

## TEMA MEDICO DE ACTUALIDAD

### **Síndrome de Malabsorción, con especial referencia al Sprue Tropical, Sprue no Tropical y Enfermedad Celíaca**

por el

Dr. Mario Miranda G.\*

#### **I. Síndrome de Malabsorción**

##### **A) CONCEPTO DEL SÍNDROME DE MALABSORCIÓN**

El concepto de síndrome de malabsorción ha tenido su origen en la conveniencia de clasificar en un grupo aparte varias afecciones que teniendo diferentes etiologías comparte, como hecho fisiopatológico común, una defectuosa absorción de los alimentos en el tubo digestivo. La característica clínica principal del síndrome de malabsorción es la presencia de diarrea indolora, con deposiciones bultosas y con un contenido de grasa mayor que lo normal. Este concepto, de un amplio significado, es también el resultado de una mejor comprensión de estas entidades, pues se ha demostrado que en la mayoría de ellas el defecto de absorción afecta varios elementos. Por ejemplo, el viejo término *esteatorrea idiopática* es actualmente inadecuado como título para una enfermedad en la cual no sólo las grasas sino también muchos otros componentes de la dieta se absorben mal.

El síndrome de malabsorción ha sido descrito acompañando siempre o algunas veces las siguientes entidades: esteatorrea idiopática o sprue no tropical, enfermedad celíaca, sprue tropical, enteritis regional, linfosarcoma del intestino delgado, resecciones quirúrgicas del tracto digestivo, enfermedad de Whipple, escleroderma con compromiso del tubo digestivo, amiloidosis y tuberculosis intestinal y de los linfáticos mesentéricos y ciertas alteraciones hepatopancreáticas (7-53-61).

##### **B) MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS Y CLASIFICACIÓN**

Una defectuosa absorción de los alimentos puede deberse a alteraciones varias del tubo digestivo: déficit en la digestión; compromiso de la pared del

\* W. K. Kellogg Foundation Fellow. Becado de la Caja Costarricense de Seguro Social. Second (Cornell) Medical Division Bellevue Hospital, New York City, 1957.

intestino delgado, como infiltración por linfosarcoma o amiloide, o la causa íntima puede ser desconocida, como en los sprues y la enfermedad celíaca.

Las afecciones en que se puede encontrar esteatorrea se pueden clasificar como sigue, de acuerdo con MUDGE (41). Aunque la esteatorrea es solo una parte de un desorden más amplio, la clasificación puede presentarse como una del síndrome de malabsorción.

1. Defectos en la digestión y/o en la emulsificación.
  - a) Hepática. Ictericia obstructiva, hepatitis.
  - b) Pancreatógena. Fibrosis cística, pancreatitis crónica, post-pancreatometomía.
  - c) Gastrógena. Post-gastrectomía.
2. Reducción del Intestino delgado.
  - a) Post-resección.
  - b) Fístulas.
3. Defectos en la Absorción de Etiología no Precisada.
  - a) Enfermedad Celíaca.
  - b) Sprue.
4. Enfermedades que afectan la pared intestinal.
  - a) Enteritis regional.
  - b) Escleroderma.
  - c) Amiloidosis.
5. Enfermedades de los Linfáticos del Intestino.
  - a) Tuberculosis.
  - b) Enfermedad de Hodgkin.
  - c) Lipodistrofia intestinal (Enfermedad de Whipple).
6. Tránsito acelerado.

Una moderada esteatorrea puede estar asociada a diarrea de cualquier origen.

La clasificación indica el principal trastorno en cada entidad. Es importante darse cuenta que mientras en el sprue tropical y no tropical y en la enfermedad celíaca la malabsorción siempre está presente y constituye la principal manifestación, en otras afecciones como linfosarcoma del intestino delgado, en-

teritis, Hodgkin y lipodistrofia, la malabsorción es sólo ocasional y no se presenta en todos los casos.

En la siguiente revisión nos vamos a limitar al estudio del sprue tropical, del sprue no tropical o esteatorrea idiopática y a la enfermedad celíaca.

## II. CUADRO CLÍNICO DEL SPRUE TROPICAL

El cuadro clínico del sprue tropical se caracteriza por la iniciación, súbita o insidiosa, de síntomas gastrointestinales, principalmente diarrea, dispepsia, glositis y anorexia. Síntomas generales prominentes son una marcada pérdida de peso, astenia e hipotensión. Entre las alteraciones de laboratorio más frecuentes están la anemia, comúnmente de tipo macrocítico y una cantidad aumentada de grasa en las deposiciones.

El sprue tropical ha sido estudiado por diferentes investigadores (27, 37, 45, 46, 54) principalmente en la *India*, *Puerto Rico* y *Cuba*. Aunque es una afección vastamente extendida en el cinturón tropical, es desconocida en algunos países de esta zona, como *Brasil* (62). La enfermedad afecta todas las edades y han sido estudiados casos desde los 12 hasta 78 años de edad (45). Los síntomas diarrea, dispepsia y pérdida de peso se presentan en 100 por ciento de los casos (54); en otra serie (45) la diarrea estuvo presente en 90 por ciento de los pacientes; la diarrea no tiene características constantes, su iniciación puede ser súbita; generalmente las deposiciones son de muy mal olor y reacción ácida; sólo en 15 por ciento de los casos las deposiciones tuvieron las clásicas características descritas en el sprue (54) o sea heces pálidas, bultosas y grasosas. La glositis, debilidad y anorexia se presentan en 90 por ciento de los pacientes (45, 54).

Al examen físico los signos más frecuentes son la emaciación (90%), hipotensión (92%), pigmentación de la piel (32%) y pirexia (37%), (45, 54). Es común el hallazgo de una proctitis y gastritis catarral, cambios que corresponden a alteraciones similares que se observan en la lengua y mucosa bucal (45, 47). En pacientes con glositis también se ha encontrado un alto porcentaje de ellos con cambios tróficos en la mucosa gástrica, habiéndose demostrado estos cambios reversibles después del tratamiento (33).

La presencia de anemia de tipo macrocítico o de otro tipo es un hecho frecuente pero no constante. En algunas series sólo 14.4 por ciento de los enfermos presentaron anemia hiperocrómica (54) mientras que otros autores encuentran anemia macrocítica con médula megaloblástica en 90 por ciento de los casos (46) y aún exigen este hallazgo para clasificar el caso como sprue (27, 27, 47). En pacientes con sprue tropical se encuentra ácido clorhídrico libre en el estómago en más del 90 por ciento de ellos (47); es frecuente el hallazgo de hipocalcemia (54).

## III. CUADRO CLÍNICO DEL SPRUE NO TROPICAL O ESTEATORREA IDIOPÁTICA, Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD CELÍACA.

