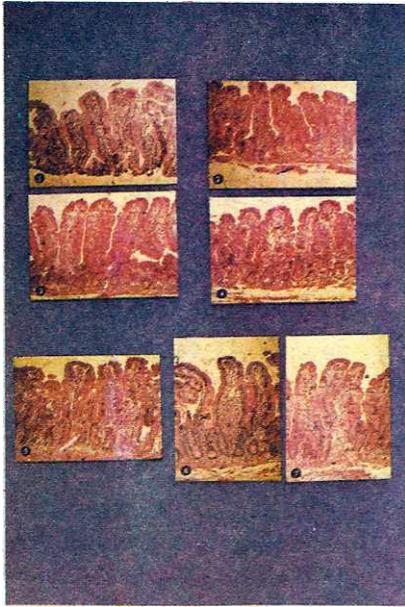


Figura 2 - Biopsias intestinales tomadas al ingreso a los siete pacientes del grupo A. Puede observarse que la morfología de la mucosa es normal en dos de ellos y presenta cambios inespecíficos en los otros cinco.

esquema I (Nos. 8, 9, 10 de la Tabla 1), que eran todos hombres mayores de 55 años mostraron desaparición de la diarrea, mejoría del estado general y aumento de peso. La albuminemia mejoró en quienes estuvo baja, la carotinemia se normalizó en uno, la colesterolemia mejoró en todos y la anemia desapareció también en todos. Desde el punto de vista gastroenterológico sin embargo, tanto la d-xilosa como la esteatorrea y la morfología intestinal permanecieron inmodificadas (Tabla 4).

En el esquema II se estudiaron nuevamente los pacientes Nos. 8 y 9 incluidos en el esquema anterior, cuyas pruebas de absorción y morfología intestinal no mejoraron. En este nuevo esquema el paciente ambulatorio conservó el buen estado general, su carotinemia subió de 24 a 55 ug/100 ml, la prueba de la d-xilosa mejoró de 0.9 a 1.1 g/5h, la esteatorrea bajó notoriamente (de 16 g. a 7.7 g/24h) pero la morfología intestinal permaneció inalterable durante los 19 meses de observación. En el otro paciente (hospitalizado) la carotinemia permaneció baja, la d-xilosa mejoró de 0.6 a 1 g/5h., la esteatorrea disminuyó de 38 g. a 28 g/24h y la morfología intestinal

tampoco varió. En ninguno de estos dos esquemas mencionados se practicó prueba de Schilling, como ya se explicó (Tabla 4).

En el esquema III, en el **cual** se estudiaron 2 mujeres severamente caquéticas (Nos. 11 y 12 de la Tabla 1), se obtuvo en **ambas** aumento de peso, desaparición de la diarrea, mejoría de las determinaciones bioquímicas y curación de la anemia. La d-xilosa se normalizó en las dos, la esteatorrea persistió en la primera y disminuyó en la segunda, la absorción de la vitamina B12 (prueba de Schilling) mejoró paulatinamente en ambas, pero la morfología intestinal no experimentó cambio favorable (Tabla 4, Figura 3). La paciente No. 11 (Tabla 1) después de dos años de permanencia en medio rural, regresó en pésimo estado y su nuevo estudio se describirá más adelante. La otra nunca volvió a control.

Con la terapia del esquema IV, empleada en dos pacientes que no habían respondido a otros esquemas previamente, la prueba de la d-xilosa se normalizó en el que siempre había permanecido alterada, la esteatorrea desapareció en ambos y la morfología intestinal cambió favorablemente a 1+ en ambos (Tabla 4).

Los pacientes del esquema V (Nos. 11, 13, 14, 15 y 16 de la Tabla 1), 3 hombres y 2 mujeres con anemia megaloblástica, mala absor-



Figura 3 - Se aprecia la evolución de la morfología intestinal de la paciente No. 11 del grupo B en sus dos hospitalizaciones. En la parte superior se observa la mucosa intestinal al ingreso (A) y a la salida (D) en la primera hospitalización. En la parte inferior vemos las biopsias del ingreso (A) y salida (D) en la segunda hospitalización. Nótese la normalización de la mucosa en la segunda hospitalización.

