

REVISTA MEDICA DE COSTA RICA

Director: Dr. JOAQUIN ZELEDON

Tomo VII	San José, Costa Rica, Junio de 1947 No. 158	Año XIV
----------	--	---------

Observaciones sobre el Tratamiento del Sprue Tropical con Acido Fólico (*)

Dr. Tom. D. Spies, Dr. Fernando Milanés, Dr. Aristides Menéndez, Mary B. Koch, A. B. y Virginia Minnich M. S.—

En el cuidado médico de los pacientes en el Pabellón Especial, fuimos asistidos por varios médicos que nos ayudaron durante el curso del estudio. Estamos especialmente agradecidos al Dr. Aureliano Rodríguez y al Dr. Carlos Castellanos, por los gastroquimogramas, y al Dr. Juan Bencomo y sus asistentes, por las determinaciones químicas de sangre. Las determinaciones de grasa fueron hechas por el Dr. Emilio Morales, y la bacteriología por el Profesor Arturo Curbelo. Los parásitos fueron estudiados e identificados por el Profesor Pedro Kouri, y los exámenes rectoscópicos por el Dr. Aureliano Rodríguez y el Dr. Carlos Castellanos.

Los gastos de este estudio fueron cubiertos por cortesía de Lederle Laboratories, Inc., la Fundación Edward Mason Williams, y la Fundación Martha Leland Sherwin Memorial.

El ácido fólico para el estudio fué suministrado por Lederle Laboratories, Inc., Pearl River, N. Y.

(*) Traducción de The Journal of Laboratory and Clinical Medicine. St. Louis. Vol. 31, N° 2, Páginas 227-241, Febrero de 1946.

Estudios de nutrición de la Universidad de Cincinnati en el Hospital Calixto García, de La Habana, en cooperación con el Instituto de Nutrición de Cuba y la Universidad de La Habana,

El descubrimiento del efecto antianémico del ácido fólico sintético en ciertos tipos de anemias macrocíticas a recaídas abre una nueva era en el estudio de la patogenia y terapéutica de tales condiciones. Incluidos en este grupo de pacientes tan dramáticamente curados por el ácido fólico se encuentran también los efectos de anemia perniciosa de Addison Biermer, así como de anemia macrocítica nutricional. Puesto que la patogenia de ninguna de estas anemias macrocíticas es perfectamente comprendida, ha habido mucha confusión en su diagnóstico. Nuestros estudios han mostrado que la anemia perniciosa y la anemia macrocítica nutricional son citológicamente indistinguibles y que el único carácter diferencial es la presencia de ácido clorhídrico libre en el jugo gástrico de personas con anemia macrocítica nutricional y la ausencia del mismo en los casos de anemia perniciosa de Addison Biermer aún después de la estimulación con histamina. Hemos encontrado que la anemia macrocítica de la pelagra y del embarazo, desde el punto de vista del laboratorio en manera alguna pueden ser distinguidas de la anemia macrocítica nutricional, respondiendo todas al ácido fólico. Luce prudente, por tanto, abandonar el uso de los términos "anemia macrocítica de la pelagra" y "anemia macrocítica del embarazo" y clasificarlas como anemia microcíticas nutricionales. También hemos observado, como muchos otros, que la anemia del sprue y la macrocítica nutricional son idénticas citológicamente. El parentesco entre las dos enfermedades es muy difícil de establecer y su diferenciación puede no estar justificada. La respuesta final a este punto tendrá, probablemente, que esperar hasta que la etiología de estos cuadros sea mejor conocida. La esteatorrea ácida es una característica o rasgo específico del sprue y nosotros hacemos un diagnóstico de sprue más que de anemia macrocítica nutricional, en presencia de esteatorrea.

Aunque la anemia macrocítica ocurre en todas partes del mundo, ciertos tipos se encuentran con mayor frecuencia en determinadas regiones. En zonas templadas, sólo casos esporádicos del llamado sprue no tropical son vistos, mientras que en determinados lugares de los trópicos el sprue es endémico. Existen diferentes opiniones entre algunos médicos en cuanto a la patogenia del sprue tropical y el no tropical; sin embargo, nosotros

consideramos ambas como condiciones similares. El número de casos de sprue vistos en Estados Unidos es pequeño, y a fin de estudiar completamente la efectividad del ácido fólico en el tratamiento de la anemia macrocítica del sprue tropical, pensamos que era necesario trasladarnos a una área de los trópicos.

Con la cooperación y asistencia de la Universidad de la Habana y el Instituto de Nutrición de Cuba fue obtenido un Servicio especial en el Hospital Universitario, en la Habana.

