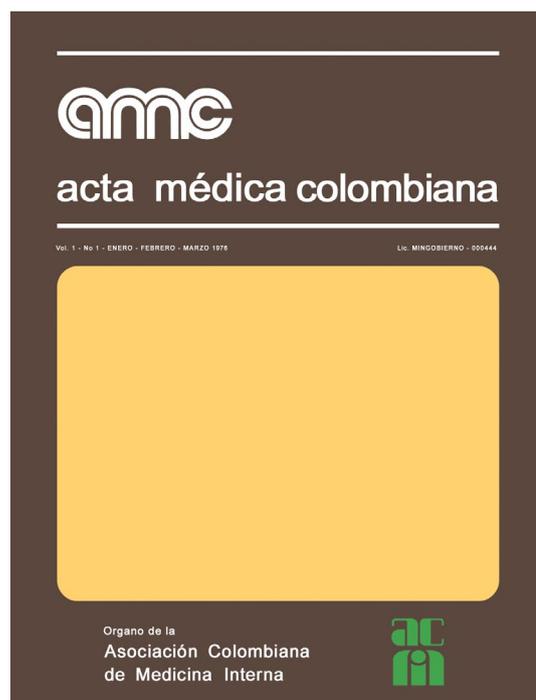


ACTA MÉDICA COLOMBIANA

1



PRIMERA DÉCADA 1976 - 1985

VOL. 1 a VOL. 10

EDITOR: PHILLIPE CHALEM

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.4808>



Contenido

Primera Década (1976-1985) • Volumen 1 a 10

*Editor: Dr. Philippe Chalem**

1. Editorial. Medicina interna • Vol. 1 No.1-1976 <i>R.A. Cala</i>	3
2. Malabsorción selectiva juvenil de vitamina B12 • Vol. 1 No.1-1976 <i>A. Villamil, H. Díaz, J. Campos</i>	5
3. La infección tuberculosa del sistema nervioso central. Estudio de 165 casos y revisión del tema (1960-1974) / Vol. 1 No.1-1976 <i>I. Vergara, J. Saravia, G. Toro, A. Calderón, G. Román, Y L. Navarro De Román</i>	14
4. Editorial. Educación y atención médica / Vol. 1 No.2-1976 <i>W. Rojas</i>	34
5. Intoxicación por talio. Estudio de 45 casos / Vol. 1 No.2-1976 <i>L. S. Ramírez, M. Rivera, A. Iglesias</i>	41
6. Cromomicosis. Experiencia de 12 años / Vol. 1 No.3-1976 <i>J. Velásquez, A. Restrepo, G. Calle</i>	55
7. Encefalopatía malárica. Una forma de vasculomielinopatía diseminada. Estudio de 19 casos. / Vol. 1 No 3-1976 <i>G. Toro, S. De Onatra, L. Sanín</i>	62
8. Efectos adversos de los extractos de la planta <i>senecio formosus</i> (árnica) en el hígado humano y en el animal de experimentación (E.V-O.H.) / Vol. 3 No 3-1978 <i>M. Argüello, G. Toro, J. E. Ospina, F. C. Muñoz</i>	74
9. Editorial. Qué es un internista. / Vol. 5 No 3-1980 <i>H. Sarasti</i>	103
10. Leishmaniasis visceral en Huila. Informe Preliminar de 25 casos / Vol. 7 No 4-1982 <i>M. Campos, L. Limpías, F. Arango, H. Charry</i>	111

* Dr. Philippe Chalem-Choueka: Especialista en Medicina Interna y Reumatología, Clínica El Country. Editor Asociado Revista Acta Médica Colombiana. Bogotá, D.C. (Colombia). - E-mail: p_chalem@yahoo.com

En este primer editorial de Acta Médica Colombiana, el doctor Roso Alfredo Cala, Presidente saliente de la Asociación Colombiana de Medicina Interna, hace una síntesis de las diferentes etapas que caracterizaron la evolución de la Asociación hasta 1976. Igualmente hace reflexiones acerca del papel del médico internista como "eje alrededor del cual se movilice todo el equipo de salud

frente a un paciente", de la formación académica de los internistas y de las relaciones que podría tener la Asociación con la Academia. Finalmente, hace una breve presentación de la revista Acta Médica Colombiana – cuyo principal promotor fue el doctor Fernando Chalem – como órgano oficial de la Asociación Colombiana de Medicina Interna.

EDITORIAL

MEDICINA INTERNA

R. A. CALA

La Asociación Colombiana de Medicina Interna ha entrado en su etapa de madurez. Desde su comienzo hasta ahora, ha sido baluarte de una disciplina intelectual especial, que representa la Medicina Interna.

En su primera etapa se caracteriza como una sociedad aislada, agrupando internistas calificados, consolidando en Colombia la especialidad. Fueron los años sesenta, que recordamos sin duda por el academismo que brilló en nuestras Facultades de Medicina, época durante la cual la Medicina Interna adquiere personalidad en el país. La Asociación prosperó paralelamente y fué precisamente en este decenio cuando se programaron los cursos de post-grado, en colaboración con el American College of Physicians, que exitosamente se continúan desarrollando desde entonces. La Asociación se convirtió en un vínculo común para los internistas colombianos.

Una segunda etapa importante se inicia en 1969. William Rojas, Presidente de la Asociación, propone agrupar en un solo Congreso Nacional varias de las especialidades médicas, representadas hasta entonces en sociedades aisladas. La idea constituyó un éxito y también desde entonces, viene celebrándose cada dos años el Congreso

Dr. Roso Alfredo Cala Hederich: Presidente de la Asociación Colombiana de Medicina Interna.

Colombiano de Medicina Interna y Especialidades Médicas, que ha dado mayor solidez a este evento, cuya IV reunión se realiza este año, con la participación de trece sociedades.