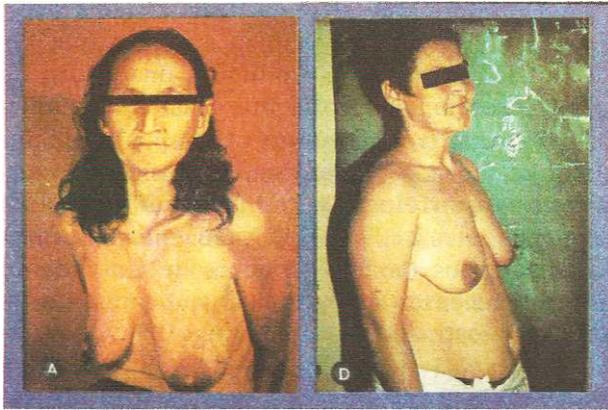


Figura 4- *Aspecto general al ingreso (A) y a la salida (D) en la segunda hospitalización de la paciente No. 11 del grupo B cuando recibió la terapia correspondiente al esquema V.*

ción y atrofia intestinal de 3+, experimentaron todos con el tratamiento combinado, aumento de peso, desaparición de la diarrea, mejoría de las determinaciones bioquímicas y curación de la anemia. Desde el punto de vista gastroenterológico hubo mejoría de la d-xilosa en 4 de ellos, desaparición de la esteatorrea en 3 (con notoria disminución en los otros dos) y mejoría de la morfología intestinal en todos (Tabla 4).

Como se describió antes, la paciente No. 11 que carecía de anemia megaloblástica en su primer ingreso cuando fue incluida en el esquema III (Tablas 3 y 4), regresó después de 2 años y a los 40 días de un parto, nuevamente con desnutrición y mala absorción adicionadas esta vez de anemia megaloblástica. En la segunda hospitalización se incluyó en el esquema V y se obtuvo la normalización de la morfología intestinal. En la Figura 3 se observan las biopsias intestinales del ingreso y salida de las dos hospitalizaciones y en la Figura 4 apreciamos el estado general al ingreso y a la salida en su última hospitalización.

### DISCUSION

La ingesta de los pacientes del grupo A era muy deficiente según los datos obtenidos en la historia alimentaria. Ellos consumían en promedio 1.211 calorías y 18.5 g. de proteínas en las 24 horas, cifras notoriamente inferiores a las descritas en el estudio de desnutridos de Tandon (29). (Tabla 2). El cuadro clínico era también de evidente desnutrición como se puede ver en la

Figura 5 correspondiente al paciente No. 4 de este grupo. Algunos datos bioquímicos de unos pacientes sin embargo, como la albuminemia en los pacientes Nos. 3 y 6 de la Tabla 3, eran "normales", pero su peso era bajo en relación con la talla y otras pruebas de valoración nutricional (carotinemia y colesterolemia) eran también bajas. Esto no debe extrañar pues es bien conocida la existencia de niveles normales de pruebas bioquímicas de valoración nutricional en cuadros de desnutrición tan severos como en el marasmo (39). Se acepta, pues, que cuando se quiere evaluar el estado nutricional individualmente, es indispensable valorar conjuntamente distintos aspectos como la procedencia socio-económica del enfermo, la historia alimentaria, el examen físico y las determinaciones bioquímicas, pues un dato aislado no puede descartar o confirmar la existencia de desnutrición.

Desde el punto de vista hematológico el grupo A presentaba los hallazgos típicos de la deficiencia de hierro, con un grado variable de anemia en relación directa con la infestación por uncinaria. En ninguno se encontró megaloblastosis en la médula ósea.



Figura 5 - *Estado general al ingreso al hospital de la paciente No. 4 del Grupo A. No se encontró en ella mala absorción ni atrofia intestinal.*

La normalidad en las pruebas de absorción y los hallazgos de la mucosa intestinal de este grupo están en contra del concepto de que "la desnutrición es causa de mala absorción". La esteatorrea hallada en uno de ellos la podríamos atribuir a su infestación masiva por *Giardia Lamblia*, pues desapareció prontamente al erradicar el parásito y estaría de acuerdo con quienes incriminan a éste flagelado como agente causal de mala absorción (40).

El grupo B estaba constituido también por pacientes muy desnutridos que además experimentaban mala absorción (Tabla 3). No obstante había 5 pacientes con albuminemia superior a 3 g./100, lo cual corrobora la afirmación anterior de que un solo parámetro, en forma aislada, no descarta ni confirma la presencia de desnutrición.

Todas las pruebas de absorción del grupo B con excepción de una cifra normal de d-xilosa en el paciente No. 10 (quien presentaba por lo demás moderada esteatorrea y alteración de 3+ en la mucosa intestinal) demostraron mala absorción intestinal asociada a desnutrición. Se podría pensar entonces que la malnutrición hubiera tenido que ver algo en la etiopatogenia de la mala absorción, pero los hallazgos del grupo A discutidos antes, quienes no mostraron mala absorción a pesar de que también eran desnutridos, hablan en contra de esa posibilidad.