Selección de Pacientes

En la selección de los pacientes para el ensayo terapéutico del ácido fólico fue seguido el siguiente criterio: (1) El enfermo debía de tener una anemia macrocítica; (2) La médula ósea debía mostrar la típica detención en la maduración eritroblástica vista en las anemias perniciosas; (3) El número de glóbulos rojos debía ser menor de 2.5 millones; (4) El paciente no debía de haber sido tratado anteriormente, o, al menos, no haber recibido tratamiento alguno, tan recientemente, que fuera capaz de interferir en alguna forma nuestra valorización de los efectos del ácido fólico; (5) Debía estar persistentemente bajo el conteo de reticulocitos durante el período de observación; (6) Tener glositis y diarrea caracterizada por deposiciones grasas.

Con este criterio in mente, seleccionamos para nuestro estudio nueve pacientes que resultaron todos de la raza blanca (seis hombres y tres mujeres) fluctuando en edad de 29 a 75 años.

Método de Estudio

Todos los pacientes fueron hospitalizados para examen clínico preliminar así como para la práctica de las determinaciones complementarias basales y posterior tratamiento.

Una anamnesis cuidadosamente detallada y complementada con una historia dietética y un examen clínico completo fueron realizados en cada caso desde el momento que los pacientes fueron aceptados para el estudio, sus dietas quedaron rígidamente controladas. Carnes y sus derivados, pescados y aves fueron excluidos y sólo un cuarto de litro de leche y un huevo fueron permitidos diariamente. Pan, cereales, frutas o vegetales, azúcar, grasas y café fueron permitidos en la cantidad deseada.

En un estudio previo de anemia, 75 casos fueron sometidos a este tipo de dieta y en ninguno de ellos se observó una de las llamadas remisiones espontáneas. Nosotros encontramos razonables, por tanto, que cualquier respuesta hemopoyética fuera atribuida al ácido fólico antes que a cualquiera de los alimentos recibidos por nuestros pacientes.

Diariamente fueron realizados exámenes hematológicos, incluyendo conteos de eritrocitos, leucocitos, determinaciones de hemoglobina y conteo de reticulocitos. Pipetas Trenner certificadas fueron usadas para los conteos de las células rojas y blancas. El contenido hemoglobínico de la sangre fue determinado en gramos mediante un colorímetro Leitz y los reticulocitos contados en preparaciones húmedas con el uso de una solución Dameshek modificada, de azul cresil brillante. De vez en cuando el volumen celular era determinado, en sangre venosa exalada, por medio de tubos hematocritos de Wintrobe. En todos los casos, antes de comenzar el tratamiento se estudió la médula ósea por aspiración esternal.

Conteos diferenciales fueron hechos en preparaciones coloreadas con el método supravital y con el Wright Giemsa. El contenido gástrico, examinado antes y después de la inyección de histamina.

En todos los casos las deposiciones de 24 horas eran colectadas en un amplio recipiente de cristal graduado para ser examinadas cada día, en cuanto a volumen y caracteres macroscópicos; siendo interrogados los enfermos, cada mañana, en cuanto al número de deposiciones. Las heces fueron examinadas incluyendo pruebas de acidez, determinaciones de ácidos grasos por el método de Labbé y Larué, así como exámenes bacteriológicos y parasitológicos.

Las proteínas del suero fueron igualmente determinadas en todos los enfermos y en muchos casos fueron hechas determinaciones del calcio sanguíneo, fósforo, potasio, así como amilasa y lipasa.

La historia dietética reveló que en todos los casos la dieta había sido deficiente en proteínas animales, durante largo tiempo. Los alimentos conteniendo proteínas animales más frecuentemente ingeridos había sido la leche y ocasionalmente huevos, pero, siempre en cantidades inadecuadas. Los vegetales apare-

cían rara vez en su dieta y como frutas únicamente mangos, aguacates o fruta bomba, todas en pequeñas cantidades. La dieta había consistido casi exclusivamente en arroz, maíz y viandas.

Pérdida de peso corporal había ocurrido en todos los enfermos, variando entre quince y cuarenta libras, quejándose todos ellos de astenia y cansancio al menor esfuerzo. Durante el período de observación preliminar, permanecieron en reposo en cama sin tener, aparentemente, deseos de movilizarse y sin interesarse por lo que les rodeaba. En todos los casos, excepto uno (caso 8) se quejaron de anorexia y aversión por los alimentos. Sin excepción manifestaron sensación de llenura, flatulencia y distensión abdominal después de las comidas; así como sensación de quemadura bucolingual que aumenta al pase de los alimentos y que a veces, se extendía a la garganta y aún al epigastrio. Por algunos pacientes fue relatado ardor rectal.

Todos los enfermos dieron historia de haber tenido diarreas durante períodos de tiempo variables entre cuatro meses y cuatro años. Las deposiciones eran ligeramente coloreadas, abundantes (200 a 1200 cc. al día), espumosas, mal olientes, semilíquidas o líquidas y variables en número de 3 a 20 en el día. Los movimientos intestinales se acompañaban de borborismos y de la expulsión de grandes cantidades de gas y en muchas ocasiones se precedían de cólicos.