Actualmente hay suficiente evidencia en favor de que la esteatorrea idio-

pática o sprue no tropical, en los adultos, y la enfermedad celíaca en los niños, son afecciones muy estrechamente relacionadas y obedecen a un defecto constitucional hereditario. Esta relación está apoyada por las similitudes clínicas y de laboratorio y por hechos genéticos; se ha observado que algunos adultos con esteatorrea idiopática han sido celíacos en su infancia (8) y que hay una incidencia familiar de enfermedad celíaca y de sprue no tropical (mayor que la que ocurriría por simple probabilidad (6, 57). Consideraremos a continuación el cuadro clínico del sprue no tropical. Esta enfermedad ha sido definida como una afección de malabsorción cuya principal alteración está en el intestino delgado pero sin que se puedan encontrar en éste cambios anatomopatológicos evidentes. Se caracteriza por los siguientes síntomas: una marcada pérdida de peso, diarrea esteatorreica, una curva aplanada de la tolerancia a la glucosa, alteraciones a rayos X de la motilidad intestinal, anemia, hipoproteinemia con edema, hipocalcemia, tetania y osteomalacia, hemorragias subcutáneas y viscerales debidas a hipoprotrombinemia, y deficiencias vitamínicas secundarias (16). La esteatorrea idiopática ha sido considerada la causa más frecuente del síndrome de malabsorción. Afecta todas las edades del adulto y ha sido descrita solo en la raza blanca; los síntomas constitucionales por regla general están presentes y son importantes. Astenia y pérdida de peso existen en más del 90 por ciento de los casos (57). El déficit ponderal es severo y puede ser extremo. Los síntomas gastrointestinales por lo general son los que obligan al enfermo a consultar, y en una serie de 100 casos (57) se encontraron en el siguiente orden de frecuencia: glositis 90 por ciento, diarrea 80 por ciento, flatulencia 59 por ciento, náusea 39 por ciento, vómito 35 por ciento, malestar abdominal 31 por ciento, dolor abdominal 16 por ciento. Otros síntomas son lesiones de la piel, púrpura, tetania y calambres y dolores reumáticos, los cuales son menos frecuentes que los gastrointestinales. Los síntomas neuróticos son raros (57).

Conviene ampliar algunas características de la diarrea. Esta puede durar años y tiene una definida tendencia a presentarse en crisis que duran de días a pocas semanas. En el caso típico las deposiciones son abundantes, untuosas, pálidas y fétidas. También pueden ser líquidas y espumosas. Por lo general no se acompañan de dolor y retortijones intestinales y tampoco tienen la característica de la disentería, o sea la presencia de mucus, pus o sangre.

Al examen físico los pacientes tienen el aspecto del enfermo crónico, con evidencias de marcada pérdida de peso. Son frecuentes la hipotensión arterial, pigmentaciones de la piel, generalmente en las extremidades, signos de anemia en cerca del 90 por ciento de los pacientes, y edema de las extremidades inferiores en un tercio de los casos. Otros signos pueden ser dedos en palillo de tambor, esplenomegalia y coiloniquia.

Entre las alteraciones de laboratorio un aumento del contenido de grasa en las deposiciones es uno de los hechos más característicos. Grasa fecal en cantidad mayor de 10 gms. en las 24 horas cuando el contenido de grasa en la dieta es relativamente bajo confirma el diagnóstico de esteatorrea (15). La anemia es muy frecuente, aunque no se encuentra en todos los casos; puede ser de tipo hipocrómico, normocrómico o hiperocrómico macrocítico. TREVOR (57)

encontró macrocitosis en dos tercios de los pacientes vistos por primera vez. La megaloblastosis de la médula ósea es común en los casos con macrocitosis en la sangre periférica. Otras frecuentes alteraciones de laboratorio son hipocalcemia, hipoprotrombinemia, hiponatremia, hipopotasemia y una curva aplanada de tolerancia a la glucosa.

#### IV. CUADRO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

Ya se ha dicho que algunos autores consideran la enfermedad celíaca y el sprue no tropical como la misma entidad, manifestándose a diversas edades (, 4), y el cuadro clínico de ambas es esencialmente similar.

En la enfermedad celíaca no hay ningún hecho de laboratorio que pueda considerarse patognomónico, y la naturaleza esencial de la afección es desconocida. En una revisión de 58 casos (9) la enfermedad presentó las siguientes características: se manifiesta entre los seis meses y los cinco años de edad, comenzando insidiosamente pero con tendencia posterior a evolucionar en crisis; existe diarrea persistente o recurrente con deposiciones bultuosas, fétidas, de 3 a 5 al día y con un contenido aumentado de grasa. El abdomen es voluminoso, los músculos hipotónicos y disminuídos de volumen, los niños se encuentran retardados en su desarrollo ponderal. No existe una causa anatómica o bacteriológica que explique los síntomas. El estudio de las enzimas pancreáticas demuestra una reducción de la amilasa pero cantidad normal de tripsina y lipasa; la curva de la tolerancia a la glucosa es plana en un tercio de los casos, baja en otro tercio y normal en el restante; la hipoproteinemia es prácticamente constante; el contenido de grasa en las deposiciones está aumentado, siendo este un requisito para el diagnóstico. La anemia es muy frecuente y por lo general de tipo microcítico hipocrómico (62, 41) pero puede existir macrocitosis (62). La determinación del caroteno en la sangre revela valores muy bajos.

La enfermedad celíaca tiene una mortalidad relativamente baja. En un grupo de 58 niños, tres fallecieron a causa de la afección (19). El curso normal es hacia una mejoría y el restablecimiento. Sin embargo, en edades posteriores y a pesar de la ausencia de manifestaciones clínicas evidentes, persisten alteraciones metabólicas y de laboratorio que demuestran que la enfermedad no cura, sino simplemente desaparecen sus manifestaciones clínicas. Entre las alteraciones que persisten debe mencionarse un aumento del contenido de grasa en las deposiciones, disminución del contenido de caroteno en la sangre, alteraciones en la curva aplanada de tolerancia a la glucosa (19).

#### V. ASPECTOS HEMATOLÓGICOS EN EL SPRUE TROPICAL, ESTEATORREA IDIOPÁTICA Y ENFERMEDAD CELÍACA.

El término sprue está fuertemente asociado a la existencia de anemia de tipo macrocítico y a metaplasia megaloblástica de la médula ósea. Varios autores incluyen como requisito para el diagnóstico de sprue tropical la existencia de megaloblastosis en la médula (47, 29). Sin embargo, estudios adicionales

han demostrado que en series numerosas de sprue tropical la existencia de megaloblastosis no es la regla (46) y aún puede ser poco frecuente (14.4% de los casos) (54). Es posible que los cambios en la médula ósea se producen cuando la enfermedad está muy avanzada y que si este cambio se exige como criterio diagnóstico se van a excluir muchos casos incipientes.