Todos los pacientes del grupo B mostraron atrofia severa de la mucosa intestinal, pero ninguno llegó al grado 4+, hallazgo que según Klipstein es más común en la enteropatía por gluten y excepcional en el esprue tropical (41).

Las cifras de carotinemias más bajas en el grupo B que en el A son explicables por la mala absorción sobreagregada en el primero. Los hallazgos hematológicos del grupo B difieren de los del A por la presencia de magaloblastosis y porque su deficiencia de hierro estaba oculta (si nos atenemos a las cifras de sideremia, capacidad de captación de hierro y saturación de transferrina) y fue detectada por la carencia de depósitos en la medula ósea de 7 de ellos. Esto es explicable porque la desnutrición severa disminuye la transferrinemia absoluta y por lo tanto aumenta la saturación de la misma (39). Había sin embargo depósitos de hierro en la medula ósea de 2 de los pacientes con anemia megaloblástica.

Decíamos que algunos autores y una experiencia previa nuestra, habían sugerido que "la desnutrición primaria produciría un cuadro de mala absorción y atrofia intestinal muy similar al del esprue tropical y que el suministro de una dieta balanceada por un tiempo prolongado mejoraría la morfología y la función intestinal en esos pacientes" (29 - 31). Analicemos entonces los resultados de los esquemas de tratamiento en los pacientes del grupo B que presentaron atrofia intestinal.

La experiencia obtenida en el esquema I demostró que el consumo de una dieta balanceada por sí sola es incapaz de mejorar las pruebas de absorción y la morfología intestinal en largo tiempo. Sin embargo hubo mejoría clínica y bioquímica (Tabla 4) que podría atribuirse a la sustracción de los pacientes de su medio rural.

Era importante comparar el esquema I (sin vitamina B12) con el esquema III pues se ha sugerido que la prueba de Schilling, que es de importancia capital en el diagnóstico del esprue tropical, podría tener un efecto terapéutico sobre la función y morfología intestinales al administrar la vitamina B12 requerida en dicha prueba (42).

Los pacientes del esquema III experimentaron mejoría en algunas pruebas de absorción, pero la morfología intestinal permaneció inalterable en ambos, después de meses de observación. Esto sugiere que la prueba de Schilling practicada en pacientes con esprue no modifica la morfología intestinal significativamente.

Como los pacientes en el esquema I no mejoraron su función intestinal se estudiaron nuevamente dos de ellos (el 8 y el 9) en el esquema II con la adición de ácido fólico. Después de una terapia ambulatoria de 19 meses en el paciente No. 8 y hospitalaria de 3 meses en el paciente No. 9, se obtuvo discreta mejoría en las pruebas de absorción en ambos, pero la morfología intestinal permaneció inmodificada, concordando en parte con lo informado por Sheehy y colaboradores, quienes afirman que la administración de ácido fólico en casos de esprue debe prolongarse por períodos superiores a un año si se quiere obtener mejoría en las pruebas de absorción y en la morfología intestinal (43).

Nuestros pacientes sin embargo, no mejoraron la morfología intestinal, durante el período que fueron observados.

En el esquema IV, valoramos por tercera vez al paciente No. 8 y por segunda al paciente No. 10 adicionándoles ahora tetraciclina oral durante dos meses. Con esta terapia se normalizaron las pruebas de absorción, incluyendo la morfología intestinal que por primera vez cambió favorablemente a 1+. Esto concuerda con lo descrito por Goarbach (44), Klipstein (45) y Sheehy (46) quienes sostienen que la administración de tetraciclina acelera la recuperación funcional y morfológica del intestino.

El paciente No. 8 (Tabla 4) que fue incluido en los esquemas I, II y IV y el paciente No. 9 (Tabla 4) estudiado en los esquemas I y II demostraron que la atrofia intestinal no mejora con tratamiento dietético prolongado incluyendo la adición de ácido fólico. La terapia con tetraciclina en cambio, acelera la recuperación de la mucosa. El paciente No. 10 (Tabla 4) corrobora este concepto pues en el esquema I no mejoró su morfología intestinal en cuatro meses de observación, en cambio ello se obtuvo en el esquema IV cuando se le administró el mencionado antibiótico.

La sola administración de tetraciclina en pacientes con esprue y anemia megaloblástica produce respuesta hematológica sin la adición de factores de maduración, pero en nuestra experiencia (31) la mejoría de la morfología intestinal es demorada, a pesar de la buena respuesta clínica y hematológica. Por esta razón, en el esquema V combinamos la administración de factores de maduración con tetraciclina para investigar si la mucosa intestinal se recuperaba más rápidamente, como en efecto se logró. La tetraciclina sola, neutralizaría la colonización bacteriana del intestino proximal y a la larga podría mejorar la asimilación de nutrientes (entre los cuales estarían incluidos los folatos y la vitamina B12), pero si estos factores de maduración se administran simultáneamente con el antibiótico, se espera que la mejoría se acelere pues estas vitaminas son necesarias en la maduración de células con gran recambio, como ocurre en la mucosa intestinal.