El examen físico reveló en todos los pacientes palidez y sequedad de la piel con áreas descamadas que variaban en localización en los diferentes casos, pero apareciendo más frecuentemente en los brazos, manos y cara; siendo generalizada la pigmentación en algunos casos; en cuatro de ellos existieron efusiones hemorrágicas de color violeta en el dorso de las manos y antebrazos. La glositis, difusa o localizada, estuvo igualmente presente en todos los pacientes, acompañada de atrofia papilar. En algunos casos las impresiones de los dientes podían ser vistas en los bordes de la lengua; exhibiendo otros efusiones hemorrágicas en su cara inferior. La queilosis estaba presente en dos pacientes (casos 1 y 8). En todos el pelo era seco y quebradizo.

Parestesias y temblor de las manos y pies fueron comunes a todos los pacientes. En cuatro existían vértigos en la estación de pie. Otros signos neurológicos fueron encontrados en sólo dos de los pacientes. Uno (caso 2) tenía dolor a la presión en las

masas musculares de las piernas; refiriendo también dolor ciático. Estos síntomas desaparecieron con cloruro de tiamina. Otro (caso 3) presentó una paraplejía flácida con ausencia de reflejos tendinosos; este caso tenía una historia positiva de sífilis, con serología positiva al Kahn y al Menicke; mostrando el líquido céfalo-raquídeo una curva sífilítica al oro y un aumento de las globulinas; siete casos tuvieron edemas. Los cinco casos con más de 50 años de edad presentaban arterioesclerosis de variable severidad. El examen de abdomen mostró en todos ligera distensión y fácil depresibilidad. Uno de ellos (caso 3) tenía ascitis. El hígado y el bazo no fueron encontrados aumentados de volumen en ningún caso. Aparte de enfisema en dos de ellos, no existieron otros hallazgos anormales en aparato respiratorio. El examen rectoscópico fue practicado en seis pacientes, mostrando la mucosa rectal un grado variable de atrofia, palidez y lisura.

Todos los pacientes tenían anemia macrocítica con un volumen corpuscular de 105 a 145 micrones cúbicos, siendo la hemoglobina corpuscular de 34 a 47 microgramos y la concentración hemoglóbica corpuscular de 30 a 38 por ciento. El conteo de eritrocitos alcanzó 1.47 a 2.28 millones por milímetro cúbico. Las células rojas mostraron marcada anisocitosis, poiquilocitosis y policromatofilia. Cinco casos (2, 4, 5, 7, 9) tenían un conteo de leucocitos inferior a 5 mil por milímetro cúbico y sólo uno tenía menos de 3 mil. El valor de la hemoglobina alcanzó de 5.6 a 10,1 gr. por 100 cc. y la reticulocitosis inicial fue menor de 2.7 por cent. Los diferenciales en la médula mostraron la detención de la maduración eritroblástica característica de la anemia perniciosa, pero, en general existió solamente una predominación de los elementos mieloides sobre los eritroides de 3 a 2 ó a 2 a 1. Sólo en un paciente (caso 5) hubo una distribución de las células rojas nucleadas a las células blancas de 1 a 1.

Los exámenes gástricos no mostraron histamino-resistencia en ningún caso, y por el contrario, los enfermos tenían una acidez gástrica normal o aumentada.

En todos los pacientes en que se practicó su análisis, el calcio sanguíneo, así como el fósforo, potasio y los valores de amilasa y lipasa fueron todos normales. El colesterol total fue normal o ligeramente aumentado y su relación con los éteres de

colesterol moderadamente aumentada. Las proteínas séricas, generalmente bajas, de 3.3 a 5.4 gr. Sólo en dos casos el índice sero-globulina fué mayor de 1.5. En siete pacientes fué de 0.9 a 1.3. Las determinaciones del hierro en el suero fueron realizadas en seis casos y las cifras alcanzadas fueron de 83 a 247 microgramos de hierro, con un promedio 156 microgramos. Sólo dos estaban por encima de las cifras normales (50 a 180 microgramos).

No fueron realizados exámenes gastroscópicos en esta serie; no obstante, en una serie similar de 25 casos en Cuba, Milán reportó que muchos de los pacientes tenían áreas localizadas de gastritis atróficas e hipertróficas y unos pocos tuvieron gastritis atrófica difusa.

