

# REVISIÓN DEL ESPRU

## ESTUDIO CLÍNICO Y HEMATOLÓGICO DE 150 CASOS

por Ramón M. Suárez

*Del Hospital Mimiya y la Escuela de Medicina Tropical, San Juan, Puerto Rico*

EN LA PRIMERA DEFINICIÓN que dió Manson del esprú dice que es "una inflamación catarral, crónica y remitente, de toda la mucosa del canal alimenticio, que ataca de manera insidiosa, especialmente a los europeos que residen o han residido en los climas tropicales o subtropicales."

En la última edición del tratado *Tropical Diseases* de Manson-Bahr<sup>1</sup> se describe esta enfermedad como una "extraña y peligrosa forma de inflamación crónica, de toda o parte de la membrana mucosa del canal alimenticio. Aunque es una enfermedad de los países cálidos, puede hacer su aparición en los países templados; pero, desde luego, únicamente en sujetos que hayan residido con anterioridad en regiones tropicales o subtropicales."

Con posterioridad a esta última afirmación se han podido comprobar casos de esprú en sujetos que nunca habían estado en el trópico. La distribución de la enfermedad ha dejado, pues, de fundarse en el clima, y si en un principio se consideró el esprú una dolencia tropical, hoy se sabe que es cosmopolita.

Algunos investigadores, entre los que se cuentan Newham, Morris y Manson-Bahr,<sup>2</sup> insisten en el hecho de que la anemia del esprú es secundaria a la sintomatología gastrointestinal y que no se debe a alteraciones de los órganos hematopoyéticos. La enfermedad, sin embargo, aparece clasificada en unos libros de texto en el capítulo referente a las enfermedades del sistema hematopoyético, y en otros en la Gastroenterología. Ha llegado, pues, el momento de que nos preguntemos: ¿es el esprú principalmente una enfermedad del canal alimenticio o una discrasia hemática?

Al exponer aquí los datos que hemos recopilado en 150 casos de esta enfermedad, nos proponemos esclarecer éste y otros puntos todavía muy dudosos en el debatido asunto del esprú. No pretendemos discutir todos sus aspectos clínicos y hematológicos, que aparecen expuestos en cualquiera de los muchos libros de texto de Medicina Tropical y en las magistrales contribuciones de Ashford, Fairley y, sobre todo, las de Castle y Rhoads<sup>3</sup> en su investigación como colaboradores de la Co-

---

\* Recibido para publicación el 26 de agosto de 1938.

misión de la Fundación Rockefeller para el estudio de la anemia en Puerto Rico.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL ESPRÚ

Hasta hace muy pocos años el diagnóstico del esprú se basaba únicamente en los datos clínicos. Los médicos que ejercían en los trópicos propendían a clasificar como esprú todos los casos de glositis en que coexistían trastornos gastrointestinales más o menos evidentes. Encontrábanse enfermos padeciendo de esprú en todas sus formas y períodos, pues los médicos tenían la preocupación por hacer el diagnóstico de la enfermedad. Por esta misma época, y en contraste con esta situación, nuestros colegas de los países del Norte mostraban preferencia por diagnosticar ciertos trastornos como "anemias perniciosas."

El diagnóstico clínico del esprú es, desde luego, bastante difícil de formular, y los clínicos más brillantes incurren con frecuencia en errores de apreciación, de tal manera que, a veces, casos de anemia hipocrómica simple, aclorhídrica o idiopática, de anemia uncinariásica, glositis sífilítica, tuberculosis intestinal y peritoneal, neoplasias diversas y verdaderas anemias perniciosas aparecen clasificados como esprú. En los casos estudiados por nosotros tenemos dos indudables de esprú, en los que la intensa pigmentación y la baja presión arterial nos hicieron sospechar en el primer momento de que pudiera tratarse de enfermedad de Addison. Con todo, es evidente que el diagnóstico correcto es enormemente difícil, por no decir imposible, sin el concurso de los análisis de laboratorio.

ANÁLISIS DE NUESTROS CASOS. Presentamos una serie de 150 enfermos; todos ellos, excepto dos, naturales de Puerto Rico. (El caso núm. 17 es alemán y el 62 es un norteamericano.) Las edades de los enfermos que componen el grupo, oscilan entre 9 y 84 años.

Clasificación según la edad:

De 9-20 años .....	7 casos
De 21-40 años .....	43 casos
De 41-60 años .....	79 casos
Mayores de 60 años .....	21 casos

Abundan más los enfermos del sexo masculino (82) que los del femenino (68).

En cuanto a la raza, 121 enfermos eran blancos, 26 mulatos, y sólo tres pertenecían a la raza negra pura.

El 30 por ciento, por lo menos, de todos los enfermos era de obreros puertorriqueños de la clase más humilde.

Nuestra serie de enfermos no niega la afirmación primera de los investigadores ingleses sobre que la enfermedad se padece especialmente

entre los europeos residentes en los climas cálidos. En Puerto Rico no existe propiamente eso que ellos llaman "*native race*" o habitantes "indígenas." Los naturales del país ("natives") son, la inmensa mayoría, descendientes de europeos,<sup>4</sup> de españoles. Que la enfermedad no ataca exclusivamente a las clases acomodadas, como se creía antes, lo evidencia al hecho de que el 30 por ciento de los enfermos que componen nuestra serie pertenece a las capas más bajas de nuestra población.

Resulta interesante observar que 50 casos entre toda la serie (la tercera parte) eran sujetos de menos de 40 años de edad. Los niños pequeños y los adolescentes y preadolescentes sufren frecuentemente de esprú, dato éste que puede ayudar al diagnóstico diferencial de la enfermedad con la anemia perniciosa o addisoniana.

De 85 casos de esprú ocurridos en el Hospital Presbiteriano, entre los años 1925-1928,<sup>4</sup> que fueron comunicados por Weiss aparecen 7 enfermos que pasan de 60 años de edad. Si en nuestros enfermos figuran muchos más en este grupo de edades (21 entre 150 enfermos), ello puede explicarse por haber aumentado el promedio de vida en los enfermos de esprú desde que se viene aplicando la hepatoterapia.