Con este esquema se obtuvo en todos los pacientes excelente respuesta clínica, bioquímica y hematológica, con notoria mejoría en las pruebas de absorción y una rápida recuperación de la morfología intestinal en seis semanas, como se puede observar en la Figura 3, correspondiente a la paciente No. 11.

Esto sugiere que la combinación terapéutica empleada en el esquema V sería la ideal para tratar los pacientes con esprue tropical y anemia megaloblástica y refuerza los conceptos que han expresado otros autores ya mencionados (44-46), sobre el papel fundamental de la flora intestinal en la etiopatogenia de la mala absorción en los trópicos (20, 21, 47).

Hemos mencionado muchas veces que la paciente No. 11, fue estudiada inicialmente en el esquema III (dieta y prueba de Schilling) en 1971 cuando se encontraba severamente desnutrida y presentaba pruebas alteradas de absorción y atrofia intestinal pero sin anemia megaloblástica (Tabla 4). Escapó entonces a nuestro control y regresó dos años después (post-partum) con un nuevo cuadro severísimo de desnutrición (Figura 4) con pruebas alteradas de absorción, con atrofia intestinal de 3+, pero esta vez con anemia megaloblástica. Fue tratada entonces en el esquema V (dieta balanceada, vitamina B12, ácido fólico y tetraciclina) durante 6 semanas, tiempo en el cual mejoró clínica, hematológica y bioquímicamente, con normalización de las pruebas de absorción, incluyendo la absorción de grasas y la morfología intestinal (Tabla 4, Figura 3). Esto no lo había logrado en 4 meses de su hospitalización previa.

Cabe pensar que los pacientes del grupo B que carecían de anemia megaloblástica (estudiados en los esquemas I, II, III y IV) no fuesen casos de esprue tropical sino de "desnutrición crónica" y que los del esquema V, que tenían megaloblastosis, si fueran casos de "esprue". En otras palabras, que la presencia de anemia megaloblástica sería el sello del esprue tropical, como había sido sugerido antes (48).

La paciente No. 11, desvirtúa ese concepto pues en su primera admisión carecía de anemia, megaloblástica y en su reingreso sí la presentó. Es decir que probablemente desde un comienzo era un caso de esprue tropical pero sin anemia

megaloblástica y que la desarrolló posteriormente a raíz de un parto, sugiriendo que la presencia de este tipo de anemia no es esencial para el diagnóstico de esprue tropical. Da la impresión además de que el embarazo fue un factor desencadenante del último episodio de esprue, lo cual concuerda con el concepto de Whitfield en Singapur que sugiere la existencia de complicaciones mutuas entre el embarazo y el esprue (49). La anemia megaloblástica representaría pues la fase tardía o terminal de la historia natural del esprue tropical.

Los pacientes del grupo A por ser más jóvenes que los del grupo B, podrían ser el subsuelo del esprue, en caso de que la colonización bacteriana del intestino delgado altere la morfología intestinal con el correr de los años, concepto que concuerda con quienes afirman que la colonización crónica del intestino proximal por flora coliforme es la responsable de la aparición del esprue en individuos susceptibles en el trópico (21).

Todos los pacientes del estudio eran desnutridos y sin embargo los del grupo A tenían mucosa intestinal normal, o presentaban cambios inespecíficos. Esto es un argumento en contra del concepto de que la desnutrición por sí sola ocasiona atrofia de la mucosa y mala absorción y concuerda con nuestro estudio en niños desnutridos, en quienes tampoco detectamos atrofia intestinal y mala absorción atribuibles a la desnutrición (32). Los resultados de los 5 esquemas de tratamiento del grupo B por otra parte refuerzan el concepto de que es la flora intestinal el factor más importante en la etiopatogenia de la disfunción intestinal, al haberse acelerado la mejoría de la mucosa con la administración de tetraciclina.