Un estudio de las heces que la reacción fue ácida en siete casos. En éstos, los valores de ácidos grasos determinados por el método de Labbé y Larué estuvieron por encima de 11 cc. de hidrato de sodio N° 10. Los resultados fueron superiores a lo normal (de 0 a 7 cc. de hidrato de sodio N° 10). Las determinaciones especiales de grasas totales, grasas neutras y demás información sobre este aspecto del estudio será reportado por separado. El almidón residual sobrepasó la normal. Los pigmentos biliares se hallaron presentes en cantidades normales. Las heces, en cuatro pacientes se hallaron infectadas con *Trichuris trichiuria* (casos 1, 3, 5, 6). En los casos 3 y 7 contenían huevos de *Ascaris lumbricoides*. Un paciente (caso 1) expulsó también un *ascaris lumbricoides*, pero en exámenes repetidos no fueron hallados huevos. En otro paciente (caso 6) fue diagnosticada *Giardias intestinalis* en el material obtenido por intubación duodenal; las heces de ese paciente también contenían *Necator Americanus*. En cada caso fue realizado el examen bacteriológico, no sólo de las deposiciones sino también del material obtenido por curetaje de la mucosa rectal, siendo negativos sus resultados. Muestras obtenidas en el intestino delgado a través de la sonda de Miler Abbott, fueron igualmente negativas bacteriológicamente.

Resultado obtenido con la Administración de ácido fólico

Cuando todos los estudios reseñados anteriormente fueron

completados, se comenzó a administrar ácido fólico a cada uno de los pacientes, por vía oral, en forma de solución acuosa, fuera de las comidas. Para el pesaje del ácido fólico fue usada una balanza analítica. Seis sujetos (casos 1, 2, 5, 7, 8 y 9) recibieron 100 mlgr. dos veces al día. La experiencia posterior mostró que la dosis diaria de 200 miligramos sobrepasaba a la cantidad necesaria, y fue entonces reducida a 100 mlgr., después que los pacientes habían pasado la cima en sus respuestas reticulocitarias. Tres casos (3, 4 y 6) recibieron 10 mlgr. de ácido fólico por día. Uno (caso 2) recibió además 100 mlgr. de cloruro de tiamina diariamente por vía intramuscular y otro (caso 7) recibió en adición al ácido fólico 100 gr. de un extracto de levadura; en una ocasión, el último de dichos pacientes recibió 250 cc. de plasma, vía endovenosa, para reducir los edemas presentes. Dos laboratoristas, quienes tenían conteos de 5.15 y 5.24 millones por mlm. cc. y hemoglobina de 15.8 y 16.2 gramos respectivamente, recibieron 200 mlgr. diarios de ácido fólico durante diez días para ser utilizados como control.

La respuesta de los pacientes que recibieron 10 mlgr. diarios de ácido fólico fue tan semejante a la de aquellos que recibieron 200 mlgr., que su estudio será hecho de conjunto en este trabajo. Con excepción de un paciente (caso 2) que tenía un déficit de ácido nicotínico y de tiamina y de otro (caso 7), que estaba en anasarca, todos los enfermos comenzaron a recobrar sus fuerzas y a experimentar una sensación de bienestar dentro de los tres o cuatro días siguientes al inicio de la terapéutica con ácido fólico. La respuesta de los dos pacientes señalados anteriormente fue similar pero algo retardada. En todos los casos la pigmentación de la piel disminuyó. En un enfermo (caso 9) que ha sido tratado con ácido fólico por 41 días la piel se ha aclarado casi enteramente. Los pacientes no han estado fuera del hospital desde su ingreso, por tanto, esto puede deberse en parte a su no exposición a la luz solar. En todos los casos hubo un cambio sorprendente en la expresión de su rostro, el cual se hizo viva y enérgica, contrastando con la que mostraban antes del tratamiento, que había sido triste y más bien casi inexpresiva. La conjuntiva cambió de pálido intenso a diversos grados de coloración, que estuvieron en proporción al aumento en los valores de hematíes y hemoglobina.

Tres casos representativos son reportados brevemente; ellos dan al lector una idea de la sorprendente mejoría efectuada por el ácido fólico.

Caso 4.—J. C. L., 63 años, masculino, blanco, ingresado en el Hospital Calixto García en noviembre 19 de 1945, por diarrea, vértigos y astenia.

Durante toda su vida, después de adulto, su alimentación había consistido principalmente en viandas y maíz. Ocasionalmente comía alguna naranja o un pedazo de piña y una o dos veces en el mes un poco de carne. Aunque él notaba que estaba perdiendo sus fuerzas desde hacía algunos años, refería el comienzo de su enfermedad a siete meses antes de su ingreso. Por ese tiempo comenzó a sentir ardor y verdadero sensación de quemadura de la lengua, notando pequeñas ulceraciones en la boca. Casi simultáneamente comienza a tener deposiciones muy abundantes, blanquecinas o amarillentas. Perdió su apetito y se sintió tan débil, que consultó a su médico en Cienfuegos, quien nos lo envió para su tratamiento.