El aspecto físico general de algunos de los enfermos más ancianos, con su canicie prematura y la palidez de la piel, se confundía con el de los que padecían de anemia perniciosa. Únicamente la pérdida de la grasa subcutánea y el arrugamiento y pigmentación de la piel, más acentuado todo ello en los brazos y piernas, escasamente constituían los signos externos indicadores de la existencia del esprú. El bazo, que en la anemia perniciosa addisoniana aparece con frecuencia agrandado, lo encontrábamos aquí invariablemente reducido de volumen, o de tamaño normal. En ocasiones, pudimos observar manchas purpúreas o escorbúticas sobre los brazos y piernas de algunos antiguos enfermos de esprú, pero nunca pudimos comprobar hemorragias retinianas al examinar el fondo del ojo con el oftalmoscopio.

CONTENIDO DE SALES DE CALCIO EN LA SANGRE. Algunos investigadores, al estudiar casos de esprú no tropical, han hecho notar insistentemente la aparición de fenómenos de tetania y signos de osteoporosis y osteomalacia entre sus enfermos. Hansen y Staa<sup>5</sup> describen con profusión de grabados unos casos de esprú acompañados de osteomalacia grave. Nosotros no hemos podido observar ni una sola vez esta complicación, y aunque de vez en cuando pueden verse áreas decalcificadas en los cartílagos costales, el trastorno nunca alcanza las proporciones de una verdadera osteoporosis. Nuestros enfermos sufrían a menudo de calambres en los músculos de las piernas, pero ninguno presentó signos típicos de tetania espontánea o provocada.

ETIOLOGÍA. En un grupo de 68 enfermos estudiado por Ashford,<sup>4</sup> asegura este autor que los familiares de 36 de ellos estaban padeciendo, o, posiblemente, habían padecido, esprú, de lo cual deduce que la enfermedad es, sin género de duda, transmisible. Nosotros no hemos podido corroborar este aserto. En 75 por ciento de los enfermos que componen nuestro grupo, después de tomar una historia familiar cuidadosa y detallada, sólo pudimos averiguar con toda certeza que uno de los padres, frecuentemente la madre, había sufrido de anemia perniciosa o de esprú. Según nuestro criterio, existe, indudablemente, un factor hereditario en la etiología de la enfermedad, empero no podemos admitir que ésta sea contagiosa.

Entre las múltiples teorías etiológicas sobre el esprú, únicamente la que lo concibe como una enfermedad por carencia es la que está de acuerdo con numerosos estudios clínicos y experimentales. El primero que sustentó esta tesis fué Elders (1917); la admitió después Ashford (1922) y, finalmente, Castle y Rhoads y sus colaboradores en Puerto Rico (1931), la apoyaron decididamente, aunque no podemos asegurar que lograsen comprobarla definitivamente.

Estos investigadores confirmaron que la alimentación deficiente, la escasez de alimentos proteicos de origen animal y, probablemente, la deficiencia de vitaminas A y B anteceden con frecuencia a las manifestaciones clínicas del esprú, habiendo demostrado también que (al igual que los médicos ingleses hace tiempo, los cuales trataban el esprú con una sopa—marmite—a base de levaduras), agregando a la alimentación de los enfermos gran cantidad del complejo vitamínico B, en forma de levaduras autolizadas, se logra en ciertos casos producir una crisis reticulocítica y mejorar la composición de la sangre. Algunos enfermos carecen del "factor gástrico intrínseco" de Castle, y, en ciertas ocasiones, sobre todo en los casos más graves o más antiguos, nótase cierta deficiencia de la absorción alimenticia en el tracto intestinal.

Después de estudiar detenidamente la composición de la dieta de 63 enfermos entre 92 casos de esprú, afirma Castle: "es, pues, probable que en la comida corriente, generalmente está disminuída la cantidad de alimentos en que abunda el "factor extrínseco," tales como la carne, los huevos o el trigo integral." En los análisis de productos alimenticios que se han practicado en el Departamento de Química de la Escuela de Medicina Tropical,\* aparece demostrado que la alimentación ordinaria

---

\* Comunicación personal del Dr. Axtmayer. Estos análisis aparecerán en un tratado de bromatología que saldrá pronto a la luz.

de la población de Puerto Rico no contiene suficiente vitamina A; es deficiente en calcio, fósforo y grasa; rica en hidratos de carbono, y aunque contiene suficientes proteídos, la mayoría de éstos son de baja calidad por consistir de arroz y habichuelas, componentes principales de la alimentación de las clases desheredadas. El contenido de sales de hierro es, en cambio, superior al de la alimentación ordinaria en los Estados Unidos.

Véase a continuación una tabla comparativa en que aparecen las cantidades de los componentes alimenticios que entran en la alimentación ordinaria de la población rural puertorriqueña y estadounidense:

<i>Contenido</i>	<i>Menú en los Estados Unidos (Valor calórico: 2400)</i>	<i>Menú del "jíbaro" de Puerto Rico (Valor calórico: 2400)</i>
Vitamina A	7895	1220 unidades
Calcio	.35 gms. por 100	.29 gms. por 100
Fósforo	1.28 gms. por 100	.73 gms. por 100
Proteídos	55 gms.	58 gms.
Grasas	98.79 gms.	61.70 gms.
Carbohidratos	321.33 gms.	400.54 gms.
Hierro	0.021 gms. por 100	0.032 gms. por 100

Como se ve, una alimentación por demás inadecuada ha venido siendo consumida desde la primera infancia por muchos enfermos de *esprú*. Esto es evidente; pero a casi todos los uncinariásicos de nuestro país les ha ocurrido igual. A pesar de eso, la anemia uncinariásica y la anemia causada por el *esprú* son completamente distintas, tanto desde el punto de vista clínico como desde el hematológico. La primera es, invariablemente, una anemia hipocrómica, microcítica o normocítica; la segunda, macrocítica típica. Así pues, la dieta podrá tener una gran importancia en la etiología del *esprú*, pero está muy lejos de explicar todo lo que a ella se refiere.

SISTEMA CIRCULATORIO. Al comentar Hashimoto<sup>6</sup> un pasaje de Aalsmeer y Wenckeback, afirma que existen ciertos trastornos de la musculatura cardíaca en algunas enfermedades por carencia, tales como el beriberi y el raquitismo, que presentan algunas características comunes. Describe un caso de beriberi pernicioso, con dilatación e hipertrofia del corazón, que respondió felizmente a la administración intravenosa de vitamina B<sub>1</sub>. Soma Weiss,<sup>7</sup> de Boston, ha tratado también recientemente sobre el estado del músculo cardíaco en el beriberi.