Más recientemente, en 1974, la Asociación da otro paso importante. Bajo la Presidencia de Hernando Sarasti, se modifica la estructura y su característica centralista, reducida a una Junta Directiva Nacional, se transforma en un organismo integrado por capítulos regionales que representan las distintas secciones del país, dándosele más vida a la Asociación y permitiendo una participación más activa de todos sus miembros.

La Asociación ha crecido, se ha madurado y en la actualidad es una institución consolidada. Todos los Internistas Colombianos y particularmente quienes en una u otra forma hemos tenido el privilegio de dirigirla, podemos sentirnos orgullosos de pertenecer a ella, con la sensación sincera de que representa fielmente los intereses de nuestra especialidad.

Que es la Medicina Interna? Qué es ser Internista? Son preguntas que con frecuencia nos hacemos. Posiblemente no se han respondido adecuadamente, pero más que una respuesta o una definición, lo importante es el reconocimiento del principio y significado filosófico de su concepto.

Pertenecemos a una especialidad que nos imprime una personalidad médica especial, quizás por la razón de la misma universalidad científica que supone. La Medicina Interna es el núcleo de formación de cualquier especialidad médica. Así lo pensaba el profesor Carlos Trujillo Gutiérrez, cuando en los viejos salones del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, decía: "Sobre el manto de la clínica tejamos el cuadro de la especialidad". Antes que cardiólogos, neurólogos o nefrólogos, debemos ser internistas. Cualquier idea de subespecialidad debe estar basada en una amplia concepción de la Medicina Interna, de la clínica general. Es la única manera como evitamos la fragmentación del contenido integral de la Medicina Interna.

El Internista debe ser el eje alrededor del cual se movilice todo el equipo de salud frente a un paciente. Es el asesor y consultante para otros especialistas; es el hombre que dirige y centraliza la acción médica, evitando la atomización del cuidado del enfermo.

Por estas mismas razones la formación del Internista no puede improvisarse. Más importante que exponer nuestros residentes al aprendizaje de una disciplina de procedimientos y conductas, es imprimirles la personalidad de ser Internistas, lo que quiere decir: Pensar, dirigir, actuar.

Cuál es el papel de la Asociación Colombiana de Medicina Interna según estos conceptos? Los objetivos están contemplados en sus estatutos. Vale la pena preguntarnos si esta acción debe extenderse más. Sería la Asociación el organismo calificado para determinar la certificación de los Internistas en Colombia? Se justificaría que la Asociación vigilara la organización de los Departamentos de Medicina Interna de nuestros hospitales y evaluara los programas docentes del pre y post-grado a través de Comités académicos debidamente calificados? La Asociación indudablemente puede evolucionar más en el desarrollo de sus programas y en el alcance de sus objetivos. Quizás en esta etapa de crisis académicas que vivimos, sea la Asociación el organismo revitalizador que genere nuevamente el entusiasmo perdido y termine esa pereza intelectual que nos ha invadido. También dentro de los programas gubernamentales la acción de la Asociación Co-

lombiana de Medicina Interna es valedera.

La Asociación debe ser organismo de consulta para las instituciones oficiales. Si la medicina es punto esencial de los programas de cambio social que se proponen, es justamente cuando no sólo la Asociación, sino también todas las sociedades científicas, deben tener participación activa en la elaboración, estudio y desarrollo de estos programas que se refieren al bienestar y salud del país.

Todas estas consideraciones indican que debemos robustecer más la Asociación. Cualquier esfuerzo que se haga para mantenerla es justificado, Quizás más tarde la idea de William Rojas en 1969, pueda extenderse no ya a un Congreso, sino a la formación de una sola sociedad poderosa que constituya lo que podría ser el Colegio Colombiano de Medicina Interna y Especialidades Médicas.

Al dejar la Presidencia de la Asociación Colombiana de Medicina Interna, puedo con orgullo expresar una gran satisfacción: Hemos continuado la trayectoria de Juntas Directivas pasadas que llevaron la Asociación a un puesto de prestigio nacional y lo hemos mantenido. Entregamos una Asociación firme, creciente y digna de los miembros que representa. Quienes han de dirigirla en el futuro, tienen un desafío en sus manos. Para sus realizaciones cuentan con un grupo de Internistas Colombianos con quienes es estimulante trabajar,

Coincidiendo con la realización del IV Congreso Colombiano de Medicina Interna, aparece la revista "Acta Médica Colombiana". Es principal promotor de esta idea el Dr. Fernando Chalem, quien presentó su iniciativa a la Junta Directiva de la Asociación, en donde fué unánimemente respaldada, acordándose que la publicación sería el órgano oficial de la Asociación Colombiana de Medicina Interna.

"Acta Médica Colombiana" será una revista médica, para todos los Internistas del país y para los médicos generales y de otras especialidades, interesados en esta disciplina.

Puede Fernando Chalem sentirse orgulloso de esta realización cuyo éxito anticipamos.

El síndrome de Imerslund-Gräsbeck es hoy en día conocido una rara enfermedad autosómica recesiva, caracterizada por malabsorción de vitamina B12, en presencia de una producción normal de ácido clorhídrico y factor intrínseco a nivel del estómago. Este informe, publicado algunos años después de las descripciones iniciales de Imerslund y Gräsbeck, describe seis casos de jóvenes, entre los cuales se cuentan dos parejas de hermanos, con un cuadro clínico de deficiencia de vitamina

B12 (anemia megaloblástica, ictericia, deterioro del estado general) y proteinuria. La lectura de este artículo es particularmente interesante cuando se tiene en cuenta el enfoque clínico que llevó al diagnóstico, en ausencia de pruebas que se considerarían "esenciales" y que no se pudieron realizar por falta de recursos (como los niveles de vitamina B12 y ácido fólico, la cuantificación del factor intrínseco o la detección de anticuerpos dirigidos contra células parietales o contra el factor intrínseco).