El examen físico mostró un hombre extremadamente emaciado y pálido, muy receloso y tímido. Cuando él llegó a nosotros para ser tratado, ya sabíamos que la administración de 10 mlgr. de ácido fólico, diariamente, por vía oral iba seguida de una respuesta positiva, y por tanto, esta fué la dosis que recibió. Dentro de los 10 días siguientes al inicio del tratamiento aquellas deposiciones profusas, líquidas y débilmente coloreadas se hicieron de color normal; sólidas y mucho más pequeñas en volumen. Desde entonces ellas han sido copiosas y semisólidas algunos días y en otras ocasiones de forma y volumen normal. Su apetito en este momento es magnífico. No tiene síntomas digestivos, ha recuperado sus fuerzas y está deseoso de retornar a su trabajo.

Caso 5.—G. A., 62 años, masculino, ingresó en el hospital Calixto García el 22 de noviembre de 1945, quejándose de diarrea, sensación de quemadura esofágica y astenia.

El consideraba que su salud había sido perfecta hasta el comienzo de su enfermedad actual, cuatro meses antes de su ingreso, a pesar de que durante toda su vida adulta su dieta había consistido principalmente en arroz, papas, maíz, viandas, aguacate y ocasionalmente un vaso de leche, un huevo o una peque-

ña porción de carne de puerco. El comienzo de su enfermedad fue brusco y precedido sólo por trastornos "dispépticos" gástricos los cuales, en pocos días, fueron seguidos de pérdida del apetito y diarrea. Tenía de 18 a 20 deposiciones diarias, fétidas, que eran espumosas y unas veces amarillentas y otras "claras como agua". Aunque no iba acompañado de sangre, en ocasiones sentía una verdadera quemadura anorrectal al defecar. A los pocos días del comienzo de su enfermedad se encontraba débil y sentía vértigos tan frecuentes que se incapacitó para el trabajo. Durante los cuatro meses de enfermedad perdió 38 libras de peso.

Al examen físico encontramos un hombre pequeño, pálido y emaciado. La mucosa oral era extremadamente pálida, así como la lengua, excepto en los bordes y en la punta en que estaba roja y brillante. La lengua, depapilada, lisa, estaba edematosa en sus bordes, de tal modo que las impresiones de las piezas dentarias eran claramente visibles. Había cazo o godet por el edema, en el dorso de los pies, que se extendía hasta la mitad de la pierna, lo que le hacía imposible levantarse o ponerse los zapatos.

Recibió 100 mlgr. de ácido fólico dos veces diarias por vía oral. Dos días más tarde tenía un apetito extraordinario y el ardor de la lengua había desaparecido. Poco después sus deposiciones eran semisólidas y algunos días, de forma y color normal. Frecuentemente tuvo una o dos deposiciones diarias de unos 100 cc. en volumen. El edema ha desaparecido y el paciente dice que se siente más fuerte de lo que ha estado durante años y que desea retornar a sus obligaciones.

Caso 8. — E. P., masculino, de 66 años, ingresó en el Hospital Calixto García en noviembre 19 de 1945, quejándose de diarreas y debilidad.

Durante años no ha podido comer carne de puerco o res porque le producía trastornos gástricos. Raramente tomaba leche. Por varios años su dieta ha consistido principalmente de papas, viandas, maíz en distintas formas y tres o cuatro huevos diariamente. Aparte de los disturbios gástricos ocasionados por la ingestión de carne de res o puerco, su salud ha sido perfecta hasta cinco años antes de su ingreso en el hospital, cuando notó una sensación de quemadura en la boca y lengua, e inflamación de esta última. Poco después comenzó a tener diarreas intensas; llegando en ocasiones a treinta deposiciones diarias, fétidas y

de color amarillo, las cuales eran generalmente precedidas de cólicos severos. Consultó un médico que la indicó extracto hepático, que usó intermitentemente por tres años, durante cuyo tiempo permaneció bien. Año y medio después dejó de usarlo y nuevamente comenzó con las diarreas y todos los demás síntomas que había padecido durante la primera etapa de su enfermedad. Perdió su apetito, comenzando a notar parestesias de las piernas, vértigos, zumbidos de oídos, sintiéndose cada vez más débil. Después de perder veinte libras de peso, volvió a su médico, quien nos lo envió.

El examen físico nos mostró un hombre bien constituido, pálido, emaciado, que permanecía inmóvil en la cama sin desear moverse aparentemente. La lengua estaba lisa y brillante, intensamente roja en la punta y en los bordes.

Se le administraron 100 mlgr. de ácido fólico dos veces al día, por vía oral. Tres días después de iniciado el tratamiento, el apetito y las fuerzas le habían aumentado grandemente. Antes del tratamiento el volumen de sus deposiciones era alrededor de 1000 cc. diarios, pálidas y espumosas. El volumen gradualmente disminuyó y el color se hizo más normal. Aunque las deposiciones no se han normalizado completamente, el paciente dice sentirse más fuerte que durante los últimos años y que desea volver a su trabajo. Su respuesta hemopoyética aparece en la tabla VI. (caso 8).