Teniendo en cuenta esta deficiencia del complejo vitamínico B en la alimentación ordinaria de nuestra población, y observando que algunos casos de *esprú* habían mejorado al administrarles concentrados de

vitamina B (dieta a base de levaduras autolizadas o "marmita"), enfocamos nuestra atención hacia el estado del corazón de estos enfermos. Empero, como los enfermos de esprú suelen ser ambulatorios, excepto en los períodos diarreicos más graves, esperábamos con razón que habría de establecerse un mecanismo compensatorio de las funciones cardiovascular.

TABLA 1

Caso Número	Edad	Primer recuento globular (millones)	Capacidad vital calculada (cc.)	Capacidad vital obtenida (cc.)	Índice cardio- torácico (%)
61	55	.83	4000	4000	40
3	62	.99	3200	2400	47
129	33	.99	4000	4000	49
113	57	1.07	4250	4000	44
63	70	1.30	2800	1800	52
140	56	1.59	3200	2700	48
152	30	1.68	4000	3400	42
141	28	1.75	3500	3200	43
47	39	1.85	4000	3800	46
113	60	1.85	3200	2800	45
1	57	2.15	3500	3300	44
142	50	2.39	4250	3500	49
145	46	2.45	3250	3800	42
47	53	2.75	3000	3600	41
57	32	3.02	3000	2140	44
50	74	3.10	3000	2400	42
139	50	3.29	3000	2000	44
45	28	3.32	3750	4800	42
149	32	3.37	2800	2800	43
138	27	3.41	3200	2400	39
144	72	3.49	2600	1400	48
56	56	3.54	3200	2000	46
151	51	3.73	4750	5600	42
146	49	3.87	4000	3600	43
150	18	3.89	3750	3000	39

Escogimos al azar, para esta observación, 25 casos no tratados aún. A todos ellos se les hizo un estudio electrocardiográfico; averiguamos la presión venosa, capacidad vital, velocidad sanguínea, cálculo del índice cardiorácico con confirmación ante el fluoroscopio y varias otras pruebas de ejercicio físico, empleando con más frecuencia la de la escalera de Oppenheimer.

La presión venosa y la velocidad sanguínea oscilaron dentro de los límites normales en todos los enfermos. Sólo uno (Caso 63) tenía el índice cardiorácico por encima de 50 por ciento; en 4 fué de 42 por

ciento; uno de 40, otro de 41 y 2 de 39 por ciento. El índice en todos alcanzó el 44 por ciento, por término medio.

Como dato interesante tenemos que manifestar que 9 enfermos sufrían uncinariasis, pero ello no alteraba la tendencia hacia la disminución o normalidad del índice cardiorácico.

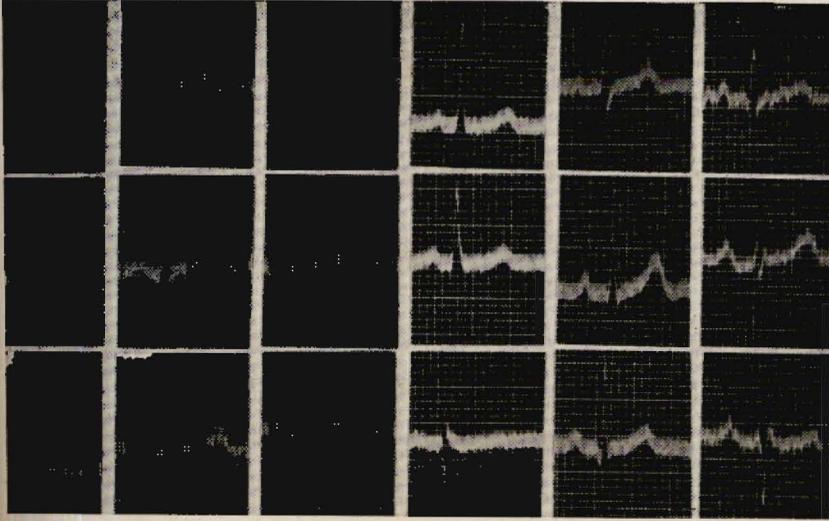
Examinando los informes de autopsias practicadas en la Escuela de Medicina Tropical de Puerto Rico, hemos dado con 16 correspondientes a enfermos de esprú y con 3 de anemias perniciosas. El peso del corazón, en los casos de esprú autopsiados, osciló entre 140 y 370 gramos, o sea, 207 gramos por término medio. En los de anemia perniciosa el corazón pesó 326 gramos.

Entre los 25 casos que estudiamos, 18 tenían una capacidad vital que fluctuaba de 200 a 1200 cc. por debajo de la normal correspondiente a cada uno de los sujetos. En tres casos las cifras resultaron iguales a las que habíamos calculado; y solamente en 4 casos la cifra calculada por nosotros fué superior a la real.

Asegura Mackie<sup>8</sup> que en el esprú "el sistema cardiovascular no es afectado en el primer momento. Cuando la enfermedad es ya bien manifiesta, y aparecen la anemia y el enflaquecimiento, comienzan a percibirse sus efectos, directos o indirectos, sobre el aparato circulatorio. La presión sanguínea amengua progresivamente y, en los períodos más avanzados de la enfermedad, aparece la taquicardia, notándose ya el ensanchamiento de los diámetros cardíacos."

En nuestros enfermos, la presión es generalmente baja, pero debemos advertir que, cuando mejora el cuadro clínico y hemático, por efecto de la dieta y de la hepatoterapia, se produce un alza gradual de la presión, hasta el extremo de que en no pocas ocasiones manifiéstanse trastornos molestos y signos evidentes de hipertensión. Los datos electrocardiográficos carecen de interés en absoluto. Para abreviar reproducimos solamente 6 gráficas (Véanse más adelante). En el caso núm. 45 puede observarse un alargamiento de las ondas S en sus tres derivaciones, mientras que en el caso núm. 149 puede apreciarse una desviación del axis hacia la izquierda. El caso núm. 3, con manifiesta preponderancia ventricular izquierda, ligera prolongación del intervalo P-R y poco voltaje en la QRS, de la segunda derivación, se trata de un enfermo que durante el curso del tratamiento, y conforme ha ido mejorando, se le ha manifestado una hipertensión.