Concordamos entonces con Klipstein (20) quien sostiene que las publicaciones de Nueva Delhi (29) y de Cali (30), en el sentido de que la desnutrición es causa de mala absorción, son muy discutibles pues "los pacientes fueron seleccionados en áreas endémicas de esprue, en donde existen individuos asintomáticos y los hallazgos de hipoalbuminemia, anemia megaloblástica, diarrea y mala absorción serían más bien la consecuencia del esprue y no la causa". Por otra parte también menciona que otros autores de áreas no

tropicales "no han encontrado mala absorción ni atrofia intestinal en individuos con deficiencia proteica secundaria a deficiente ingesta o a enfermedad hepática" (50, 51). Finalmente, sugiere que "si la deficiencia proteica produce anomalías intestinales en el trópico, debe ser por otro factor existente en esos lugares". Nuestros hallazgos nos hacen pensar que uno de esos factores sería la alteración de la flora intestinal.

Creemos entonces que todos los pacientes del grupo B padecían de esprue tropical con megaloblastosis o sin ella y concluimos que el hallazgo de atrofia intestinal significativa y mala absorción en colombianos, no es consecutivo a desnutrición sino que indica "mala absorción sub-clínica" ó "enteropatía tropical" ó "esprue tropical", en cuya etiología juega un papel muy importante la alteración de la flora intestinal (52 - 55).

Es posible pues que el esprue tropical sea más frecuente de lo que pensamos en Colombia y que esté enmascarado por la vitaminoterapia y el abuso de los antibióticos.

## RESUMEN

Se hacen algunos comentarios generales sobre las modalidades del "esprue" y se pone de relieve la similitud clínica entre el esprue tropical y la desnutrición crónica. Se estudiaron 16 pacientes adultos con desnutrición crónica, con el objeto de indagar si ella ocasiona mala absorción y atrofia intestinal y precisar su relación con el "esprue tropical". Con tal motivo se cuantificó el estado nutricional de los pacientes por medio de historia alimentaria, examen físico y pruebas de laboratorio y se estudiaron su absorción intestinal y la morfología de la mucosa yeyunal.

Se hallaron 7 pacientes con morfología intestinal normal o con cambios inespecíficos y sus pruebas de absorción mostraron únicamente un individuo con esteatorrea significativa que desapareció prontamente al tratarle la infestación masiva por *Giardia Lamblia* que padecía.

Se encontraron 9 pacientes con pruebas de absorción alteradas y atrofia de la mucosa intestinal. Hubo 4 con anemia megaloblástica y 5 sin ella inicialmente. Los que carecían de ella fueron tratados con diferentes esquemas: dieta

balanceada sola, dieta balanceada más ácido fólico oral, dieta más vitamina B12 y dieta más tetraciclina. Con la dieta como única terapia se obtuvo respuesta clínica favorable, pero las pruebas de absorción y la morfología intestinal no se modificaron durante varios meses de tratamiento. Al adicionar ácido fólico oral o vitamina B12 parenteral se obtuvo alguna mejoría en las pruebas de absorción, pero tampoco hubo modificación en la morfología intestinal. Al adicionar tetraciclina se logró mejoría de la morfología intestinal en 8 semanas.

Los pacientes que tenían anemia megaloblástica fueron tratados en forma combinada con dieta balanceada, ácido fólico oral, vitamina B12 parenteral y tetraciclina oral, con lo cual se obtuvo buena respuesta clínica y hematológica con mejoría de las pruebas de absorción y de la morfología intestinal en solo seis semanas de tratamiento.

Un paciente con mala absorción y atrofia intestinal que carecía inicialmente de anemia megaloblástica, regresó posteriormente con el mismo cuadro adicionado esta vez de este tipo de anemia.

Se concluye que la desnutrición no es causa de mala absorción ni de atrofia intestinal y que cuando ellas aparecen, son debidas probablemente a alteración en la flora intestinal, pues la mejoría fue notoria cuando se adicionó tetraciclina.

La vitamina B12 en dosis espaciadas, como las utilizadas en la prueba de Schilling, no modifica significativamente la atrofia intestinal y la presencia de anemia megaloblástica no es esencial para el diagnóstico de esprue tropical.

La colonización crónica por flora coliforme es probablemente la causa principal de disfunción intestinal del tipo de la "mala absorción subclínica", la "enteropatía tropical" o el "esprue tropical" y hace imperioso el saneamiento ambiental en nuestro país.

De los 16 pacientes desnutridos estudiados, 7 sufrían desnutrición primaria crónica y 9 padecían desnutrición secundaria a esprue tropical con megaloblastosis o sin ella.

Los resultados de los esquemas de tratamiento en los pacientes con atrofia intestinal sugieren que el tratamiento ideal del esprue tro-

pical debe ser la combinación terapéutica de tetraciclina y factores de maduración.

### SUMMARY

General comments are done about the sprue modalities and clinical similitude between tropical sprue and chronic malnutrition is underlined. Sixteen adult patients with chronic malnutrition were studied, so as to investigate if it produces malabsorption and intestinal atrophy and to precise its relation with "tropical sprue". With that purpose, the nutritional state of the patients was quantified through the alimentary history, physical examination and laboratory tests. Their intestinal absorption and morphology of the jejunal mucosa were also studied.