Con la terapéutica por ácido fólico ocurrió en todos los casos una respuesta reticulocitaria que rápidamente alcanzó su valor máximo que osciló entre 12.5 y 31.8 per cent, en los enfermos que recibieron 200 milgr. al día, y entre 18.8 y 26.2 per cent en los tres pacientes que recibieron 10 mlgr. diarios (casos 3, 4 y 6). En todos los casos la respuesta fué máxima, de acuerdo con la fórmula de Minot y Castle basada en el conteo inicial de reticulocitos. El día que alcanzaron el máximo de su respuesta reticulocitaria fué variable entre el sexto y el noveno.

Los eritrocitos ascendieron de 0.5 a 1.21 millones por milímetro cúbico, en 14 días en los pacientes que recibían 200 mlgr. de ácido fólico. Aumentaron de 0.46 a 0.71 millón por mlm.c. en los enfermos que recibían 10 mlgr. Aun sujeto (caso 5) se le

administraron 200 mlgr. de ácido fólico diarios durante 15 días y 100 mlgr. por 17 días, teniendo una respuesta reticulocitaria de 31.8 per cent al sexto día. Otro (caso 4), recibió 10 mlgr. de ácido fólico diarios. Su conteo eritrocitario inicial fué de 1.57 millón por mmm.c. Su ascenso fué de 26.2 per cent al séptimo día de tratamiento. Su cifra de glóbulos rojos y los valores de hemoglobina aumentaron firmemente a pesar de esta baja dosis de ácido fólico. Los pacientes que han estado bajo tratamiento durante 32 o 41 días tuvieron un aumento de glóbulos rojos de 1.05 millón (caso 2) de 1.91 millón por mmm.c. (caso 9). Uno de ellos (caso 2) hizo una febrícula causada por un absceso dentario. Posteriormente realizadas las extracciones dentarias necesarias, su temperatura fue normal. Su cifra de hematíes ascendió un millón en los siguientes nueve días. Los valores de la hemoglobina aumentaron en todos los casos, al igual que las cifras de hematíes. La leucopenia generalmente acompañante de la anemia macrocítica cedió a la administración de ácido fólico. En algunos casos el conteo de las células blancas ascendió hasta 20 mil por mmm.c. y en otros casos alcanzó los valores normales. Aquellas elevaciones no persistieron, permaneciendo dichas cifras entre 5 mil y 9 mil por mmm.c.

Los sujetos normales usados como control, quienes recibieron 200 mlgr. de ácido fólico oralmente durante 10 días, no mostraron cambio en sus cifras de hematíes, hemoglobina, leucocitos y reticulocitos en las cuatro semanas siguientes a su administración.

En cuatro de los pacientes que han sido tratados con ácido fólico por más de 30 días, el volumen corpuscular medio, ha decrecido como sigue: caso 1, de 122 a 94 micrones cúbicos; caso 7, de 130 a 114; caso 8, de 119 a 94; caso 9, de 145 a 109.

Los estudios de la médula ósea fueron repetidos en tres pacientes (casos 1, 8, 9) quienes han sido tratados por 37, 31 y 41 días respectivamente. Macroscópicamente había un gran cambio, de una médula ligeramente roja, densa y gelatinosa a otra intensamente roja, fluída, conteniendo discretas aglutinaciones celulares. Microscópicamente la detención de la maduración de los eritroblastos fue sustituida por una regeneración hiperplásica

a normoblastos. Había un cambio en la relación de las células blancas a las células rojas nucleadas de 5 a 2, a 5 a 6. Los hallazgos en la médula ósea de los otros pacientes después del tratamiento serán reportados más tarde puesto que están aún en fase terapéutica y los reticulocitos se encuentran altos todavía.

El apetito mejoró rápidamente después de comenzada la medicación. Aquellos que han estado bajo tratamiento durante un tiempo largo (de 30 a 40 días) tienen un apetito magnífico y frecuentemente piden mayor cantidad de alimentos. En todos los casos la glositis ha desaparecido y en casos puros la lengua se ha hecho completamente normal (casos 1, 2, 4, 5 y 9). El ardor de la lengua y de la boca ha desaparecido totalmente; pudiendo ahora comer y fumar sin tener sensación de quemadura buco-lingual. La quemadura rectal de la cual algunos pacientes se quejaban, especialmente durante el momento de defecar, también ha desaparecido.