**ANÁLISIS DEL JUGO GÁSTRICO.** Los resultados obtenidos con la prueba alcohólica y la inyección de histamina en el análisis fraccional del jugo gástrico coinciden con los de otros investigadores: ausencia completa



Caso  
 145                      146                      45                      149                      150                      3

de ácido clorhídrico libre en el 30 por ciento de todos los casos; muy pocos tenían una secreción ácida normal, y solamente uno (un enfermo norteamericano) presentaba hiperclorhidria manifiesta.

De estos datos podría deducirse que los enfermos de esprú, con muy raras excepciones, presentan total ausencia de ácido clorhídrico libre o hipoclorhidria bien definida.

**METABOLISMO.** El malogrado investigador E. Hess Thaysen,<sup>9</sup> de Copenhague, afirmó una vez que la enfermedad celiaca y el esprú, tropical o no, constituyen una sola entidad clínica, fundándose para ello en los siguientes caracteres clínicos comunes:

- (a) Excreción anormal de grasa en las heces; (b) excreción nitrogenada normal, o levemente elevada, del nitrógeno excrementicio; (c) curva aplanada de la tolerancia azucarada; (d) metabolismo basal aumentado.

Asegura también este autor que la combinación resultante de esas cuatro alteraciones metabólicas no se manifiesta en ninguna otra enfermedad, y de ello deduce la identidad de las tres dolencias mencionadas antes.

Nosotros estamos de acuerdo en que la excreción anormal de la grasa y la escasa elevación de la curva normal del azúcar circulante son hechos constantemente comprobados en el esprú tropical. No hemos podido investigar la excreción nitrogenada en las heces fecales, pero los datos

sobre el metabolismo basal de 10 casos típicos de esprú tropical en nuestros enfermos no parecen de acuerdo con la afirmación de Thaysen. En realidad, nótase cierta tendencia hacia el descenso del metabolismo, según aparece en la tabla siguiente, en que las cifras oscilan entre +4 por ciento y -23 por ciento.

Caso número	M.B.
I	- 7 por ciento
14	- 3 por ciento
20	+ 4 por ciento
32	+ 2 por ciento
139	-23 por ciento
140	-08 por ciento
141	-16 por ciento
142	-14 por ciento
145	+ 2 por ciento
146	-13 por ciento

PAPEL DEL PÁNCREAS EN EL ESPRÚ. Hemos podido comprobar en nuestras observaciones sobre 40 enfermos las afirmaciones de Thaysen (1932) y Hanes (1935) sobre el descenso de la curva de la tolerancia glucosada en el esprú no tropical, así como la misma afirmación de Fairley sobre el esprú tropical. Excepto 3 casos, en todos los otros la cantidad de azúcar en la sangre estaba disminuida al tomar las muestras de sangre. En tres ocasiones descendió hasta 50.6 mgm. y en la mayoría esta cifra no llegó a 70 mgm. por ciento. Sin tener en cuenta el peso del enfermo administrábamos *per os* 75 gms. de glucosa en jugo de naranja o limón; a la media hora tomábamos una segunda muestra de sangre, y a la hora y media la tercera y última. Únicamente en 4 enfermos aumentó más de 40 mgm. por ciento el contenido de azúcar en la sangre, después de la toma de glucosa. El aumento, por regla general, no pasaba de 10 a 15 mgm. por ciento.

Según Thaysen, la curva de contenido glucosado tiende a su nivel normal según progresa la mejoría del enfermo. Nuestras observaciones comprueban que así sucede en la mayoría de los enfermos jóvenes cuyo canal alimenticio no está lesionado aún, pues en nuestros enfermos de alguna edad (de 45 a 55 años) la curva de tolerancia glucosada permanece baja, a pesar de que el cuadro clínico y hematológico había recobrado ya su aspecto normal y estando todavía los enfermos sometidos a la hepatoterapia parentérica. Esto parece indicar que en el esprú se producen ciertas lesiones gastrointestinales de carácter permanente sobre las cuales no ejerce gran mejoría el tratamiento hepatoterápico.

De acuerdo con las observaciones de Hanes,<sup>10</sup> las elevaciones de las curvas de tolerancia glucosada en nuestros enfermos eran altas cuando

administrábamos la glucosa por vía intravenosa. Si, además de esto, tomamos en consideración las observaciones de Barker y Rhoads,<sup>11</sup> sobre la absorción de las grasas en 5 casos de esprú, parece entonces tener más probabilidades de certeza la tesis de la deficiencia de absorción intestinal que la de la alteración del metabolismo de los azúcares y las grasas. Como prueba de lo que decimos hemos de tener en cuenta que en los 16 casos de esprú autopsiados apareció siempre el páncreas de tamaño y color normales, y su estructura histológica estaba inalterada, excepto en dos ocasiones. En una de ellas "los acini aparecían generalmente colapsados, lo que indicaba su inactividad." En el otro caso el páncreas era "grande, pero no existían áreas hemorrágicas o necrósicas. El tejido adiposo había reemplazado parte del parenquima, pero la víscera, por lo demás, aparecía de aspecto normal."

**TUBO GASTROINTESTINAL.** El relieve de la sintomatología en el esprú fué lo primero que llamó la atención de los investigadores. Brown (1908)<sup>8</sup> describió el esprú como una inflamación crónica, progresiva y subaguda del trayecto intestinal, de carácter bien definido, con degeneración y destrucción subsiguiente de los tejidos lesionados. Faber y Justi<sup>8</sup> suponen, en cambio, que las alteraciones y destrucciones de las vellosidades intestinales eran, simplemente, fenómenos de degeneración postmortem.

En una investigación reciente de Rodríguez Olleros,\* con examen gastroscópico directo de unos cuantos enfermos, la mucosa gástrica aparece atrófica, pero sus alteraciones no son tan notables como las que se observan en la anemia perniciosa. Mackie, Miller y Rhoads,<sup>12</sup> y Miller y Barker<sup>13</sup> han descrito cierta configuración característica del intestino delgado al observarlo con los rayos X. En una laparotomía exploratoria de un caso muy grave de esprú† pudimos comprobar variaciones de calibre en las distintas circunvoluciones intestinales, con atrofia y dilatación enorme del intestino delgado, el cual aparecía casi transparente.