En el sprue no tropical la enfermedad celíaca la anemia es frecuente, pudiendo ser de tipo macrocítico, normocítico o hipocrómico microcítico. Cuando existe macrocitosis por lo general la médula es de tipo megaloblástico (57). Es entonces posible que se presente el diagnóstico diferencial entre un caso de anemia perniciosa en recaída y un caso de sprue con médula megaloblástica, macrocitosis y aclorhidria concomitante. El descubrimiento de la presencia de cobalto en la vitamina B12 y la posibilidad de marcar sus moléculas con cobalto 60 radioactivo, dieron lugar a estudios de absorción intestinal de la vitamina B12. El primer método para estudiar la absorción de la cianocobalamina fue desarrollado por HEINLE y COL. (cit. por 32) quien midió la radioactividad en las heces después de administrar oralmente una pequeña dosis de B12 marcada, siendo esta excreción fecal sustraída de la cantidad administrada. Posteriormente SCHILLING (51) observó que en sujetos normales es imposible detectar la existencia de radioactividad en la orina después de administrar una dosis pequeña de B12 radioactiva por vía oral, a pesar de que en personas normales la vitamina es absorbida. Partiendo de la observación de que después de administrar una dosis grande de vitamina B12 por vía parenteral, un alto porcentaje de ella es excretada inmediatamente por la orina, llegó a desarrollar un ingenioso método en el cual una dosis de 1000 microgramos de B12 es dada intramuscularmente después de una dosis pequeña de B12 radioactiva (2 mcgm) por vía oral. El exceso de B12 no radioactiva circulante al excretarse *arrastra* las moléculas radioactivas pudiendo así determinarse el porcentaje de radioactividad excretado en la orina y absorbido en el intestino.

El tercer método para la absorción de la vitamina B12 fue desarrollado por JERZ GLASS (36) quien aplica un contador de radioactividad directamente en la región hepática, después de haber administrado una dosis de vitamina B12 radioactiva.

Los métodos mencionados han establecido que a) la absorción de vitamina B12 es prácticamente nula en pacientes con anemia perniciosa, pero mejora a niveles normales cuando la vitamina B12 se administra con un preparado potente de factor intrínseco (32, 36, 44, 51). La alteración de la absorción se mantiene aún cuando el paciente está en remisión clínica y hematológica, lo que permite el diagnóstico seguro de anemia perniciosa en cualquier etapa de la enfermedad. b) En casos de pacientes con sprue no tropical la absorción de vitamina B12 está disminuída pero no al grado extremo de la anemia perniciosa y no mejora con la adición de factor intrínseco (5, 36), evidenciando que la fisiopatología de este defecto de absorción es diferente y descansa en una alteración de la pared intestinal y no en la ausencia de factor intrínseco. Se ha encontrado también que en algunos casos de sprue no tropical la terapia con esteroides corticales aumenta la absorción de vitamina B12 en cantidades significativas (26).

Estos resultados permiten una diferenciación entre los casos de anemia perniciosa con diarrea y de sprue no tropical con aclorhidria (44).

Todavía no se dispone de información acerca de la forma en que la vitamina B12 se absorbe en casos de sprue tropical.

#### VI. ALTERACIONES FISIOPATOLÓGICAS EN LA ESTEATORREA IDIOPÁTICA, SPRUE TROPICAL Y ENFERMEDAD CELÍACA.

El conocimiento de las alteraciones fisiopatológicas en estas afecciones se ha ido ampliando. Desde el concepto original que hacía énfasis en una defectuosa absorción de las grasas hasta el actual que postula que muchos otros elementos se absorben en forma defectuosa, produciéndose un complejo cuadro metabólico.

##### *Absorción de grasas*

La defectuosa absorción de las grasas ha sido repetidamente confirmada en la esteatorrea idiopática (6, 16, 31, 52, 55, 57), en la enfermedad celíaca (8, 9, 49, 59) y en sprue tropical (54). En individuos normales se absorbe 95 por ciento o más de la grasa ingerida (57) y existe correlación entre el peso seco de las deposiciones y la cantidad de grasa ingerida, correlación que no existe en individuos con absorción defectuosa de las grasas (60). La absorción media en pacientes con esteatorrea idiopática fue de 74.8 por ciento (57) y la magnitud del defecto de absorción está groseramente relacionado con la severidad clínica de la enfermedad (52).

Ni el examen microscópico de las heces son un índice fiel para determinar la cantidad de grasa en las deposiciones y deducir el grado de malabsorción y es necesario recurrir a la determinación cuantitativa y referirla al peso seco de las deposiciones (60).

Esta alteración en la absorción de las grasas no se debe a déficit de las enzimas pancreáticas ya que éstas son normales en estos pacientes (57).

##### *Absorción de la Glucosa y otros Monosacáridos*

La glucosa y la xilosa se absorben mal en pacientes con sprue no tropical y esta última también en casos de sprue tropical (23, 24). La disminución que normalmente se observa en el fosfato inorgánico de la sangre después de la administración de glucosa o fructuosa está abolida o invertida en sujetos con sprue tropical, indicando una absorción alterada (22).

##### *Absorción de otros Elementos*

En el sprue no tropical también existe una defectuosa absorción de las proteínas que se traduce en un aumento de la excreción de nitrógeno fecal (16, 52). La excesiva pérdida de calcio fecal está confirmada en la esteatorrea idio-

pática (16). y se ha explicado en varias formas a) rápido tránsito intestinal, b) disminución de la acidez gástrica y c) la presencia de un exceso de grasa en las heces, que puede afectar la absorción del calcio por una acción de masa, por combinación química o a través del déficit de absorción de vitamina D, a su vez resultante de una malabsorción de grasa. El déficit de absorción de calcio se traduce en hipocalcemia, osteoporosis, tetania y aún fracturas patológicas.

Se ha confirmado defectuosa absorción de hierro en pacientes con un síndrome de malabsorción que probablemente corresponde a sprue tropical (28) y también de sodio y agua en pacientes con sprue no tropical (34), estando el grado de malabsorción groseramente en relación con la severidad del cuadro clínico. En ambos tipos de sprue se ha demostrado defectuosa absorción de vitamina A y de úrea (24, 29). El déficit de absorción de vitamina K puede traducirse en un cuadro hemorrágico debido a hipoprotrombinemia (40) que se corrige rápidamente con la administración de vitamina K parenteral.

En el sprue tropical no se observan síntomas que traduzcan deficiencia de vitamina D debido a la mayor cantidad de irradiación solar en los trópicos.

#### *El Tránsito Intestinal*

El tránsito intestinal, desde el punto de vista radiológico, es normal en pacientes con sprue tropical y no tropical (4). Estudios por medio de la técnica del balón en ambos tipos de sprue han demostrado que el intestino carece de la resistencia a la distensión que normalmente ofrece y que la amplitud de las ondas de motilidad está disminuída (35).

El estudio de la flora yeyunal en pacientes con un cuadro clínico similar al sprue tropical no reveló anormalidades (28) y los mismos resultados se obtuvieron en otro grupo de pacientes con sprue tropical (42).

La frecuencia de diarrea, pérdida de peso, hipotensión y pigmentación de la piel en ambos tipos de sprue ha sugerido la existencia de alteraciones de las glándulas suprarrenales (18). Observaciones en este sentido han demostrado que los pacientes con sprue tropical tienen una respuesta normal a la ACTH endógena (43); en otro grupo de pacientes con sprue tropical, utilizando la prueba del agua de Kepler, el test de Cutler Wilder, la prueba de Thorn y la determinación de 17 ketoesteroides en la orina han demostrado que aproximadamente en 40 por ciento de los casos en remisión clínica existe evidencia de una actividad corticosuprarrenal disminuída (18).