MALA ABSORCIÓN SELECTIVA JUVENIL DE VITAMINA B 12

A. VILLAMIL, H. DIAZ, J. CAMPOS

INTRODUCCION

La deficiencia de vitamina B12 se manifiesta clínicamente por síntomas generales tales como debilidad, palidez y anemia macrocítica megaloblástica, por síntomas gastrointestinales tales como náusea, vómito, anorexia severa, glositis, diarrea y mala absorción de nutrientes y por síntomas neurológicos entre los que se destacan parestesias en las extremidades, incoordinación y pérdida de la sensibilidad vibratoria.

Esta deficiencia es prácticamente inexistente en el humano por ingesta pobre (exceptuando talvés los vegetarianos estrictos) debido a que la

mayoría de los alimentos son ricos en vitamina B12 y el requerimiento diario es muy bajo (cerca de 1 ug. para las 24 horas). Por lo anterior es evidente concluir que esta carencia es siempre secundaria a una variedad de entidades inespecíficas o a algunos disturbios genéticos específicos.

Una vez que la vitamina llega al estómago se combina con una mucoproteína secretada por las células parietales que fue denominada por Castle como "factor intrínseco" (1). Se forma entonces el complejo factor intrínseco-vitamina B12 el cual al llegar al íleon es captado por receptores especiales existentes allí. Posteriormente es liberada a la circulación portal en donde es tomada por la transcobalamina II globulina encargada de transporta hacia el hígado.

Existen varios métodos para evaluar su deficiencia, siendo los más empleados la determinación de los niveles séricos (cifra normal: 150 900 picogramos/ml) y la medición de la absorción intestinal utilizando vitamina B12 con cobalto radioactivo (prueba de Schilling) (2). Hay otros procedimientos útiles en la investigación de esta deficiencia, tales como la excreción aumentada de ácido metilmalónico en la orina, el empleo de dosis fisiológicas de la vitamina y su respuesta hematológica, la medición de niveles séricos de transcobalaminas, IyII, la determinación de factor intrínseco en el jugo gástrico y algunas

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

Doctor ALFONSO VILLAMIL BERNAL; Profesor Asociado de Medicina Interna, Universidad Nacional, Jefe de la Sección de Estudios Clínicos, Subdirección de Nutrición, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Hospital San Juan de Dios de Bogotá.

Doctor HILDEBRANDO DIAZ OLANO; Pediatra Sección de Estudios Clínicos, Subdirección de Nutrición, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Hospital San Juan de Dios de Bogotá.

Doctor JAIME CAMPOS GARRIDO: Profesor Asociado de Medicina Interna y Gastroenterología. Universidad Nacional.

Solicitud de Separatas al Dr. Villamil

otras pruebas.

La anemia perniciosa (prototipo de la deficiencia de vitamina B12) es un disturbio específico debido a la ausencia de las células parietales de la mucosa gástrica que son las encargadas de producir el factor intrínseco, indispensable para la absorción de la vitamina. Otros disturbios inespecíficos gastrointestinales siembatgo, pueden producir los mismos efectos, tal es el caso de la disminución o ausencia iatrogénica de células parietales (gastrectomía), de la alteración de la mucosa ileal, sitio de absorción de la vitamina B12 (esprue tropical, enteropatía por gluten, resección del íleon terminal), de la presencia de flora o parásitos que compiten con el huésped en la utilización de la vitamina (síndrome de asa ciega, diverticulosis, infestación por *diphilobotrium latum*), o la enfermedad pancreática crónica, en cuyo caso la fisiopatología de la mala absorción de la vitamina B12 no es bien conocida.

La anemia perniciosa es una enfermedad de individuos adultos pero puede encontrarse en jóvenes en cuyo caso aparece en la segunda década de la vida asociada frecuentemente a disturbios endocrinos (hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, enfermedad de Addison) (3-8). Es más frecuente en niñas en quienes la moniliasis y la presencia de anticuerpos contra diversos órganos y contra factor intrínseco son fácilmente demostrables. Se observa también gastritis atrofica y aclorhidria.

La prueba de Schilling tiene resultados similares a los encontrados en la anemia perniciosa del adulto, es decir que la mala absorción de la vitamina se corrige adicionando factor intrínseco artificialmente en una segunda prueba.

Se ha descubierto también en niños recién nacidos **la deficiencia congénita de factor intrínseco** asociada con anemia megaloblástica, con mucosa gástrica normal y presencia de HCl y pepsina en el jugo gástrico. No se han detectado en estos casos anticuerpos **contra** el estómago (3).

En 1960 Imerslund y Gräsbeck describieron **mala absorción selectiva de vitamina B12** de tipo familiar con caracter autosómico recesivo asociada a proteinuria en niños de 7-27 meses de edad. Presentaban estos pacientes síntomas clásicos de la deficiencia de vitamina B12, con estómago

normal y presencia de HCl y factor intrínseco en el jugo gástrico. Sin embargo no absorbían la vitamina B12 aún adicionándoles factor intrínseco, o antibióticos, o esteroides, o "jugo intestinal". Las pruebas diversas de absorción intestinal fueron todas normales y no se detectaron anticuerpos anti mucosa gástrica ni se evidenció patología renal que explicara la proteinuria (9, 10).

En 1971 Hakami y colaboradores describieron **deficiencia de transcobalamina II** en dos hermanos recién nacidos. En ellos había severa anemia megaloblástica con niveles séricos normales de vitamina B12 y mala absorción de ella que no se corregía al adicional factor intrínseco. La secreción gástrica de HCl, la determinación de factor intrínseco y los niveles de transcobalamina I eran normales. Se necesitaron sin embargo altas dosis de vitamina B12 (2000 ug. parenterales semanales) para mantener a los pacientes en remisión (11).