**HEMATOGRAMA.** Hemos utilizado en nuestras investigaciones el hematócrito de Wintrobe, siguiendo en todo momento la técnica de este autor, utilizando sangre venosa para verificar los recuentos y cálculos. La sangre para el recuento reticulocitósico la tomábamos generalmente de la yema del dedo. Al hacer el cálculo de la media volumétrica globular, el índice colorimétrico, la media hemoglobínica de concentración celular, etc., hemos hecho uso de la tabla de valores sanguíneos normales (1

\* Comunicación personal.

† Operación practicada por el Dr. Noya Benítez.

por ciento) en los habitantes de Puerto Rico, calculados por nosotros y por Costa Mandry.

Las cifras aceptadas como norma eran, para el sexo masculino: 5,000,000 de eritrocitos; 14.5 gms. (100 por ciento) de hemoglobina y 42 por ciento de glóbulos apilados. Para el sexo femenino: 4,500,000 eritrocitos; 14.5 gms. (100 por ciento) de hemoglobina y 41 por ciento de glóbulos apilados.

A excepción de un solo caso (un enfermo cuya médula ósea estaba, probablemente, en estado hipoplásico) en que la media volumétrica celular resultó ser de 89 micras cúbicas, la media volumétrica celular más baja, en nuestro grupo de 150 enfermos, alcanzó la cifra de 102 micras cúbicas, y la más alta 222, dando un promedio en todo el grupo de 123.6 micras cúbicas.

El índice colorimétrico fué inferior a 1 en 23 casos; en dos casos descendió a .70 y .64, respectivamente. El índice más alto fué de 2.2, con un promedio general de 1.22. El índice volumétrico nunca descendió de 1; el de mayor altura de 2.3; promedio general de 1.39.

La media hemoglobínica celular osciló entre 26 y 59 microgramos, dando un promedio general de 36.6 microgramos.

La media hemoglobínica de concentración celular resultó de 22 por ciento, o inferior a esta cifra, en 4 casos. La más baja, 20 por ciento, y la más alta en todo el grupo, 45 por ciento, dando un promedio general de 26.1 por ciento.

La cantidad de hemoglobina osciló entre 16.5 y 102 por ciento, con 66 por ciento de promedio general.

La cantidad de glóbulos rojos osciló entre 690,000 y 4,410,000 por mmc., dando un promedio general de 2,710,000 por mmc.

TABLA 2

<i>150 casos de esprú</i>	<i>Porcentaje mínimo</i>	<i>Porcentaje máximo</i>	<i>Promedios</i>
Hemoglobina	2.4 gms. (16.5%)	14.8 gms. (102%)	9.7 gms. (66%)
Eritrocitos	690,000	4,410,000	2,710,000
Células apiladas	10.5 mm.	44 mm.	33.49 mm.
Leucocitos	1,550	13,600	5,280
Índice colorimétrico	0.64	2.2	1.22
Índice volumétrico	1.0	2.3	1.39
Media volumétrica celular	89 micras cúb.	220 micras cúb.	123.6 micras cúb.
Media hemoglobínica celular	26 m. gms.	59 m. gms.	36.6 m. gms.
Media hemoglobínica celular (conc.)	20%	45%	26.1%

La cifra leucocitaria más baja fué 1,550 por mmc.; la más alta, 13,600; el promedio general, 5,280 por mmc.

La anemia, pues, del esprú, podemos asegurar con toda certeza, es casi constantemente de tipo macrocítico, generalmente hipercrómica, alguna vez hipocrómica, muy rara vez normocítica; pero nunca es microcítica.



Aspecto de la médula del esternón en el esprú

A excepción, quizás, de un caso comunicado por nosotros en 1934,<sup>14</sup> en todos los enfermos con anemia microcítica hipercrómica, en los que se sospechó la existencia de esprú, este diagnóstico ha habido que descartarlo más tarde definitivamente, cuando se ha hecho una investigación más minuciosa en vida del enfermo, o se ha podido practicar la autopsia.

INDICE ICTÉRICO. Muy rara vez hemos encontrado en el suero sanguíneo de nuestros enfermos una cantidad apreciable de bilirrubina para poder

determinar el índice icterico. Cifras superiores a 10 unidades se dieron en 15 casos, y de más de 20 en otros 3. Las cifras corrientes eran 2, 3 y 4.

**MÉDULA DEL ESTERNÓN.** Con arreglo a la técnica de Osgood y Young, practicamos la aspiración de la médula de este hueso, estudiando su estructura en 40 casos, pero ahora solamente daremos los resultados de 28 que fueron observados antes de iniciar el tratamiento, repitiendo las observaciones a los 10 días y a los 2 meses después de la primera inyección de extracto hepático.

En el jugo medular aspirado del esternón aparecían frecuentemente megaloblastos. En todos los casos, a excepción de uno (Núm. 135), pudimos dictaminar con una simple ojeada al portaobjetos la constitución medular. Por lo general, siempre aparecían, tarde o temprano, más eritroblastos, recientes o tardíos, que normoblastos, y únicamente en cinco ocasiones el número de megaloblastos resultó superior al de los normoblastos en el recuento diferencial.

Preparábamos siempre el frotis sobre el portaobjetos directamente, con el jugo medular recién aspirado, y teñíamos después con Jenner-Giemsa. En muy pocas ocasiones empleamos en nuestra observación tinte supravital; pero para el cómputo reticulocitario teñíamos siempre con azul cresil.

Verificamos los recuentos diferenciales sobre 500 células nucleadas.

TABLA 3

	ESPRÚ (Promedios)		
	Recuento inicial	10 días después	2 meses después
Megaloblastos	6.31	1.79	0.60
Eritroblastos tempranos	8.71	3.06	1.17
Eritroblastos tardíos	11.12	5.23	2.80
Normoblastos	15.59	11.68	11.26
Mieloblastos	.72	1.24	0.63
Premielocitos	2.60	3.53	3.40
Mielocitos (Neut.)	17.83	16.46	17.51
Mielocitos (Eos.)	2.77	3.54	2.51
Mielocitos (Baso.)	0.30	1.78	0.40
Polinucleados (Neut.)	26.92	44.14	51.91
Polinucleados (Eos.)	1.91	1.26	2.43
Monocitos	0.03	0	0
Linfocitos	5.11	5.95	4.89
Megacariocitos	0.07	0.24	0.06

Rara vez pudimos observar megacariocitos, células plasmáticas ni monocitos. La proporción de megaloblastos más baja en los recuentos fué de 0.2 por ciento (Caso núm. 135). En este caso vimos también muy pocos eritrocitos y un número relativamente grande de normoblastos. La cifra más alta de megaloblastos en el recuento diferencial llegó a 23.4 por ciento. En este caso (Núm. 157) los eritroblastos llegaban a 12.2 por ciento al comienzo, y a 9.8 por ciento al final, con 8.6 por ciento de normoblastos.