#### *Alteraciones Anatomopatológicas*

En nueve pacientes fallecidos de sprue no tropical no fue posible encontrar alteraciones que expliquen satisfactoriamente los síntomas (57). en fallecidos de sprue tropical la pared intestinal aparece más delgada que lo normal, y la mucosa del tracto digestivo aparece pálida y atrófica (54). Recientemente se ha reportado que en la biopsia yeyunal de pacientes con sprue tropical y que han sido laparotomizados por otras causas, se han encontrado alteraciones fran-

cas: edema de la mucosa, infiltración de la lámina propia con células inflamatorias y vellosidades intestinales anormalmente gruesas. No se encontró adelgazamiento de la mucosa (13).

#### VII. PRUEBAS DE ABSORCIÓN EN SPRUE TROPICAL, ESTEATORREA IDIOPÁTICA Y ENFERMEDAD CELÍACA.

Estas pruebas tienen por objeto determinar la existencia de alteraciones en la función absorptiva del intestino delgado. Son auxiliares útiles en la confirmación diagnóstica de estas afecciones. En los últimos años el avance más notable en este sentido ha sido la introducción de sustancias radioactivas en algunas de estas pruebas.

##### *Prueba de absorción de la vitamina A*

Está basada en la premisa de que la absorción de la vitamina A, liposoluble, es paralela a la absorción de grasa. Comparando la absorción de la vitamina A con el coeficiente de absorción de las grasas se ha establecido que un aumento por lo menos de 10 unidades internacionales por cada 10 ml. de suero después de la dosis oral significa una buena absorción de grasa (60). En pacientes con sprue tropical no tratado, la absorción de la vitamina A está disminuída y no guarda relación con el grado de esteatorrea, y en la mayoría de ellos las curvas de absorción no mejoran después del tratamiento con ácido fólico y una mejoría clínica (29). En pacientes con sprue no tropical y enfermedad celíaca también se encuentra una curva aplanada en esta prueba, indicando pobre absorción (41).

##### *Otras pruebas para estudiar la absorción de las grasas*

El recuento de quilomicrones en la sangre y la determinación de curvas quilomicrográficas no son de utilidad alguna para determinar la absorción de las grasas ya que la curva quilomicrográfica depende simplemente de la proporción de grasa que entra y sale del torrente sanguíneo y no de la absorción intestinal.

Más recientemente se han utilizado moléculas de grasa y ácidos grasos marcados con sustancias radioactivas. La base del método es la saturación con yodo 131 radioactivo de los dobles enlaces en ácidos grasos no saturados. La unión del I 131 es resistente al jugo gástrico, bilis y jugos pancreáticos. Después de administrar 40 a 100 microgramos de trioleína-I 131 en 15 cc de aceite de oliva se determina la radioactividad en muestras de sangre tomadas 2, 4, 6 y 8 horas después, y también en las heces y orina. En sujetos normales se absorbe más del 95 por ciento. En individuos con sprue no tropical se observa una curva aplanada en la concentración sanguínea, indicando deficiente absorción de grasas. Esta prueba se encuentra alterada también en insuficiencia pancreática de un grado que produzca esteatorrea (12, 39).

La curva de absorción de la trioleína -I 131 y ácido oléico I 131 han sido utilizadas para diferenciar la esteatorrea pancreática de las otras causas, sprue, etc. (21). En la esteatorrea pancreática la curva de absorción de la trioleína I 131 es aplanada, pero la del ácido oléico es normal. En casos de sprue tanto la curva de la trioleína I 131 como la del ácido oléico I 131 son planas ya que el defecto está en la pared intestinal y afecta ambos compuestos y no es un déficit de saponificación de las grasas, como en la insuficiencia pancreática.

La curva de absorción de la trioleína I 131 ha mostrado una buena correlación con el grado de esteatorrea y con la curva de absorción de la vitamina A (12).

La absorción de los carbohidratos en pacientes con sprue tropical, esteatorrea idiopática y enfermedad celíaca ha sido tradicionalmente estudiada con la curva de glicemia después de administrar una dosis establecida de glucosa (8, 9, 41, 46, 54, 57). En individuos normales la mínima elevación de la glicemia después de la administración de 100 gms. de glucosa debe ser no menor de 25 mgm. por ciento, media o una hora después (28). Se ha observado que en personas jóvenes normales la elevación está por debajo de lo establecido como normal en más de 20 por ciento de ellos a la media hora y en 45 por ciento de ellos a la hora. Por lo tanto la prueba de la glucosa no es de mucha especificidad como índice de malabsorción (28).

En la esteatorrea idiopática no se ha encontrado correlación entre la curva de tolerancia a la glucosa y el grado de esteatorrea o la severidad del cuadro clínico (57). En pacientes con enfermedad celíaca en los cuales la curva de tolerancia a la glucosa se hizo 34 veces en 28 casos, la curva fue plana en 10, baja en 11 y normal en 13 (8).

En resumen, la curva de tolerancia a la glucosa es de baja especificidad para determinar malabsorción.

La absorción de otro monosacárido, la xilosa (*una pentosa*) se halla disminuída en pacientes con sprue tropical y no tropical (22), pero los valores sanguíneos después de una dosis oral se sobreponen con mucha frecuencia a los encontrados en controles normales. Sin embargo, la determinación de la xilosa excretada en la orina hasta cinco horas después de la dosis oral sí es consistente para diferenciar los pacientes con sprue de los controles normales (29). Esta prueba podría sustituir la de la glucosa, que como hemos visto, es poco específica.

#### VIII. ALTERACIONES RADIOLÓGICAS EN SPRUE TROPICAL, SPRUE NO TROPICAL Y ENFERMEDAD CELÍACA.

Estas alteraciones radiológicas se encuentran en los huesos y el tubo digestivo.

##### *Alteraciones Oseas*

En dos tercios de los pacientes con esteatorrea idiopática se encuentran

signos de descalcificación (57), mientras que estos hallazgos no han sido especialmente descritos en el sprue tropical. En la enfermedad celíaca se observa osteoporosis de grado variable en la etapa activa de la enfermedad, y a menudo el desarrollo esquelético está retardado (8). Estas alteraciones desaparecen cuando la enfermedad, de acuerdo a su evolución natural, deja de manifestar síntomas clínicos (19).

#### *Alteraciones radiológicas del Tubo Digestivo*

En un grupo de cuarenta pacientes que incluía seis puertorriqueños, probablemente con la variedad tropical de sprue, y el resto con sprue no tropical, se encontró normalidad radiológica del tubo digestivo sólo en tres casos (4), y el resto exhibió en grado variable el complejo radiológico que ha sido descrito en el sprue: dilatación intestinal, fragmentación del bario, cantidad aumentada de secreciones, niveles líquidos, signo del moldeo (*moulage*) y cambios en la motilidad.

La dilatación del intestino delgado se observó en la mayoría de los casos, y el diámetro intestinal alcanzó hasta tres veces el normal; la dilatación se encontró directamente relacionada a la severidad de la enfermedad y puede afectar el intestino grueso aunque no en forma tan marcada. Se observa mejor en el yeyuno medio y distal.