Las parestesias de manos y pies aún no han sido afectadas por la administración de ácido fólico. El edema desapareció en todos los pacientes, con excepción de dos casos (casos 3 y 9). Un enfermo, (caso 3) tenía anasarca y manifestaciones nerviosas que pensamos sean debidas a deficiencia de tiamina; ella ha estado bajo tratamiento sólo durante 14 días. El otro enfermo (caso 9) tuvo una reaparición de un edema maleolar discreto. En el momento de escribir este reporte la distensión abdominal no había desaparecido y los pacientes aun se quejan de meteorismo.

La diarrea siguió un curso variable. Gradualmente disminuyó en muchos casos. Al presente, deposiciones blandas, carmelita, acercándose a la normalidad han reemplazado a las deposiciones con los caracteres típicos en el sprue en 4 pacientes (casos 3, 4, 5 y 6). El número de deposiciones ha disminuido de entre 3 y 14 hasta 1 ó 2 diarias. Actualmente las deposiciones en un caso (Nº 2) son normales, pero éste tenía en adición al ácido fólico una terapéutica con ácido nicotínico. Dos enfermos (casos 8 y 9) aún tienen las mismas deposiciones de tipo spruiforme que padecían a su ingreso, aunque durante los últimos dos días las deposiciones de uno de ellos (caso 8) se han hecho blandas y de color carmelita. El hecho de que haya tal variación

en las deposiciones de lo normal a lo patológico y v. c., nos lleva a la conclusión de que, al presente, nada podemos establecer en cuanto a la eficacia del ácido fólico sólo, para el control del aspecto diarreico del sprue. Los pacientes que mostraron una persistente mejoría de sus diarreas sin tendencia a las recaídas hacia el tipo spruriforme son aquellos en quienes la enfermedad es de más reciente comienzo. En estos pacientes la terapéutica ha sido más efectiva para controlar la diarrea que en los casos crónicos. En todos los casos, rápidamente después de comenzado el tratamiento hay una mejoría de los signos físicos, refiriendo ellos sensación de bienestar. Hubo por parte de las deposiciones, tendencia a hacerse bien formada, de color más natural y menores en cantidad. Por varios días las deposiciones parecían normales prácticamente, pero este período iba seguido por uno o más días de deposiciones copiosas, con espuma abundante. Nosotros estamos estudiando aún el efecto del ácido fólico en el tracto digestivo y especialmente en cuanto al aspecto de las deposiciones. Basta decir al momento actual que hay en la mayoría de los casos un gran cambio hacia la normalidad después de la administración de ácido fólico.

Discusión

Los hallazgos actuales muestran que el ácido fólico sintético produce gran mejoría en los pacientes con sprue tropical o recaídas. Estas observaciones así como las previas hechas por uno de nosotros (T. D. S. y sus asociados) demuestran que el ácido fólico tiene un sorprendente efecto antianémico en el sprue y la anemia macrocítica nutricional. Moore, Bierbaum, Welch y Wright han confirmado estas observaciones sobre el efecto anti-anémico en la anemia perniciosa y han reportado que el ácido fólico probó su efectividad en un caso de sprue no tropical y en uno de anemia perniciosa del embarazo. Poco se sabe acerca de la patogenia de estas anemias macrocíticas, y es posible que estos estudios abran una nueva era en cuanto a un mejor conocimiento de la fisiología de los órganos hemoformadores. Hasta que un mejor conocimiento sea utilizable, nosotros sugerimos que los pacientes con aquilia post-histamina sean considerados, en principio, como portadores de una anemia perniciosa adisonia-

na y que en los casos con esteatorrea comprobada y anemia macrocítica, debe ser considerado el sprue como diagnóstico de sospecha. Nuestro criterio para el diagnóstico de anemia macrocítica nutricional ha sido descrito ampliamente en publicaciones previas, y después de más intensas investigaciones, nosotros creemos que no existe razón para cambiar este método de diagnóstico clínico. Sugerimos, sin embargo, que la llamada anemia macrocítica de la pelagra y la anemia perniciosa del embarazo, que se ha comprobado que responden al ácido fólico sean consideradas como formas de anemia macrocítica nutricional y clasificadas como tales.

Los médicos deben hacer siempre todos los esfuerzos posibles para llegar a diagnóstico en cada caso. En vista de que es frecuentemente difícil alcanzar a conocer el mecanismo de producción de la enfermedad, en muchos casos el diagnóstico clínico es arbitrario. Realmente son necesarios aún muchos estudios.

A pesar del hecho de que la anemia perniciosa se encuentra incluida en el grupo de las anemia macrocíticas, es obvio que su mecanismo de producción es algo diferente a) de la anemia macrocítica nutricional y la anemia del sprue. Uno de nosotros (T. D. S.) tiene la hipótesis de que el ácido fólico, en muchos alimentos se comporta como un conjugado y que, de acuerdo con los trabajos de Castle, es probable que en la anemia perniciosa los fermentos sean incapaces de liberar el ácido fólico eficientemente, mientras que en el sprue, pelagra, en la anemia del embarazo y en la anemia macrocítica nutricional, el ácido fólico o sustancias de acción semejante son más utilizables.