En 1972 Mackenzie y colaboradores describieron 3 hermanos jóvenes **con anemia megaloblástica y proteinuria**, que tenían secreción normal de HCl y de factor intrínseco en el jugo gástrico y que presentaban pruebas de absorción y morfología gástrica e ileal normales (esta última estudiada con microscopio de luz y microscopio electrónico). Las pruebas de Schilling mostraron mala absorción de B12 aún adicionado factor intrínseco. Los niveles de transcobalamina II fueron normales y la anemia apareció en todos en 2a. década. Se controlaron con inyecciones mensuales de vitamina B12 y los homogenizados in vitro de mucosa ileal captaron normalmente la vitamina, sugiriendo que el defecto de absorción se presentaba después de que el complejo B12- factor intrínseco se había fijado en las células de la mucosa, antes de ser captado por la transcobalamina II (12).

Katz y colaboradores en 1972 detectaron **factor intrínseco biológicamente inerte** en un niño de 13 años, quien era hijo de primos hermanos y carecía de historia de anemia y que desarrolló una típica anemia megaloblástica con mala absorción de vitamina B12 aún adicionando factor intrínseco. Sin embargo existía factor intrínseco en su jugo gástrico, que suministrado a un gastrectomizado, no mejoró la mala absorción de vitamina B12 en él. La acidez gástrica y las prue-

bas de absorción fueron normales. (13).

La mala absorción de vitamina B12 es una entidad relativamente rara entre nosotros (14) y es fácil de sospecharla ante la presencia de anemia megaloblástica, sin embargo se puede confundir con otras entidades (anemia hemolítica, leucemia, anemia aplásica, hepatitis, linfoma . . .) por la presencia de varios de los síntomas comunes a ella (anemia severa, ictericia, fenómenos hemorrágicos, mal estado general, severa anorexia. . .). No tenemos conocimiento de la publicación de mala absorción selectiva de vitamina B12 en colombianos jóvenes, razón por la cual presentaremos seis pacientes estudiados en el lapso comprendido entre 1971 y 1975 que presentaron un cuadro de mala absorción de vitamina B12 muy similar al descrito por Imerslund, Gräsbeck y Mackenzie.

RESUMEN DE LOS CASOS

Caso No. 1 (R.B.)

Niña de 12 años procedente de Sogamoso, la segunda de un matrimonio con 6 hijos y hermana de otro niño anémico con cuadro similar, que presentó anemia severa progresiva de varios meses de evolución asociada a anorexia, epistaxis, discreta ictericia, glositis, obvios signos carenciales, escoliosis dorsal, genuvalgum y pie plano bilateral. Pesó 24 Kg y midió 123 cm. Había hiperreflexia osteotendinosa, se detectó sensibilidad vibratoria disminuida y el reflejo de Babinski fue positivo. Se encontró Hgb de 5 g/100, Hct 13%, glóbulos blancos 4.400 por mm³, plaquetas 70.000 por mm³, y se demostró macroovalocitosis y anisocitosis en sangre periférica y franca megaloblastosis en la médula ósea. La proteinemia total fue 5.6 g/100, la albuminemia 3.3 g/100, la carotinemía 47 ug/100, la colesterolesmia 160 mg/100, la glicemia 83 mg/100, el nitrógeno ureico en sangre 20 mg/100, la bilirrubinemia total 2.0 mg/100, la bilirrubinemia indirecta 1.2 mg/100, la transaminasa oxalacética 40 U y la transaminasa pirúvica 55 U. El examen coprológico fue negativo tanto para parásitos como para sangre oculta y en la orina se detectó proteinuria de 528 mg/24 h sin infección y con urografía normal.

Caso No. 2 (J.B.)

Niño de 8 años de edad, hermano del caso anterior y el 4o. de seis que desde un año antes de ingresar al servicio presentó anemia progresiva asociada de anorexia, lengua lisa y signos evidentes de desnutrición. La Hgb fue de 8 g/100, el Hct 25%, los glóbulos blancos 7.500 por mm³, las plaquetas 100.000 por mm³, con anisocitosis, poiquilocitosis, macroovalocitosis y polisegmentación de los polinucleares en sangre periférica y evidente megaloblastosis en la médula ósea. En el examen de orina había proteinuria de 417 mg/24 h sin infección y con urografía normal, el coprológico fue negativo para parásitos y sangre, la proteinemia total era 5.8 g/100, la albuminemia 3.6 g/100, la carotinemía 83 ug/100, la colesterolesmia 152 mg/100, el nitrógeno ureico en sangre 13 mg/100, la glicemia 85 mg/100, la bilirrubinemia total 0.6 mg/100, la bilirrubinemia directa 0.4 mg/100, la transaminasa oxalacética 60 U y la transaminasa pirúvica 40 U.

Caso No. 3 (N.L.)

Niño de 13 años de edad, natural de Acacias y procedente de Bosa quien fue referido a este servicio por haberle sido detectada anemia megaloblástica. El 3o. de 5 hermanos de los cuales otro presenta un cuadro similar, que desde hace varios años viene presentando anemia por lo cual ha sido hospitalizado en dos ocasiones y ha recibido diversos hematínicos y transfusiones. Presentaba astenia, anorexia, severa palidez, ligera ictericia y lengua lisa. Pesó 32 Kg. y midió 141 cm. La Hgb inicial era 6.8 g/100, el Hct 20%, los glóbulos blancos 6.600 por mm³, con anisocitosis, poiquilocitosis, macroovalocitosis y polisegmentación de los polinucleares en la sangre periférica. En el examen coprológico había 500 huevos de tricocéfalos

por g. de materia fecal. En la orina se detectó proteinuria de 946 mg/24h sin infección y urografía normal. La proteinemia total era de 6.9 g/100, la albuminemia 3.9 g/100, la colesterolesmia 136 mg/100, la carotinemía 60 ug/100, el nitrógeno ureico en sangre 8 mg/100, la glicemia 78 mg/100, la bilirrubinemia total 1.25 mg/100, la bilirrubinemia directa 0.75 mg/100, la transaminasa oxalacética 60 U y la transaminasa pirúvica 42 U.