La fragmentación del bario no es específica del sprue; puede ser precoz, cuando el bario está llenando las asas, o tardía, cuando las está dejando.

El aumento de las secreciones se observa en la mayoría de los casos y puede producir niveles líquidos. El engrosamiento de los pliegues se aprecia mejor en el duodeno y yeyuno. El signo del moldeo (*moulage*) fue observado en seis de un total de 40 pacientes (4). El nombre de este signo viene de la apariencia del bario en el yeyuno proximal. . . "recordando un tubo en el cual se hubiera vaciado cera y se hubiera dejado solidificar". Se ha sugerido que este signo está relacionado con la marcada atonicidad y atrofia del intestino, y se encuentra en los casos más avanzados. La aglutinación del bario se observa después de la evacuación, pues en lugar de la apariencia plumosa y delicada de la mucosa intestinal, el medio de contraste forma masas amorfas que miden de dos a cuatro cm. de diámetro. No se encontraron alteraciones en el tránsito intestinal de estos pacientes (4).

En otro grupo de 75 casos de esteatorrea idiopática (57) todos mostraron en algún grado las alteraciones descritas, existiendo algún grado de relación entre la intensidad de la fragmentación del bario y el de malabsorción; el enema opaco no demostró anormalidades.

En la enfermedad celíaca se han confirmado hallazgos similares al examen radiológico del tubo digestivo (8, 19).

#### IX. RELACIÓN ENTRE EL SPRUE TROPICAL Y NO TROPICAL

Si el sprue tropical y el no tropical son la misma enfermedad no está

suficientemente aclarado. Hay multitud de puntos en los cuales ambas entidades coinciden, y la base fisiopatológica es estrictamente similar, o sea, un trastorno en la pared intestinal que afecta la absorción de la mayoría de los alimentos.

Sin embargo, aparentemente hay diferencias bien definidas. En la variedad tropical se ha observado una incidencia estacional y características endemo-epidemiológicas (54) que no han sido descritas en la esteatorrea idiopática. En aquél el comienzo por lo general es súbito y puede tener un curso con florida sintomatología. Este es una enfermedad poco frecuente, probablemente con una base constitucional hereditaria, de comienzo insidioso y de curso crónico.

Algunos consideran que la mayoría de los casos de sprue tropical presentan una médula megaloblástica (15) y que este hallazgo es menos frecuente en sprue no tropical. Aún más, una médula megaloblástica y anemia macrocítica hiperocrómica han sido consideradas un requisito diagnóstico en el sprue tropical (47). Sin embargo, recientemente se ha encontrado un síndrome de malabsorción que ha sido estudiado poco después de iniciados los síntomas (1 a 12 meses) y que tiene características clínicas y radiológicas y de laboratorio indistinguibles del sprue tropical (28). Estos pacientes, sin embargo, no tenían alteraciones hematológicas. El tratamiento con ácido fólico determinó una respuesta terapéutica satisfactoria. Esta observación sugiere que el incluir una médula megaloblástica entre los requisitos diagnósticos del sprue tropical puede excluir automáticamente los casos incipientes, ya que la megaloblastosis de la médula puede ser una manifestación tardía de la enfermedad. Por lo tanto, la incidencia de médula megaloblástica no constituiría una diferencia entre sprue tropical y no tropical.

La respuesta terapéutica parece ser la diferencia más importante entre el sprue no tropical y el tropical. En éste la terapia con ácido fólico es altamente satisfactoria (27) aún en ausencia de médula megaloblástica (62).

RODRÍGUEZ MOLINA (46) observó que de 75 pacientes dados de alta con mejoría clínica, 65 se encontraban aparentemente bien después de cinco años sin tratamiento para el sprue tropical.

El sprue no tropical es en cambio una enfermedad crónica en la cual la mejoría clínica con frecuencia es muy difícil de lograr, en la que el ácido fólico no afecta el curso de la afección, excepto corrigiendo una eventual anemia con médula megaloblástica, y en la cual las medidas terapéuticas más eficientes, y que no curan, sino solo alivian, son el uso de esteroides y una dieta sin gluten.

## X. TRATAMIENTO

### *Tratamiento del sprue tropical*

La efectividad del tratamiento con ácido fólico, en dosis de 10 a 20 mgm por día ha sido establecida (27). La vitamina B12 ha sido usada concomitantemente o en lugar del ácido fólico, con una buena respuesta clínica y hematológica (29). Hay una rápida mejoría de los síntomas digestivos, diarrea, glositis y malestar abdominal. El ácido fólico es clínicamente efectivo en ausencia

de anemia (62) y también se ha demostrado eficaz en un grupo de pacientes con un síndrome de malabsorción clínicamente similar al sprue tropical, pero que no presentaban alteraciones hematológicas (28). El ácido folínico tiene una acción esencialmente similar y efectiva en el sprue tropical (48).

La curva de absorción de la vitamina A y la absorción de la xilosa permanecen alteradas aún después de una mejoría clínica adecuada con ácido fólico, sugiriendo un cambio permanente en la función intestinal (29). El tratamiento precoz y la ausencia de recaídas se acompañan de una normalización post-terapéutica de la curva de absorción de la vitamina A (29).

De mucho interés son los resultados obtenidos en siete casos de sprue tropical que recibieron tratamientos combinados y alternados de sulfasuxidina, sulfapalidina, cloramfenicol, aureomicina, estreptomina y penicilina oral (25). En todos se observó una mejoría clínica, con retorno a la normalidad de la función gastrointestinal. La curación de los pacientes aparentemente se debió a la administración de los antibióticos y los autores postulan que la acción de los antibióticos sobre una flora intestinal alterada habría permitido al intestino recobrar su función normal.

#### *Tratamiento del Sprue no Tropical o Esteatorrea Idiopática*

Anteriormente a la introducción de la cortisona y ACTH el tratamiento del sprue no tropical era poco satisfactorio y se basaba en una dieta con limitación de las grasas y carbohidratos más vitaminoterapia.

El ACTH fue usado por primera vez en el tratamiento del sprue no tropical en 1951 (6) y desde entonces los efectos favorables del ACTH, cortisona y otros esteroides ha sido repetidamente confirmado (2, 3, 11, 14, 20, 31, 55). Las características de la respuesta clínica del sprue no tropical a la terapia con ACTH y cortisona se pueden resumir en la forma siguiente (14): a) La administración de cortisona y ACTH (u otros esteroides) no representa una terapia curativa. Sin embargo se observa una remisión clínica cuya magnitud varía de paciente a paciente. La diarrea desaparece, aumenta la sensación de bienestar, hay una mejoría del apetito con aumento de peso; disminuyen o desaparecen la distensión abdominal y los retortijones intestinales. b) Si los mismos pacientes son sometidos a repetidos tratamientos con estas hormonas, cada tratamiento es seguido por la misma satisfactoria respuesta clínica, con la misma dosis, y existe siempre el mismo intervalo entre la iniciación del tratamiento y la respuesta clínica. c) Después de una a cinco semanas de suspendida la terapia esteroidea se produce invariablemente una recaída clínica, lo que obliga a mantener una dosis de sostén ajustada a cada caso.