Alguna explicación debe dársele al hecho de que se requieran grandes cantidades de ácido fólico para producir una máxima respuesta hematopoyética, en contraste con un extracto hepático potente, en el cual la sustancia activa en dosis terapéutica es, aparentemente, más pequeña. Uno de nosotros (T. D. S.) ha observado tres pacientes que no han respondido de modo manifiesto al ácido fólico en dosis de 5 mlgr., y sin embargo lo han hecho con 10 mlgr. diarios oralmente. Observaciones no publicadas de uno de nosotros (T. D. S.) muestran que un concentrado de levadura de cerveza desecada (9) produce una respuesta hematopoyética satisfactoria cuando se dan 100 gramos

diarios por vía oral. Esta cantidad de dicha sustancia contiene aproximadamente un miligramo de ácido fólico. Una explicación de esto sería probablemente similar a lo descrito anteriormente sobre el extracto hepático.

Puesto que la mejoría clínica que sigue a la administración de ácido fólico es paralela a la que se observa después de la administración de extracto hepático, uno pudiera esperar que el ácido fólico, en dosis adecuadas sería tan efectivo en el tratamiento del sprue, como el extracto hepático. Que el ácido fólico es un agente hematopoyético efectivo es evidente, pero probablemente no tendrá un efecto curativo superior al obtenido por grandes dosis de un potente extracto hepático.

Parece que la patogenia del sprue y de modo semejante a la de la anemia macrocítica nutricional, se han debido a una dieta inadecuada. Nosotros encontramos que las proteínas animales o la levadura con los principios nutritivos que incluye, son efectivas en el tratamiento y prevención de este tipo de anemia. Aún a pesar del hecho de que los pacientes fueron restringidos a una dieta deficiente en proteínas a través del tiempo que estuvieron sometidos a nuestro estudio, hicieron una sorprendente mejoría, tanto clínica como hematológicamente (recomendamos una dieta rica en vitaminas y proteínas en el tratamiento del sprue, ya que no pude esperarse que el ácido fólico sustituya a una dieta adecuada).

Muchos de estos pacientes eran portadores de parasitosis intestinales, y a pesar de ello mejoraron de su anemia sin terapéutica antiparasitaria, aspecto este del estudio que será más ampliamente discutido en posteriores contribuciones.

Estos estudios sobre el sprue tropical comportan desde el punto de vista práctico, que el ácido fólico tiene un sorprendente efecto antianémico en algunos tipos de anemia macrocíticas a recaídas.

Sumario y Conclusiones

El presente estudio ha demostrado que el ácido fólico sintético produce gran mejoría en nueve pacientes con sprue tropical a recaídas. Todos los pacientes tuvieron un buen aumento de peso así como de fuerzas, desapareciendo la glositis. Las deposi-

ciones en todos los casos tuvieron la tendencia a acercarse mucho a la normalidad y en algunos momentos parecieron normales. Estudios encaminados a obtener una mejor comprensión de las funciones del tractus digestivo son hechos actualmente. Estos estudios y los previos realizados por uno de nosotros (T. D. S.) y sus asociados demuestran concluyentemente que el ácido fólico sintético tiene un sorprendente efecto antianémico en personas afectas de sprue, anemia perniciosa y anemia macrocítica nutricional y abren una nueva era de mejor comprensión del mecanismo fisiológico de la hemoforrnación. A pesar del hecho de que la anemia perniciosa está incluida en el grupo de anemias macrocíticas que responden a la terapéutica por ácido fólico, es obvio que su patogenia es diferente de aquella del sprue y de la anemia macrocítica nutricional. El ácido fólico debe ser considerado como una sustancia antianémica, y nuestras observaciones sugerirían que la respuesta al extracto hepático y al polvo de levadura de cerveza desecada no se encuentran en relación con la cantidad de ácido fólico que ellos contienen. Hay que hacer resaltar marcadamente que los enfermos mejoraron, tanto desde el punto de vista clínico como de las pruebas de laboratorio, mientras estaban sometidos a una dieta exenta de carne y sus derivados.

Nosotros no recomendamos una dieta de este tipo en el tratamiento del sprue. En efecto aconsejamos por el contrario, una dieta rica en vitaminas y en proteínas, puesto que el ácido fólico no puede esperarse que sustituya a una dieta adecuada.

Referencias

The Effect of Folic Acid in Sprue. Dr. Tom D. Spies, Dr. Guillermo García López, Dr. Aristides Menéndez. Virginia Minnich M. S. y Mary B. Koch B. A. — J. Southern Med. Ass. Enero 1946.