En la tabla 3 aparecen los promedios de los recuentos diferenciales practicados en la pulpa medular de 28 enfermos.

Puede observarse que los megaloblastos desaparecen gradualmente hasta llegar a 0.60 por ciento al cabo de dos meses, y los granulocitos neutrófilos aumentan desde 26.92 por ciento hasta 44.14 por ciento en diez días, alcanzando el 51.91 por ciento al terminar el período de observación.

Las células nucleadas de la médula ósea aparecen clasificadas en la tabla 4 como elementos eritroblásticos, mieloblásticos y linfoblásticos. Estos últimos no sufren alteración durante el período de observación; en cambio, los eritroblastos disminuyen de 41.73 a 21.76 por ciento en diez días y bajan a 15.83 por ciento al finalizar los dos meses de tratamiento. Los elementos mieloblásticos aumentan de 53.05 por ciento, hasta alcanzar el 78.79 por ciento en un período de dos meses.

En 3 casos hemos podido observar notables alteraciones hematológicas en la médula, al cabo de tres días de haber puesto la primera inyección de extracto hepático, antes que apareciese ningún signo de regeneración sanguínea en la circulación periférica y antes también de que se notase ningún síntoma de mejoría en los trastornos gastrointestinales de los enfermos. Este fenómeno puede verse en la tabla 5.

La madurez de los megaloblastos se verificaba con gran rapidez. Su número (23.4 por ciento) y el de los eritroblastos tempranos (12.2 por

TABLA 4

ESPRÚ			
<i>Médula ósea</i>	<i>Recuento inicial</i>	<i>10 días después</i>	<i>2 meses después</i>
Eritroblástica	41.73	21.76	15.83
Mieloblástica	53.05	71.95	78.79
Linfoblástica	5.11	5.95	4.89

TABLA 5

<i>Médula ósea en un caso</i>	<i>Recuento inicial</i>	<i>Al 3<sup>o</sup> día</i>
Megaloblastos	23.4	12.2
Eritroblastos tempranos	12.2	8.8
Eritroblastos tardíos	9.8	23.2
Normoblastos	8.6	28.8
Mieloblastos	.6	0
Premielocitos	2.0	.6
Mielocitos (Neut.)	12.4	7.6
Mielocitos (Eos.)	2.2	2.0
Mielocitos (Baso.)	.2	0
Polinucleados (Neut.)	18.2	13.8
Polinucleados (Eos.)	2.8	2.0
Monocitos	.4	0
Linfocitos	7.0	1.0
Megacariocitos	.2	0

ciento) disminuyó en 3 días a 12.2 por ciento y 8.8 por ciento, respectivamente. Los eritroblastos tardíos (9.8 por ciento) y los normoblastos (8.6 por ciento) aumentaron en 3 días hasta 23.2 por ciento los primeros y 28.8 por ciento los segundos.

¿PUEDE CONSIDERARSE EL ESPRÚ COMO UNA ENFERMEDAD ORIGINAL DEL TUBO DIGESTIVO? El predominio de las manifestaciones gastrointestinales y la recurrencia de los calambres musculares y la diarrea, en ciertos casos, aún después que se ha completado la mejoría del estado de la sangre, parecen corroborar la tesis de que el esprú es en esencia una enfermedad que tiene su origen en el canal digestivo. Por otra parte, según nuestra experiencia, los enfermos anémicos raras veces acuden a tratarse hasta que la enfermedad está muy avanzada. Lo contrario, precisamente, de lo que ocurre con los enfermos que sufren de diarrea, los cuales van prontamente a tratarse su enfermedad.

Hemos tenido la oportunidad de observar y estudiar casos bien recientes de esprú tropical, de una o dos semanas de duración, y siempre hemos podido observar una anemia macrocítica en la sangre periférica y un aumento del número de megaloblastos en la pulpa esternal. Añádase a esto algo más elocuente aún: existen casos en que sólo se observa una anemia macrocítica que data de algunas semanas o quizás meses, antes de que hayan aparecido los primeros trastornos gastrointestinales con su glositis característica.

Como un dato más que justifica la presunción de que la enfermedad tiene ante todo su origen en el sistema hematopoyético, hemos citado

antes el hecho de que la madurez de los megaloblastos en la médula ósea comienza a iniciarse inmediatamente después de instituída la hepatoterapia, y precede siempre a la aparición de los primeros síntomas de mejoría de los trastornos gastrointestinales.

TRATAMIENTO. Es un hecho evidente que los dos medios más eficaces en el tratamiento del esprú son una dieta apropiada y la administración de extracto de hígado. Según nuestro modo de ver, la medicación de ciertas drogas (ácido clorhídrico, calcio, fósforo, pancreatina, los colagogos y algunos extractos glandulares) no tiene apenas valor alguno en esta enfermedad. Parecénos también, y en esta opinión nos acompañan muchos colegas en Puerto Rico, que una dieta rica en proteídos y pobre en grasas e hidratos de carbono, como la preconizada por Ashford, es muy importante, pues modera las molestias del enfermo, por lo menos mientras reside en un clima cálido.

Según Miller y Rhoads,<sup>15</sup> la flatulencia, las molestias intestinales, los calambres musculares y la diarrea reaparecen siempre más de una vez en los enfermos que han sufrido la enfermedad, a menos que se les administre una cantidad suficientemente grande de extracto hepático a intervalos repetidos. Así ocurrió en nuestros enfermos, no obstante haber desaparecido los trastornos en la composición de la fórmula hemática. Según otros autores, la disfunción intestinal es la que sirve de guía para la administración del hígado.

Miller y Barker<sup>13</sup> modificaron después esta regla, asegurando que "la prolongación de la dieta en el esprú, acompañada de la hepatoterapia, proporciona al enfermo un alivio más completo de sus síntomas gastrointestinales que el extracto hepático solo."