Caso No. 4 (G.L.)

Niño de 9 años, hermano del anterior y el 4o. de cinco, traído al servicio por información de su hermano enfermo, que venía presentando signos y síntomas de severa anemia desde hace varios meses. Se encontró notoriamente pálido, abúlico, anorético, icterico y con epistaxis. Pesaba 26 Kg., medía 127 cm. de estatura y presentaba glositis. El examen del sistema nervioso fue normal. La Hgb fue 4.0 g/100, el Hct 12%, los glóbulos blancos 6.300 por mm³, con anisocitosis, macrocitosis y polisegmentación de los polinucleares en sangre periférica y médula ósea francamente megaloblástica. En el examen de orina había proteinuria de 715 mg/24h sin infección y urografía normal. El coprológico mostró leve infestación por necator, la proteinemia total fue 7.0 g/100, la albuminemia 4.0 g/100, la colesterolesmia 118 mg/100, la carotinemía 44 ug/100, el nitrógeno ureico en sangre 7 mg/100, la glicemia 86 mg/100, la bilirrubinemia total 1,15 mg/100, la bilirrubinemia directa 0.5 mg/100, la transaminasa oxalacética 80 U y la transaminasa pirúvica 40 U.

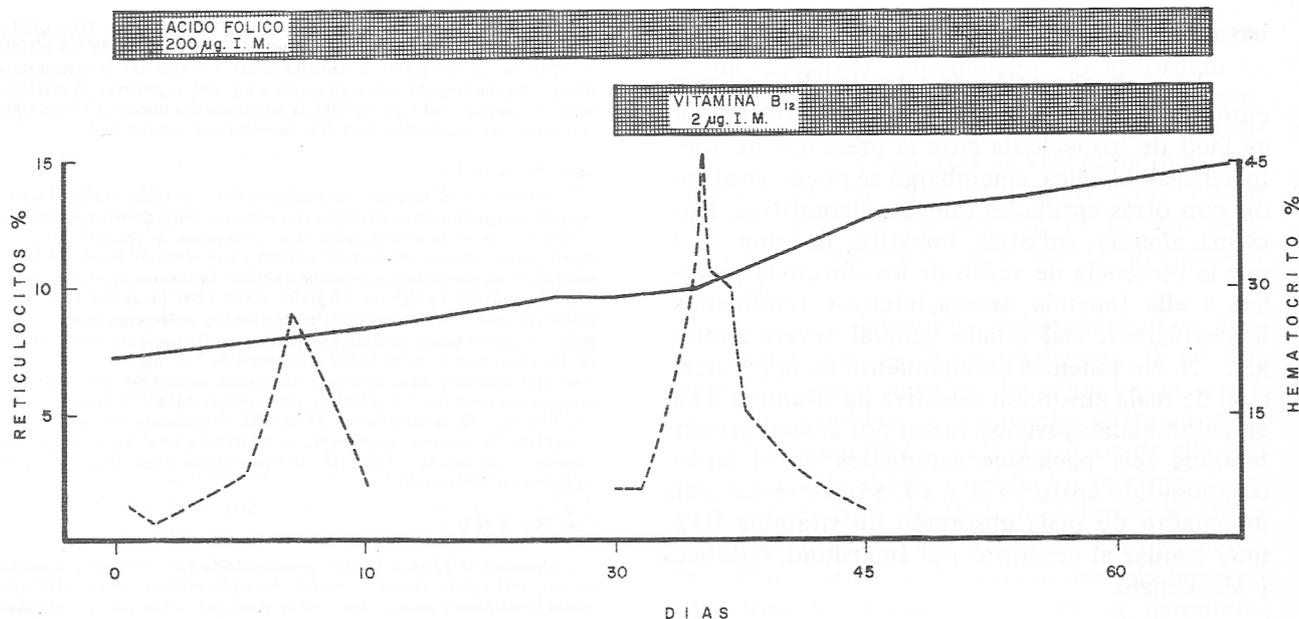
Caso No. 5 (I.D.)

Huérfana de 12 años de edad, procedente de Vélez referida por severa anemia, mal estado general y médula ósea con evidente megaloblastosis. Venía presentando anemia desde años atrás que había sido tratada con hematínicos y transfusiones. Su estado general era malo. Pesó 25.4 Kg y midió 125 cm. de estatura. Estaba muy pálida, obnubilada y presentaba ligera ictericia y glositis. La Hgb era 6 g/100, el Hct 20%, los glóbulos blancos 5.200 por mm³ y había anisocitosis y macrocitosis en sangre periférica. El examen coprológico fue negativo. En la orina había infección que se trató con gentamicina persistiendo la proteinuria de 418 mg/24h después de erradicada dicha infección y su urografía fue normal. La proteinemia total fue 6.5 g/100, la albuminemia 4.4 g/100, la carotinemía 22 ug/100, la colesterolesmia 134 mg/100, el nitrógeno ureico en sangre 11 mg/100, la glicemia 92 mg/100, la bilirrubinemia total 2.0 mg/100, la bilirrubinemia indirecta 1.2 mg/100, la transaminasa oxalacética 65 U y la transaminasa pirúvica 35 U.