Los mismos resultados se han confirmado con la prednisona (1, 12) e hidrocortisona en la forma química de función alcohólica, mientras que la hidrocortisona en forma de acetato es clínicamente inefectiva (2).

Los efectos del ACTH y Cortisona sobre la función absorbente no han sido establecidos con la misma claridad. Algunos autores (20, 55) han demostrado disminución de la excreción de grasa fecal y nitrógeno fecal, mientras que otros

(11, 31) no observaron cambios significativos en este aspecto. La curva de tolerancia a la glucosa ha permanecido igual (55) y ha mejorado la de absorción de la vitamina A (31, 55) y de la trioleína (12).

*Tratamiento de la enfermedad Celíaca y el Sprue no Tropical con dieta sin Gluten.*

En 1950 DICKE, WEIJERS y VAN DE KAMER (17, 58) demostraron que los niños con enfermedad celíaca muestran una respuesta clínica desfavorable cuando están sometidos a una dieta que contiene harina de trigo, centeno o avena. Demostraron que en el trigo existía un factor que era la causa de la anorexia, vómito, diarrea y esteatorrea en estos pacientes. Este factor sólo se encontró en el trigo, avena y centeno. También demostraron que mientras la fracción almidón de la harina de trigo era inocua, la fracción proteica o gluten era la responsable de la exacerbación o mantenimiento de los síntomas.

Estos resultados fueron rápidamente confirmados (9, 30, 49). No sólo se observó mejoría clínica sino que también una desaparición de la esteatorrea, mejoría del cuadro hematológico y de la apariencia radiológica del intestino, corrección de la curva pondoestatural. La reintroducción de gluten resultó invariablemente en reaparición de los síntomas y rápido empeoramiento, 2 a 4 semanas después (49).

El tratamiento de la enfermedad celíaca se simplificó con la introducción de la dieta sin gluten. Incluso se demostró que niños mayores y adolescentes que habían pasado la etapa activa de la enfermedad, todavía respondían a esta dieta con una marcada aceleración de la curva pondoestatural y reducción de la esteatorrea (30).

La próxima etapa fue el ensayo de la dieta sin gluten en adultos portadores de esteatorrea idiopática. La estrecha relación que existe entre ambas afecciones justificaba la premisa de que posiblemente también los adultos se beneficiarían.

McIVER (38) reportó en 1952 un caso de esteatorrea idiopática en el cual la dieta sin gluten produjo mejoría clínica y disminución de la cantidad de grasa excretada en las heces. RUFFIN (50) estudió un caso similar en el cual la dieta fue seguida de una dramática mejoría clínica, con normalización de la calcemia, proteinemia y cuadro radiológico del intestino y mejoría de las curvas de absorción de la glucosa y vitamina A. ANDERSON (10) en un grupo de 12 pacientes con esteatorrea idiopática sometidos a dieta sin gluten observó que en siete de ellos no hubo mejoría, mientras que en los otros cinco se produjo una remisión clínica con normalización de la absorción de grasa.

Más recientemente SCHWARTZ y col. (52) estudiaron desde el punto de vista clínico y metabólico 6 pacientes con esteatorrea idiopática sometidos a la dieta sin gluten. En todos se produjo una notable mejoría clínica con completa rehabilitación y ausencia de efectos secundarios. Se normalizó la absorción de grasa y se redujo también la excreción fecal de sodio, nitrógeno, potasio, fósforo

y calcio, con normalización de la proteinemia. El efecto sobre la curva de tolerancia a la glucosa no fue consistente.

Los notables efectos de la dieta sin gluten sobre los pacientes con enfermedad celíaca y esteatorrea idiopática surgieron una vez más la identidad de ambas afecciones.

La vitaminoterapia y un buen aporte calórico continúan siendo medidas útiles en el sprue no tropical y la enfermedad celíaca.

### RESUMEN

El síndrome de malabsorción se caracteriza clínicamente por la existencia de diarrea indolora, con deposiciones bultuosas que contienen un porcentaje de grasa anormalmente alto. La base fisiopatológica del síndrome es una defectuosa absorción de las grasas y otros elementos. Las entidades clínicas en las cuales el síndrome de malabsorción es prominente, incluyen esteatorrea idiopática, sprue tropical y enfermedad celíaca, y el síndrome puede estar presente en algunas otras como enteritis regional, linfosarcoma del intestino delgado, resecciones quirúrgicas del tracto digestivo, enfermedad de Whipple, escleroderma con compromiso intestinal y otras alteraciones hepatopancreáticas.

El presente trabajo se refiere principalmente al sprue tropical, al sprue no tropical y a la enfermedad celíaca. Estas dos últimas afecciones se consideran como una misma entidad clínica afectando aquélla los adultos y ésta los niños. Entre las características clínicas más importantes de estas tres afecciones se encuentra un curso crónico, diarrea con deposiciones generalmente bultuosas, emaciación, hipotensión arterial y pigmentaciones de la piel. Se ha demostrado que en este grupo de enfermedades existe malabsorción de grasa, glucosa, nitrógeno, hierro, sodio, agua, vitamina A, vitamina K y vitamina B12. Las alteraciones de laboratorio que se encuentran tienen su origen y están relacionadas con la defectuosa absorción de estos elementos. El diagnóstico se ha facilitado con pruebas clínicas que determinan la absorción intestinal de vitamina A, trioleína marcada con yodo radioactivo, glucosa, xilosa y otras sustancias. El tratamiento del sprue tropical se basa en la administración de ácido fólico, que es efectivo. El sprue no tropical responde favorablemente al ACTH y esteroides suprarrenales. La enfermedad celíaca responde favorablemente a una dieta sin gluten, y esta dieta ha sido ensayada, con resultados promisorios, en el sprue no tropical.

### SUMMARY

The malabsorption syndrome is characterized clinically by the presence of painless diarrhea of bulky stools in which the content of fat is abnormally high. The pathophysiology of the syndrome is essentially a faulty absorption of fat and other foodstuffs from the intestine. The clinical entities in which the malabsorption syndrome is present include idiopathic steatorrhea or non tropical sprue, and celiac disease; the syndrome may also be present in other conditions as re-

gional enteritis, lymphosarcoma of the small intestine, surgical resection of the intestinal tract, Whipple's disease, scleroderma with involvement of the small intestine and other hepatopancreatic diseases.

The present discussion deals mainly with tropical sprue, non tropical sprue or idiopathic steatorrhea and celiac disease. The last two diseases are considered one clinical entity, the former being the adult form and the latter the prepubertal. These three diseases have the following clinical features: chronic evolution, diarrhea of bulky, fatty stools, emaciation, arterial hypotension, and skin pigmentations. It has been shown that in these diseases there is a faulty absorption of fat, glucose, nitrogen, iron, sodium, water, vitamin A, vitamin K and vitamin B12. The laboratory abnormalities that are found are originated and related to the multiple malabsorption phenomena.