Según nuestra experiencia, en los enfermos jóvenes, que solamente han tenido trastornos digestivos moderados, o que no han sufrido manifestaciones de esta naturaleza, no tiene gran importancia el que se sometan o no a una dieta estricta; pero en los antiguos, en los que la enfermedad es de larga fecha y con sintomatología dilatada, que puede haber producido ya lesiones permanentes del aparato digestivo, los preparados hepáticos, ni aún cuando se administren a grandes dosis, logran mejorar la diarrea, a menos que se les prescriba un régimen dietético riguroso.

En comunicaciones anteriores<sup>16, 17</sup> hemos mencionado el fracaso en esta enfermedad de ciertos preparados considerados de gran eficacia en el tratamiento de la anemia perniciosa addisoniana. Ni el "Ventriculin," ni el "Extralin," ni el extracto autolizado de hígado han dado resultado

en el tratamiento del esprú, y ello no debe depender completamente de la deficiencia de absorción gastrointestinal, pues muchas veces nosotros hemos podido mejorar la anemia y la sintomatología general de los enfermos administrando solamente extracto acuoso de hígado ("Valentine"). El recuento más alto de reticulocitos (65 por ciento) que hemos visto en un enfermo de esprú, se manifestó después de haberle dado a tomar (*per os*) extracto acuoso de hígado, una vez que hubo fallado la administración de grandes dosis de "Ventriculin" durante 15 días.

Hemos utilizado para la terapia parenteral del esprú la mayoría de los productos norteamericanos y europeos recomendados por su eficacia contra las estados anémicos. Hemos ensayado, sobre todo, el preparado número 343 de la casa Lilly. Ya hemos comunicado anteriormente los resultados obtenidos con la hepatoterapia en 85 casos. La reacción reticulocitósica más moderada fué de 1.5 por ciento, y la más elevada de 42 por ciento (un enfermo cuyos hematíes sumaban 990,000 por mmc.), con un promedio en toda la serie de nuestros enfermos de 10.5 por ciento.

El preparado número 343 de la casa Lilly es un extracto relativamente crudo o diluído de hígado, que deja un gran residuo de cenizas al incinerarlo y contiene bastante materia inerte, aunque, indudablemente, debe poseer bastante contenido del complejo vitamínico B<sub>2</sub>. Su efecto beneficioso en alto grado sobre la anemia del esprú es bien evidente. Los extractos concentrados de hígado, que no contienen sino trazas de los distintos componentes de la vitamina B, resultaron beneficiosos en el tratamiento de la anemia perniciosa. Así pues, si la anemia del esprú no hubiera respondido a la administración de extractos hepáticos concentrados, ello nos hubiera servido de indicio para diferenciarla de la anemia perniciosa addisoniana y para afirmar la existencia de una hipovitaminosis (B<sub>2</sub>).

En estas circunstancias, y para poner en claro este punto, decidimos estudiar la reacción clínica y hemática del esprú ante la aplicación parentérica del extracto de hígado concentrado.

Con este propósito emprendimos nuestra observación con 70 casos.

En contra de lo que esperábamos, nuestros primeros ensayos con los extractos hepáticos concentrados produjeron una rápida mejoría clínica y del estado de la sangre. Administramos una sola dosis de 2 cc. de extracto de hígado, por vía endoesternal, a 4 enfermos cuyos primeros recuentos eritrocíticos oscilaban, antes del tratamiento, de 1 a 2 millones por mmc., y a otro enfermo con 3 millones de hematíes. La glositis cedió prontamente en todos ellos, y los reticulocitos ascendieron

al cabo de 5 a 7 días, hasta alcanzar las cifras de 24, 28.1, 20.5 y 24.3 por ciento en los 4 enfermos más anémicos. El quinto paciente, cuya anemia era más leve (unos 3 millones de glóbulos), reaccionó con una reticulocitosis de 10.1 por ciento. A los pocos días después ascendió por segunda vez, pero moderadamente, cuando recomendamos el tratamiento hepatoterápico inyectándole extracto hepático concentrado por vía intramuscular.\*

Únicamente por vía de ensayo, inyectamos el producto dentro del esternón, pudiendo contrastar los mismos efectos que cuando lo hacíamos intravenosamente. En los demás enfermos (65) administramos siempre la inyección intramuscular, comenzando por 1 cc. diariamente, tres días seguidos, y de ahí en adelante 1 cc. cada tercer día durante

TABLA 6

*Reacción reticulocitósica*

<i>Recuento inicial de hemáties</i>	<i>Promedios</i>	<i>Extracto concentrado de hígado</i>
1	35%	26%
1.5	22%	23%
2	14%	16%
2.5	8%	6%
3	4%	5%

el primer mes, y 1 cc., cada 5 días, durante el segundo mes, lo cual es una combinación de dosis mayor es que las que recomiendan los fabricantes del extracto de hígado concentrado para el tratamiento de la anemia perniciosa. Los extractos diluidos de hígado, según hemos podido observar, son menos eficaces en el esprú que en la anemia perniciosa, pues esta enfermedad es más resistente y se necesita inyectar dosis mucho más grandes.

La reacción reticulocitósica más baja que hemos visto en nuestros enfermos fué de 2 por ciento, la cual se dió en aquellos cuyo recuento inicial de glóbulos rojos fué de más de 3,500,000; y la más alta alcanzó 35.5 por ciento en un enfermo que sólo tenía 830,000 hemáties. El promedio general en la reacción reticulocitósica fué de 10.5 por ciento, la misma cifra, exactamente, que obtuvimos cuando utilizamos el producto de la casa Lilly, Núm. 343.

\*El producto (ampollas de 1 cc. de extracto de hígado concentrado procedente de diferentes lotes) nos lo proporcionó el Dr. Guy W. Clark, farmacéutico de los Laboratorios Lederle.

Observamos una reacción reticulocitósica mayor cuando inyectamos extractos diluídos al grupo de enfermos cuyo recuento hemático inicial daba una cifra inferior a un millón. En los otros grupos de enfermos (recuento globular inicial de más de millón y medio) la reacción reticulocitósica provocada por el extracto hepático concentrado es tan buena como la que se obtiene con otros extractos crudos en esta enfermedad, y hasta iguala a la que se obtiene con los standard en potencia hepática que recomienda la A. M. A. para el tratamiento de la anemia perniciosa.