Seven patients were found with an intestinal mucosa pattern, either normal or with nonspecific changes and the absorption tests showed just one individual with significant steatorrhea that disappeared once treated his massive infestation of *Giardia Lamblia*.

In nine patients the tests showed malabsorption and atrophy of the intestinal mucosa, four of them had megaloblastic anemia. Those without megaloblastic anemia were treated stepwise with different schemes: 1- well balanced diet, 2- balanced diet and oral folic acid, 3- diet plus vitamin B12 and 4- diet plus oral tetracycline. With balanced diet as unique therapy, the clinical response was favorable but the absorption tests and the intestinal morphology did not improve during several months of treatment. When adding folic acid orally or vitamin B12 parenterally, there was some improvement in absorption tests but no modification was observed in the intestinal morphology. Adding tetracycline, elicited important improvement in the intestinal morphology, 8 weeks later.

Those patients with megaloblastic anemia were treated with a combined therapy consisting of balanced diet, oral folic acid, parenteral vitamin B12 and oral tetracycline, which gave an excellent clinical and hematological response, with improvement in both the absorption tests and the intestinal morphology in 6 weeks of treatment.

A patient with malabsorption and intestinal atrophy who had no evidence of megaloblastic anemia initially, came back to the hospital two years later showing at this time the same clinical picture combined now with megaloblastosis.

We postulate that malnutrition per se is not a cause of either malabsorption or intestinal atrophy. When these two findings are prominent, they are probably due to an alteration in the intestinal flora, since improvement was evident when adding tetracycline. Spaced doses of vitamin B12 as given in Schilling tests do not interfere significantly the intestinal mucosa pattern and the presence of megaloblastic is not essential to establish the diagnosis of tropical sprue.

Chronic colonization by coliform bacteria is probably the main cause of intestinal dysfunction labelled as "subclinical malabsorption", "tropical enteropathy" or "tropical sprue" and makes urgent the achievement of environment sanitation in our country.

The 16 patients studied were finally classified as: 7 cases of chronic primary malnutrition and 9 cases of tropical sprue (with or without megaloblastic anemia).

The results of the treatment schemes obtained in patients with intestinal atrophy suggest that the ideal management of tropical sprue is a combined therapy consisting of tetracycline, vitamin B12 and folic acid.

### AGRADECIMIENTOS

Estamos muy reconocidos con la colaboración prestada por los departamentos de Radiología y Patología del Hospital San Juan de Dios. Fueron nuestros estrechos colaboradores el Doctor Hildebrando Díaz Olano, la señora Cilia de Molano, la señorita Angélica Aguilera, la señora Herminia de Betancourth, la señora Nohelia de Otero y la señora María Eugenia de Morales de la Sección de Nutrición y la señora Inés de Goenaga de la Sección de Hematología.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.- Manson, Sir Patrick: Tropical Diseases. New York, William Wood and Company, p. 415, 1903.
- 2.- Hillary, W.: Observations on the changes on the Air and concomitant epidemical diseases in the Island of Barbados. London, Hitch and Hawes, p. 277, 1759.
- 3.- Frazer, A. C.: Pathogenetic concepts of the malabsorption syndrome. Proc. World Cong. Gastroenterology, Baltimore, Williams & Wilkins Co. 1: 619, 1959.
- 4.- Woodruff, A. W.: Aetiological and prognostic features in tropical sprue: study of 47 cases over 2 3/4 - 3 year period. Roy. Soc. Trop. Med. and Hygiene 42: 605, 1949.
5. Rodriguez - Molina, R. R.: Sprue in Puerto Rico. Puerto Rico. J. Pub. Health and Trop. Med. 17: 134, 1941.
- 6.- Mathan, V. I. and Baker, S. J.: Epidemic tropical sprue and other epidemics of diarrhea in South Indian villages. A comparative study. Amer. J. Clin. Nutr. 21: 1077, 1968.
- 7.- Avery, F.: Outbreaks of sprue during the Burma Campaign. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 41: 377, 1948.
- 8.- O'Brien W. and England, N. W. J.: Military tropical sprue from south-east Asia. Brit. Med. J. 2: 1157, 1966.
- 9.- Sheehy, T. W., Cohen, W. C., Wallace, D. K. and Legters, L. J. Tropical sprue in North Americans. JAMA 194: 1069, 1965.
- 10.- Suárez, R. M.: El tratamiento del esprú y el uso del extracto de hígado en su anemia. Bol. Asoc. Med. de Puerto Rico 23: 186, 1931.
- 11.- Darby, W. J. and Jones, E.: Treatment of sprue with synthetic L. casei factor ("folic acid", "vitamin M"). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 60: 259, 1945.
- 12.- García - López, G.: Panels of therapy. The treatment of sprue. Blood 11: 570, 1956.
- 13.- Spies, T. D., García - López, G., Menéndez., J. A., Minnich V. and Koch, M. B.: Effect of folic acid on sprue. South.M. J. 39: 30, 1946.
- 14.- Spies, T. D., Milanés, F., Menéndez, A., Koch, M. B. and Minnich, V.: Observations on treatment of tropical sprue with folic acid. J. Lab. & Clin. Med. 31: 227, 1946.
- 15.- Guerra, R., Wheby, M. S. and Bayless, T. M.: Long-term antibiotic therapy in tropical sprue. Ann. Intern. Med. 63: 619, 1965.
- 16.- Maldonado, N., Horta, E., Guerra, R. and Pérez - Santiago, E.: Poorly absorbed sulfonamides in the treatment of tropical sprue. Gastroenterology 57: 559, 1969.
- 17.- Menéndez - Corrada, R.: Current views on tropical sprue and a comparison to non-tropical sprue. Med. Clin. N. Amer. 52: 1367, 1968.
- 18.- Dicke, W. K.: Coeliac Disease: Investigation of harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease. Doctoral thesis, University of Utrecht, Netherlands, 1950.
- 19.- van de Kamer, J. H., Weyers, H. A., and Dicke, W. K.: Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. Acta. Paediat. 42: 223, 1953.
- 20.- Klipstein, F. A.: Recent advances in tropical malabsorption. Scand. J. Gastroent. Suppl. 6: 93, 1970.
- 21.- Klipstein, F. A., Holdeman, L. V., Corcino, J. J., and Moore, W. E. C.: Enterotoxigenic intestinal bacteria in tropical sprue. Ann. Int. Med. 79: 632, 1973.