Caso No. 6 (L.D.)

Joven de 18 años, estudiante de bachillerato que venía presentando anemia desde varios años atrás que mejoró transitoriamente con la administración de hematínicos y transfusiones. Se agravó dos meses antes del ingreso cuando presentó gran palidez, anorexia, adinamia, glositis y ligera ictericia. Pesaba 55.5 Kg y medía 166 cm. Había escotoma en ojo izquierdo por hemorragia retiniana y presentaba moderada esplenomegalia. El examen del sistema nervioso fue normal. La Hgb era 6.4 g/100, el Hct 20%, los glóbulos blancos 4.300 por mm³, con anisocitosis, poiquilocitosis y macrocitosis en sangre periférica y evidentes cambios megaloblásticos en la médula ósea. El examen coprológico fue normal. El examen de orina mostró proteinuria de 954 mg/24h sin infección y con urografía normal. La proteinemia total fue 5.4 g/100, la albuminemia 3.4g/100, el nitrógeno ureico en sangre 12 mg/100, la glicemia 80 mg/100, la carotinemía 25 ug/100, la bilirrubinemia total 1.20 mg/100, la bilirrubinemia indirecta 0.55 mg/100, la transaminasa oxalacética 45 U y la transaminasa pirúvica. 20 U.

Los pacientes fueron estudiados con los siguientes procedimientos: 1. Determinación de hierro sérico, capacidad total de captación de hierro y saturación de la transferrina. 2. Gastroacidograma siguiendo el método descrito por Kay (15) pero con estímulo máximo con beta-zole (histalog). 3. Radiografía de tórax, esófago, estómago, duodeno y tránsito intestinal. 4; Endoscopia y biopsia de mucosa gástrica. 5; Prueba de absorción de la d-xilosa, empleando la técnica de Santini con 5 g. (16). 6. Balance de absorción



GRAFICA No.1 MUESTRA LA DOBLE RESPUESTA RETICULOCITARIA A LA ADMINISTRACION DE "DOSIS FISIOLÓGICAS" DE ACIDO FOLICO Y VITAMINA B₁₂ EN EL PACIENTE No.5

de grasas, determinando la excreción de grasa fecal diaria con el método de Van de Kamer (17). 7. Biopsia de la mucosa intestinal, empleando la cápsula de Crosby Kugler (10) y valorando la morfología intestinal según el criterio de Schenk y Klipstein (19). 8. Prueba terapéutica con "dosis fisiológicas" de ácido fólico primero (200 ug intramusculares diariamente durante 10 días) y de vitamina B12 después (2 ug intramusculares durante 10 días) evaluando la respuesta reticulocitaria diaria siguiendo la técnica originalmente descrita por Marshall y Jandl (20), y modificada por Hansen y Weinfeld (21), con el objeto de indagar la deficiencia causante de la megaloblastosis. 9. Prueba de absorción de la vitamina B12 empleando 1 ug. de vitamina marcada con cobalto 57 administrada por vía oral y midiendo su excreción urinaria en 24 horas (técnica de Schilling) (2). Al no existir absorción con la prueba anterior, se repitió adicionando esta vez factor intrínseco de cerdo en una cápsula separada (Schilling No. 2). 10. Evaluación semanal de la respuesta hematológica y clínica.

Una vez demostrada la deficiencia de vitami-

na B12 se aplicaron 100 ug. diarios por vía intramuscular hasta lograr niveles normales de hemoglobina y por un tiempo no inferior a 5 semanas. Cuando se hizo aparente una concomitante deficiencia de hierro, se administró sulfato ferroso oral. Los pacientes fueron dados de alta cuando estaban completamente recuperados y fueron seguidos ambulatoriamente, con admisiones posteriores para verificar primordialmente la prueba de Schilling y evaluar la proteinuria.

RESULTADOS

La sideremia inicial estuvo normal o alta en los seis pacientes. Los niveles de hemoglobina al ingreso oscilaron entre 4.0 g y 8.4 g, el hierro en la médula ósea estuvo presente o aumentado en 4 y ausente en 2. Al practicar la prueba terapéutica con "dosis fisiológicas" de ácido fólico y de vitamina B12 se obtuvo respuesta a la vitamina B12 en los seis sujetos y una respuesta parcial inicial al ácido fólico en dos pacientes. Hubo proteinuria significativa en los seis individuos y el estudio radiológico del árbol urinario fue normal en todos. (Ver Tabla 1).

MALA ABSORCIÓN SELECTIVA JUVENIL DE VITAMINA B 12

Tabla 1 — Indica los principales datos hematológicos y urinarios de los seis jóvenes estudiados.

Identificación	Edad (años) Sexo	Hemoglobina g/100	Glóbulos Blancos por mm. ³	Sideremia ug/100	Hierro en Médula Ósea	Respuesta Reticulocitaria %		Proteinuria mg/24h.	Rx. Arbol Urinario
						Al Acido Fólico	A la Vitamina B12		
1	12 F	5.0	4.400	233	Ausente	2	38	528	Normal
2	8 M	8.4	7.500	167	Muy Aumentado	16	5	320	Normal
3	13 M	4.0	6.200	193	Presente	2	35	946	Normal
4	9 M	4.0	6.300	101	Ausente	3	38	715	Normal
5	12 F	6.6	5.400	125	Presente	9	16	800	Normal
6	18 M	6.4	4.300	120	Aumentado	2	16	955	Normal

El estímulo máximo con betazole mostró en todos secreción gástrica de HCl con cifras que oscilaron entre 1.0 y 7.0 mEq y el estudio morfológico de la mucosa gástrica indicó gastritis moderada en dos y mucosa normal en los otros cuatro. La prueba de absorción de la d-xilosa fue discretamente baja en los pacientes Nos. 1 y 2 (0.9 g/5h), y normal en los otros cuatro. La excreción de grasa fecal en 24 horas fue normal en todos. La radiografía de el intestino delgado fué también normal en todos los jóvenes estudiados. El estudio de la biopsia de mucosa yeyunal fué normal en cuatro y mostró cambios inespecíficos (grado 1 + de la clasificación de Schenk y Klipstein) en los otros dos. La prueba de Schilling indicó mala absorción de la vitamina B12, aún adicionando factor intrínseco, en todos los seis jóvenes estudiados. (Ver Tabla 2).