The diagnosis has been facilitated with laboratory tests designed to determine the intestinal absorption of vitamin A, radioiodine tagged triolein, glucose, xilose and other substances.

The effective treatment of tropical sprue is folic acid. ACTH and cortical steroids produce a favourable response in non tropical sprue. A gluten free diet is effective en celiac disease, and the same diet has been tested, with encouraging results, in non tropical sprue.

#### BIBLIOGRAFIA

1. ADLERSBERG, DAVID.  
*Problems of Management of Idiopathic Sprue.* New York State J. of Med. 55:3575-3582, 1955.
2. ADLERSBERG, D.; COLCHER, H.; CHUN I. WANG.  
*Oral use of Hydrocortisone (omponent F) in Treatment of Sprue.* Arch. Int. Med. 92:615-627, 1953.
3. ADLERSBERGER, D.; COLCHER, H.; DRACHMAN, S.  
*Studies on the Effects of Cortisone and Pituitary Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) in the Sprue Syndrome.* Gastroenterology 19:674-697, 1951.
4. ADLERSBERG, D.; MARSHAK, R. H.; DRACHMAN, S. R.; FRIEDMAN, A. I. CHUN I. WANG.  
*The Roentgenologic Appearance of the Small Intestine in Sprue.* Gastroenterology 26:548-578, 1954.
5. ADLERSBERG, D.; OXENHORN, S.; ESTREN, S.  
*Malabsorption Syndrome and Pernicious Anemia: Analysis of the Defect in Vitamin B12 Absorption.* Presented to the 38th Annual Session of the A.C.P. Boston, Mass., April 8-12, 1957.
6. ALMY, T. P.  
*A refractory case of Idiopathic Steatorrhea (Non-tropical Sprue) with Observations on the Therapeutic Effect of Salt Poor Albumin and the Adrenocorticotrophic Hormone.* Ann. Int. Med. 34:1041-1048, 1951.

7. ALMY, T. P.; FARRAR, J. T.; SLEISENGER, M. H. and STEINBERG, H.  
*Recent Progress in Gastroenterology.* (To be Published).
8. ANDERSEN, D. H.; DISANT'AGNESE, P.  
*Idiopathic Celiac Disease. I. Mode of Onset and Diagnosis.* Pediatrics 11:207-223, 1953.
9. ANDERSON, CHARLOTE M.; FRAZER, A. C.; FRENCH, J. M.; GERRALD, J. W.; SAMMONS, H. C.; SMELLIE, J. M.  
*Celiac Disease: Gastrointestinal Studies and the Effect of Dietary Wheat Flour.* Lancet I:836-842, 1952.
10. ANDERSON, C. M.; FRAZER, A. C.; FRENCH, J. M.; HAWKINS, C. F.; ROSS, C. A. C. SAMMONS, H. G.  
*The Influence of Gluten and Antibacterial Agents on Fat Absorption.* Gastroenterologia 81:98-108, 1954.
12. BERES, P.; WENGER, J.; KIRSNER, J. B.  
*The Use of I 131 Triolein in the Study of Absorptive Disorders in Man.* Gastroenterology 32:1-16, 1957.
13. BUTTERWORTH, C. E.; PÉREZ SANTIAGO, E.  
*Intestinal Biopsies in Sprue.* Presented to the 38th Annual Session of the A.C.P. Boston, Mass., April 8-12, 1957.
14. COLCHER, H.; DRACHMAN, S. R.; ADLERSBERG, D.  
*Management of Intractable Sprue with Cortisone and Adrenocorticotropin.* Ann. Int. Med. 38:554-567, 1953.
15. COMFORT, M. W.; WOLLAEGER, E. E.  
*Non Tropical Sprue. Pathologic Physiology, Diagnosis and Therapy.* Arch. Int. Med. 98:807-820, 1956.
16. COMFORT, M. W.; WOLLAEGER, E. E.; TAYLOR, A. B.; POWER, M. H.  
*Non Tropical Sprue: Observation on Absorption and Metabolism.* Gastroenterology 23:155-178, 1953.
17. DICKE, W. K.; WEIJERS, H. A.; VAN DE KAMER, J. H.  
*Celiac Disease. II. The presence in Wheat of a Factor Having a Deleterious Effect in Cases of Celiac Disease.* Acta Paediatrica 42:34-42, 1953.
18. DIEZ RIVAS, F.; HERNÁNDEZ MORALES, F.; KOPPISCH, E.  
*The Adrenal Gland in Tropical Sprue.* J.A.M.A. 150:647-650, 1952.
19. DI SANT'AGNESE, P.  
*Idiopathic Celiac Disease. II. Course and Prognosis.* Pediatrics 11:224-237, 1953.
20. DRENICK, E. J.; HVOLBOLL, E.; HALSTED, J. A.  
*Effect of ACTH and Cortisone on Fat Absorption in Steatorrhea of Various Causes.* New. Engl. J. Med. 253:303-308, 1955.
21. DUFFY, B. J.; TURNER, D. A.; COFFEY, R. J.  
*The Differential Diagnosis of Pancreatic Insufficiency and the Malabsorption Syn-*

- dromes*. Presented to the 38th Annual Session of the A.C.P. Boston, Mass., April 8-12, 1957.
22. FOURMAN, L.P.R.  
*Changes in Blood Phosphate After the ingestion of Glucose and Fructose in Sprue.* Brit. Med. J. 2:411-413, 1947.
  23. FOURMAN, L.P.R.  
*The Absorption of Xilose in Steatorrhea.* Clin Sci. 6:289-294, 1948.
  24. FRAZER, A. C.; FRENCH, J. M.; THOMAS, G.; THOMPSON, M. O.  
*The Absorption of Glucose and Urea from the Upper Small Intestine in The Sprue Syndrome.* Clin. Sci. 11:141-149, 1952.
  25. FRENCH, J. M.; GADDIE, R.; SMITH, N. M.  
*A study of seven Cases and Their Response to Combined Chemotherapy.* Quart. J. Med. 25:333-351, 1956.
  26. FROST, J. W.; GOLDWEIN, M. I.; KAUFMAN, B. D.  
*The Effect of Adrenocortical Steroids on the Absorption of Vitamin B12 in Patients with Malabsorption Syndromes.* Presented to the 38th Annual Session of the A.C.P. Boston, Mass., April 8-12, 1957.
  27. GARCÍA LÓPEZ, G.; SPIES, T. D.; MENÉNDEZ, J. A.; LÓPEZ TOCA, R.  
*Folic Acid in the Rehabilitation of Persons With Sprue.* J.A.M.A. 132:906-911, 1946.
  28. GARDNER, F. H.  
*A Malabsorption Syndrome in Military Personnel in Puerto Rico.* Arch. Int. Med. 98:44-60, 1956.
  29. GARDNER, F. H.; PÉREZ SANTIAGO, E.  
*Oral Absorption Tolerance Tests in Tropical Sprue.* Arch. Int. Med. 98:467-474, 1956.
  30. GERRARD, J. W.; ROSS, A. C.; SMELLIE, J. M.  
*Celiac Disease. Results of Late Treatment With Cluten Free Diet.* Lancet 1:587-589, 1955.
  31. GIANSIRACUSA, J. W.; ALTHAUSEN, T. L.; LIDDLE, G. W.; PERLOFF, P.  
*The Metabolic Effects of A.C.T.H. and Cortisone in Non Tropical Sprue.* Am. J. Med. 15:415-415, 1953.
  32. HALSTED, J. A.; SWENDSEID, M. E.; LEWIS, P. M.; GASSTER, M.  
*Mechanisms Involved in the Devolved in the Development of Vitamin B12 Deficiency.* Gastroenterology 30:21-36, 1956.
  33. HERNÁNDEZ MORALES, F.  
*Gastroscopic and Rectosigmoidoscopic Observations in Tropical Sprue.* Trop. Dis. Bull. 43:239-239, 1946.
  34. HIGGINS, J. A.; LEE, P. R.; SCHOLER, J. F.; REITEMEIER, R. J.; CODE, C. F.; WOLLAEGER, E. E.  
*Absorption of Water and Sodium from the Small Intestine of Patients with non Tropical Sprue.* J. Clin. Investigation 36:265-269, 1957.