Hubo un solo caso (Núm. 135) que presentó una anemia normocítica muy grave, de acusado tipo hipocrómico, sin megaloblastos en la pulpa medular del esternón. Durante algún tiempo dudamos en formular el diagnóstico de esprú. En esta única ocasión el extracto concentrado de hígado no provocó la crisis reticulocitósica.

Creemos, pues, que parece lógico deducir la eficacia del extracto concentrado de hígado en todos los casos de esprú en que exista una anemia macrocítica hiper o hipocrómica.

Únicamente en cuatro enfermos de los 150 que aquí presentamos, pudimos contrastar signos evidentes de degeneración medular. Dos de éstos (Núms. 3 y 22) habían estado bajo observación y tratamiento médico desde el año 1932, habiendo mejorado sus síntomas neurológicos. A los otros dos (Núms. 76 y 140) se les inyectaron dosis de 1 cc. de extracto concentrado. Uno de ellos, que fué conducido en brazos al consultorio cuando se le comenzó a inyectar, caminaba ya por sí solo mucho antes de que su sangre llegase al estado normal. El otro está aún bajo tratamiento y ya empieza a mejorar de su padecimiento nervioso. En este último enfermo la dolencia se confunde con la anemia perniciosa; presenta signos de degeneración de los cordones medulares posteriores, tiene la lengua normal, padece de aclorhidria posthistamínica, ha enflaquecido poco, sufre de cuando en cuando trastornos gastrointestinales, tiene un índice ictérico de 10, pero la altura de la curva de tolerancia glucosada está disminuída.

Cuatro enfermos (tres hembras y un varón) presentaron signos degenerativos de la médula espinal. Acabamos de mencionar uno de ellos, que tenía aclorhidria posthistamínica; otro no quiso dejarse introducir el tubo gástrico; los otros dos tenían ácido clorhídrico libre en el estómago, según se pudo comprobar por el análisis fraccional de su contenido.

Los enfermos de esprú mejoran, por lo general, de una manera espectacular durante los 10 primeros días, o al cabo de uno o dos meses

de tratamiento hepatoterápico parenteral y una dieta apropiada; pero de ahí en adelante la mejoría progresa con extrema lentitud, a pesar de inyectar grandes dosis de hígado acompañadas de sales de hierro. Tan es así que, de todos los enfermos de nuestro grupo, sólo unos pocos llegan a tener una fórmula de composición sanguínea absolutamente normal al cabo de dos meses de tratamiento, y en el 52 por ciento del total de enfermos, al final de ese período de tiempo, predominaba el número de macrocitos, como lo demuestra la persistencia de una media volumétrica celular de más de 100 micras cúbicas.

En dos ocasiones pudimos observar reacciones alérgicas tras la inyección intramuscular del extracto hepático, lo que nos obligó a desistir de la medicación. En uno se presentó un ataque de asma, rinitis, urticaria y migraña, todo al mismo tiempo. Al otro se le declaró un edema angioneurótico bien ostensible.

Hubo una defunción que ocurrió poco tiempo después de admitir el enfermo en el hospital, antes de que pudiéramos completar el estudio de la sangre, habiendo tenido que hacer el diagnóstico definitivo en la autopsia.

La mortalidad por esprú alcanza en Puerto Rico la cifra de 65 por millón de habitantes, y esta cifra no ha variado durante los últimos años,

TABLA 7

*Estadística del Departamento de Sanidad  
1927-28*

*Esprú*

*Defunciones y proporción de mortalidad por cada 100,000 habitantes.  
Mortalidad general por 1,000 habitantes.*

Año	ESPRÚ		MORTALIDAD GENERAL	
	Defunciones	Porcentajes	Defunciones	Porcentajes
1927			30,500	20.6
1928	88	5.9	35,467	23.6
1929	196	12.8	38,534	25.3
1930	105	6.8	28,870	18.6
1931	92	5.8	32,146	20.4
1932	109	6.8	35,610	22.3
1933	161	9.9	36,763	22.6
1934	139	8.4	31,703	19.2
1935	109	6.5	30,753	18.4
1936	104	6.1	34,788	20.5
1937*	116	6.5	37,132	20.9

\* Cifras provisionales.

según se demuestra por las tablas del Negociado de Estadísticas del Departamento de Sanidad Insular.

#### CONCLUSIONES

(1) Exponemos en el artículo precedente una investigación clínica y hematológica verificada en 150 casos de esprú.

(2) Según hemos podido comprobar, existe indudablemente una predisposición racial y, probablemente, un factor hereditario predisponente a la enfermedad.

(3) Las alteraciones óseas, observadas por los investigadores europeos y norteamericanos, no han podido comprobarse en esta investigación.

(4) Hay una baja del metabolismo basal en esta enfermedad, según hemos observado en 10 casos que hemos estudiado.

(5) Como éste es un país tropical donde abundan los estados diarreicos, la prueba de la tolerancia de la glucosa tiene, en nuestra opinión, cierto valor para formular el pronóstico de la enfermedad, pero esta misma prueba no es tan importante en Puerto Rico para formular el diagnóstico del esprú.

(6) El dato de laboratorio más constante en todos los análisis practicados es la presencia de una anemia macrocítica, generalmente de tipo hiperocrómico, alguna vez hipocrómico, con una pulpa medular de tipo megaloblástico.

(7) Nosotros propendemos a considerar el esprú como una enfermedad que se origina principalmente en el sistema hematopoyético y no en el tracto gastrointestinal.

(8) A pesar de su escaso contenido de vitamina B, el extracto concentrado de hígado dió resultados muy beneficiosos en el tratamiento del esprú tropical, aún en los casos en que existían complicaciones de la médula espinal.

(9) La mortalidad por esprú en la isla de Puerto Rico se calcula en 65 por millón de habitantes durante el año.

#### RECONOCIMIENTO

Deseamos expresar nuestra gratitud por la ayuda que nos prestaron en la elaboración de este estudio, al Dr. O. Costa Mandry, que ejecutó los análisis químicos, a Dn. Luis G. Hernández, que compuso las curvas de la tolerancia glucosada, al Dr. Salvador Sierra, que hizo las radiografías cardiorácicas, a la Srta. Clemencia Benítez, que estudió la

sangre y el jugo medular, y al Dr. Francisco Capó, que nos dió toda clase de facilidades para verificar nuestras observaciones en los enfermos de esprú del Hospital Municipal de San Juan.