Una vez iniciado el tratamiento con vitamina B12 se obtuvo rápida recuperación hematológica y clínica con desaparición de la ictericia y de los disturbios hemorrágicos encontrados inicialmente en algunos de ellos, (epistaxis, hemorragia retiniana. . .) La sideremia bajó a cifras normales en los que estaba alta inicialmente y en dos niños se hizo aparente una deficiencia de hierro que requirió feroterapia adicional. La proteinuria persistió durante la hospitalización en todos.

Evolución Ambulatoria

El caso No. 1 viene siendo controlado periódicamente con administración de 100 ug de hidroxycobalamina cada 6 semanas y su hemoglobina ha permanecido en niveles normales. La cifra de la d-xilosa aumentó a 1.4 g/5h y la producción de HCl en jugo gástrico subió a 20 mEq, 10 meses después de este tratamiento. Una prueba de Schilling con factor intrínseco practicada después de dos años de observación, mostró persistencia de la mala absorción de vitamina B12 y la proteinuria ha permanecido inmodificable.

El caso No. 2 (hermano del anterior) también viene siendo controlado en forma satisfactoria desde el punto de vista hematológico con la misma dosis de hidroxycobalamina. La producción de HCl gástrico aumentó a 3 mEq, 10 meses después de salido del hospital. Tanto la prueba de Schilling como, la proteinuria han permanecido inmodificables después de dos años de tratamiento.

El caso No. 3 también ha sido controlado en forma satisfactoria con la administración similar de hidroxycobalamina. Después de 20 meses de observación han persistido la proteinuria y la mala absorción de vitamina B12.

Caso No. 4 (hermano del anterior) también ha experimentado una evolución similar, es decir

Tabla 2 – Muestra los resultados del estudio Gastrointestinal en los seis pacientes.

Identificación	HCl Gástrico Post-Betazole mEq.	Biopsia Gástrica	Carotinemía ug/100	D-xilosa. g/5h. en orina	Grasa Fecal g/24h	Rx Intestino Delgado	Morfología Yeyunal	Prueba de Schilling % Orina 24 horas.	
								Sin Factor Intrínseco	Con Factor Intrínseco
1	1.8	Normal	47	0.9	1.0	Normal	Normal	0	0
2	2.5	Normal	83	0.9	2.5	Normal	Normal	0	0
3	1.0	Gastritis Moderada	60	1.3	3.0	Normal	Cambios Inespecíficos	1	2
4	1.8	Normal	44	1.6	2.0	Normal	Cambios Inespecíficos	0	0
5	1.4	Gastritis Moderada	22	2.0	6.0	Normal	Normal	1	1
6	7.0	Normal	25	1.5	3.3	Normal	Normal	–	1

con estabilización hematológica con la administración parenteral de vitamina B12 cada 6 semanas y también han persistido en el después de 20 meses de observación la proteinuria y la mala absorción de vitamina B12.

Caso No. 5 (que fué el primer caso estudiado) estuvo controlado satisfactoriamente durante 2 años, persistiendo sin embargo la proteinuria y la mala absorción de vitamina B12. Se perdió a nuestro control y después de otros tres años regresó anémica, abúlica, anoréctica y con un cuadro clínico similar al de su primera hospitalización. El estudio hematológico nuevamente demostró anemia megaloblástica (ver Figura 1) con 4.6 g de Hgb y 14% de Hct. Las pruebas de absorción intestinales nuevamente fueron normales y la administración de vitamina B12 produjo respuesta clínica y hematológica, persistiendo aún la proteinuria. Una nueva prueba de Schilling con factor intrínseco indicó persistencia de la mala absorción de esta vitamina (se administraron esta vez la vitamina B12 y el factor intrínseco combinados previamente en una solución.

El caso No. 6 ha permanecido en remisión con la administración parenteral de hydroxicobalamina mencionada en los otros casos, persistiendo la proteinuria y la mala absorción de vitamina B12 después de un año de terapia ambulatoria.

DISCUSION

La deficiencia de factores de maduración (vitamina B12 y ácido fólico) y por ende la anemia megaloblástica, es una entidad relativamente rara en nuestro medio, como relievamos en publicación anterior (14). Es aún más rara en jóvenes y en niños y su presencia en la práctica indica mala absorción. Su tratamiento, después de un diagnóstico adecuado es muy agradecido y dramático.

Siendo estos jóvenes procedentes de un área en donde el esprue tropical es endémico, cabría pensar que padeciesen de esprue tropical juvenil. Descartamos sin embargo esa posibilidad por varias razones: el esprue juvenil es una entidad muy rara, ninguno de ellos presentó esteatorrea y todos tuvieron morfología yeyunal normal o con cambios muy discretos e inespecíficos, todos mostraron radiografía de intestino normal sin el patrón usualmente visto en el esprue tropical, cuatro de ellos tenían la prueba de la d-xilosa normal y los dos que la presentaban discretamente alterada la mejoraron rápidamente con el tratamiento, todos se mejoraron sin el uso de tetraciclina, antibiótico esencial en el tratamiento del esprue y por último la prueba de Schilling no mejoró en los controles ambulatorios, como usualmente se observa en el esprue tropical en remisión (22).