- 22.- Rubin, W., Fauci, A. S., Sleisenger, M. H. and Jeffries G. H.: Immunofluorescent studies in adult coeliac disease. *J. Clin. Invest.* 44: 475, 1965.
- 23.- Shiner, M., Ballard, J.: Antigen-antibody reactions in jejunal mucosa in childhood coeliac disease after gluten challenge. *Lancet* 1: 1202, 1972.
- 24.- Strober, W., Falchuk, Z. M., Rogentine, G. N., Nelson, D. L. and Klaeveman, H. L.: The pathogenesis of gluten-sensitive enteropathy. *Ann. Int. Med.* 83: 242, 1975.
- 25.- Deo, M. G. and Ramalingaswami, V.: Reaction of the small intestine to induced protein malnutrition in rhesus monkeys - a study of cell population kinetics in the jejunum. *Gastroenterology* 37: 150, 1965.
- 26.- Hill, R. B., Prosper, J.O Hirschfield, J. S. and Kern F.: Protein starvation and the small intestine. I. The growth and morphology of the small intestine in weanling rats. *Exp. Molec. Pathol.* 8: 66, 1968.
- 27.- Pratt, B. S., Heard, C. R. C. and Stewart, R. J. C.: The effects of protein caloric deficiency on the gastrointestinal tract, pp 227 in *The role of the Gastrointestinal tract in protein metabolism*. F. A. Davis Company, Philadelphia, 1964.
- 28.- Stanfield, J. P., Hutt, M. S. R. and Tunnicliffe, R.: Intestinal biopsy in kwashiorkor. *Lancet* 2: 519, 1965.
- 29.- Tandon, B. N., Magotra, M. L., Saraya, A. K. and Ramalingaswami, V.: Small intestine in protein malnutrition. *Amer. J. Clin. Nutr.* 21: 813, 1968.
- 30.- Mayoral, L. G., Tripathy, K., García, F. T., Klahr, S., Bolaños, D. and Ghitis, J.: Malabsorption in the tropics: a second look. I The role of protein malnutrition. *Amer. J. Clin. Nutr.* 20: 866, 1967.
- 31.- Villamil, A., Campos, J. y Velosa, A.: Morfología de la mucosa intestinal y su capacidad de absorción en campesinos colombianos. I. El efecto de la infestación por necator. II. El efecto de la desnutrición y otros factores ecológicos. *Tribuna Médica, Colombia* XL: 98: 1971.
- 32.- Villamil, A. y Díaz H.: Pruebas de absorción intestinal. I En malabsorbedores y adultos controles. II En niños desnutridos. *Tribuna Médica, Colombia* XLVIII, A19, 1973.
- 33.- Kay, A. W.: Effect of large doses of histamine on gastric secretion of HCl: an augmented histamine test. *Brit. Med. J.* 2: 77, 1953.
- 34.- Santini, R. Jr. and Sheehy, T. W.: The xylose tolerance test using a five gram dose. *Gastroenterology* 40: 772, 1961.
- 35.- van de Kamer, J. H., Ten Bokkel, Huinink, H. and Weyers, H. A.: Rapid method for the determination of fat in faeces. *J. Biol. Chem.* 177: 347, 1947.
- 36.- Schilling, R. F.: Intrinsic factor studies. II. The effect of gastric juice on the urinary excretion of radioactivity after the oral administration of radioactive vitamin B12. *J. Lab. Clin. Med.* 42: 860, 1953.
- 37.- Crosby, W. H. and Kugler, H. W.: Intraluminal biopsy of the small intestine. The intestinal biopsy capsule. *Am. J. Dig. Dis.* 2: 236, 1957.