35. INGELFINGER, F. J.; MOSS, R. E.  
*The Motility of Small Intestine in Sprue.* J. Clin. Invest. 22:345-352, 1943.
36. JERZY GLASS, C. B.  
*Differentiation of Macrocytic Anemias and detection of Pernicious Anemia and Sprue in Remission by Accelerated Measurement of Hepatic Uptake of Radioactive Co 60 B12.* Presentado en la 38ª sesión Anual del American College of Physicians, Boston, Mass., Abril 8-12, 1957.
37. LEISHMAN, A. W. D.  
*Thoughts on Sprue After Experience in India.* Lancet 2:813-815, 1945.
38. MCIVER, C.  
*Gluten Free Diet in Idiopathic Steatorrhea.* Lancet 2:1112-1114, 1952.
39. MCKENNA, R. D.; BOURNE, R. H.; MATZKO, A.  
*The Use of I 131 Labeled Fat in the Study of Fat Digestion and Absorption.* Gastroenterology 32:17-24, 1957.
40. MOORE, M. J.; STRICKLAND, W. A.; PRICHARD, R. W.  
*Sprue with Bleeding from Hypoprotbrombinemia.* Arch. Int. Med. 97+814-816, 1956.
41. MUDGE, G. H.  
*Malabsorption Syndrome.* Am. J. Medicine. 15:790-803, 1953.
42. NADEL, H.; GARDNER, F. H.  
*Bacteriological Essay of Small Bowel Secretion in Tropical Sprue.* Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 5:686-689, 1956.
43. PANIAGUA, M. E.; CASAS, C. B.; HERNÁNDEZ MORALES, F.; GARCÍA SANZ, M.  
*Studies on Adrenal Function in Sprue: Preliminary Report.* J. Clin. Endocrinol. 10: 939-941, 1950.
44. REISNER, E. H.; ROSEMBLUM, C. JR.; MORGAN, M. C.  
*Urinary excretion of Orally Administered Co 60 Labeled Vitamin B12 in Normal Subjects and Patients with Pernicious Anemia and Sprue.* Clin. Research. Proc. 2:56-56, 1954.
45. RODRÍGUEZ MOLINA, R.  
*Sprue in Puerto Rico. A clinical Study of 100 cases.* Trop. Dis. Bull. 39:638-638, 1942.
46. RODRÍGUEZ MOLINA, R.  
*Sprue in Puerto Rico. 10 years later.* Trop. Dis. Bull. 43:239-241, 1946.
47. RODRÍGUEZ MOLINA, R.  
*Fundamental Concepts in the Diagnosis of Sprue.* Ann. Int. Med. 40:33-41, 1954.
48. ROMERO, C. A.; VIZCARRONDO, R.; RODRÍGUEZ MOLINA, R.  
*Treatment of Sprue with Folinic Acid: Report of Nine Cases.* Am. J. Med. Sciences. 224:9-22, 1952.
49. ROSS, C. A. C.; FRAZER, A. C.; FRENCH, J. M.; GERRARD, J. W.; SAMMONS, H. G.; SMELLIE, J.

- M. Celiac Disease. The Relative Importance of Wheat Gluten.* Lancet. 1:1087-1091, 1955.
50. RUFFIN, J. M.; CARTER, D. D.; JOHNSTON, D. H.; BAYLIN, G. J.  
*"Wheat Free" Diet in the Treatment of Sprue.* New Engl. J. Med. 250:281-282, 1954.
51. 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. 42:860-866, 1953.
52. SCHWARTZ, M. K.; SLEISENGER, M. H.; PERT, J. H.; ROBERTS, K. E.; RANDALL, A. T.; ALMY, T. P.  
*The Effect of a Gluten Free Diet on Fat, Nitrogen and Mineral Metabolism in Patients with Sprue.* Gastroenterology 32:233-246, 1957.
53. SLEISENGER, M. H.; ALMY, T. P.; BARR, D. P.  
*The Sprue Syndrome Secondary to Lymphoma of the Small Bowel.* Am. J. Med. 15: 666-674, 1953.
54. STEFANINI, M.  
*Clinical Features and Pathogenesis of Tropical Sprue. Observations on a Series of Cases Among Italian Prisoners of War in India.* Medicine 27:379-427, 1948.
55. TAYLOR, A. B.; WOLLAEGER, E. A.; COMFORT, M. W.  
*The Effect of Cortisone on Non Tropical Sprue (Idiopathic Steatorrhea).* Gastroenterology 20:203-228, 1952.
56. THOMPSON, M. W.  
*Heredity, Maternal Age and Birth order in the Etiology of Celiac Disease.* Am. J. Human Genetics. 3:159-166, 1951.
57. TREVOR, C. W.; PEENEY, A. L. P.; HAWKINS, C. F.  
*Symptoms, Signs and Diagnostic Features of Idiopathic Steatorrhea.* Quarterly J. Me. 22:59-78, 1953.
58. VAN DE KAMER, J. W.; WEIJERS, H. A.; DICKE, W. K.  
*Coeliac Disease. IV. An Investigation into the Injurious Constituents of Wheat in Connection with Their Action on Patients with Celiac Disease.* Acta Paediatrica. 42:223-231, 1953.
59. WEIJERS, H. A.; VAN DE KAMER, J. H.  
*Coeliac Disease. III. Excretion of Unsaturated and Saturated Fatty Acids by Patients with Celiac Disease.* Acta Paediatrica. 42:97-112, 1953.
60. WEIJERS, H. A.; VAN DE KAMER, J. H.  
*Celiac Disease. I. Criticism of the Various Methods of Investigation.* Acta Paediatrica. 42:24-33, 1953.
61. WENGER, J.; KIRSNER, J. B.; PALMER, W.  
*Blood Carotene in Steatorrhea and the Malabsorptive Syndromes.* Am. J. Med. 22: 373-380, 1957.
62. WINTROBE, M. M.  
*Clinical Hematology.* 4th. Ed. 1184 pp. Lea & Febiger, Philadelphia, 1956.