- 38.- Schenk, E. A. and Klipstein, F. A.: A protocol for the evaluation of small bowel biopsies. *Amer. J. Clin. Nutr.* 25:1108,1972.
- 39.- Villamil, A., Pardo, F.O Mendoza, C. y Díaz, R: Transferrina como valoración del estado nutricional. *Tribuna Médica, Colombia* LI: A7, 1975.
- 40.- Kotcher, E., Miranda, M. and Esquivel, R.: Intestinal malabsorption and helminthic and protozoan infections of the small intestine. *Gastroenterology* 50: 336, 1966.
- 41.- Klipstein, F. A.: Comunicación personal. Seminario sobre mala absorción y nutrición. Cali, Colombia. Enero 1974.
- 42.- Bayless, T. M.: Workshop on malabsorption and nutrition. *Amer. J. Clin. Nutr.* 25: 1090, 1972.
- 43.- Sheehy, T. W., Baggs, B., Pérez-Santiago, E., et al: Prognosis of tropical sprue. A study of the effect of folic acid on the intestinal aspects of acute and chronic sprue. *Ann. Intern. Med.* 57: 892, 1962.
- 44.- Gorbach, S. L., Mitra, R., Jacobs, B, et al.: Tropical sprue and malnutrition in West Bengal. I. Intestinal microflora and absorption. *Am. J. Clin. Nutr.* 23: 1545, 1970.
- 45.- Klipstein, F. A. and Falaiye, J. M.: Tropical sprue in expatriates from the tropics living in the continental United States. *Medicine (Baltimore)* 48: 475, 1969.
- 46.- Sheehy, T. W. and Pérez-Santiago, E.: Antibiotic therapy in tropical sprue. *Gastroenterology* 41: 208; 1961.
- 47.- Gorbach, S. L., Mitra, R., Jacobs, E.O et al: Bacterial contamination of the upper small bowel in tropical sprue. *Lancet* 1: 74, 1969.
- 48.- Pérez-Santiago, E. and Butterworth, C. E.: Definition and diagnosis of sprue. *Am. J. Dig. Dis.* 2: 225, 1957.
- 49.- Whitfield, C. R.: Sprue complicating pregnancy in Singapore. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.* 74: 537, 1967.
- 50.- Gough, K. R., Read, A. E., McCarthy, C. F. and Waters, A H.: Megaloblastic anaemia due to nutritional deficiency of folic acid. *Quart. J. Med.* 32: 243, 1962.
- 51.- Marin, G. A., Clark, M. L. and Senior, J. R.: Studies of malabsorption occurring in patients with Laennec's cirrhosis. *Gastroenterology* 65: 727, 1969.
- 52.- Baker, S. J. and Mathan, V. I.: Tropical enteropathy and tropical sprue. *Amer. J. Clin. Nutr.* 25: 1047, 1972.
- 53.- Lindenbaum, J., Harmon, J. W. and Gerson, Ch. D.: Subclinical malabsorption in developing countries. *Am. J. Clin. Nutr.* 25: 1056, 1972.
- 54.- Keush, G. T.: Subclinical malabsorption in Thailand. I. Intestinal absorption in Thai children. *Amer. J. Clin. Nutr.* 25: 1062, 1972.
- 55.- Klipstein, F. A., Samloff, J. M., Smarth G. and Schenk, E.: Malabsorption and malnutrition in rural Haiti. *Amer. J. Clin. Nutr.* 21: 1042, 1968.

Ampliación de las Figuras 1, 2 y 3 con el objeto de apreciar en mayor detalle la morfología intestinal de las biopsias practicadas en el presente estudio.