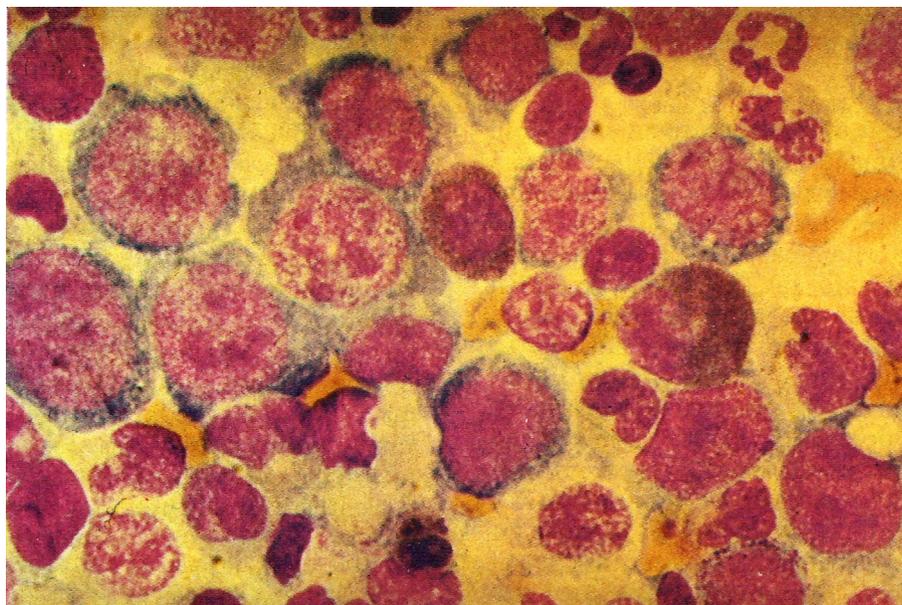


Figura 1 Muestra los cambios megaloblásticos severos de la médula ósea en la segunda admisión de la paciente número cinco.

La anemia perniciosa en su variedad juvenil también se puede descartar en estos jóvenes por las siguientes razones: todos tenían HCl en el jugo gástrico, en todos hubo falla en la absorción de la vitamina B12 aún en presencia del factor intrínseco administrado en la segunda prueba de Schilling y por otra parte, no dispondríamos de explicación para la persistente proteinuria hallada en todos. Vale la pena comentar sin embargo que la prueba de Schilling No. 2 fué practicada administrando la vitamina B12 y el factor intrínseco en cápsulas separadas, lo cual puede arrojar en algunos casos errores en la interpretación, al no combinarse adecuadamente el factor intrínseco encapsulado con la vitamina B12 también encapsulada (23). Por otra parte han descrito también pruebas de Schilling con resultados indicativos de mala absorción en casos floridos de anemia perniciosa, como consecuencia de la alteración morfológica de la mucosa ileal, secundaria a la deficiencia crónica de vitamina B12 (24, 25). Nuestros pacientes sin embargo han mostrado insistentemente un Schilling No. 2 (con factor intrínseco) alterado después de un período largo de remisión de los síntomas y de recibir terapia adecuada con vitamina B12. El último Schilling 2 practicado recientemente en la paciente No. 5, se hizo mezclando previamente

el factor intrínseco con la vitamina B12 radioactiva y arrojó resultados similares a los anteriores.

Tampoco encuadra en estos jóvenes la deficiencia congénita de factor intrínseco, o la presencia de factor intrínseco biológicamente inerte como causantes del cuadro clínico pues la prueba de Schilling no fue indicativa de ello y estas entidades se manifiestan desde el nacimiento, cosa que no sucedió en estos casos.

Es cierto que en nuestros pacientes no ejecutamos algunas otras pruebas por carencia de los medios adecuados (niveles séricos de vitamina B12 y ácido fólico, cuantificación del factor intrínseco, mediación de niveles de transcobalaminas I y II, determinación de anticuerpos anti-mucosa gástrica y antifactor intrínseco, morfología de mucosa ileal y valoración de los receptores de vitamina B12 allí presentes) pero a pesar de ello podemos suponer que no se trataba tampoco de casos de deficiencia de transcobalamina II, como los publicados por Hakami (11) pues eran jóvenes y no lactantes por una parte y se mantuvieron en remisión con dosis espaciadas de vitamina B12 por otra parte, en contraposición con los casos de deficiencia de transcobalamina II en quienes se hace aparente la deficiencia de vitamina B12 a los pocos días de nacidos y se requie-

re el empleo de altas dosis de la vitamina (2000 ug semanales) para mantener los pacientes en remisión.

Por tratarse de 6 jóvenes entre quienes había 2 parejas de hermanos, que presentaban anemia megaloblástica, que respondieron a la administración de vitamina B12, que mostraron mala absorción de la vitamina sin que se corrigiera con la adición de factor intrínseco, que no tenían pruebas alteradas de absorción intestinal y que presentaron todos proteinuria, creemos que se trate de un cuadro similar al descrito por Imlerslund y Gräsbeck (9-10) en niños lactantes y posteriormente por Makenzie (12) en jóvenes de edad similar a los nuestros. Es pues un proceso de mala absorción selectiva de vitamina B12 a nivel del íleon terminal debido a un bloqueo en el paso de la vitamina entre la mucosa y la circulación porta. Makenzie demostró en sus casos que la morfología ileal era normal al estudiarla con microscopio de luz y con microscopio electrónico, observando a su vez que el homogenizado de mucosa ileal in vitro era capaz de captar la vitamina lo cual descarta la alteración en los receptores ileales. La proteinuria sugiere alguna anomalía simultánea a nivel de membrana celular tanto en el intestino como en el riñón. Con los casos nuestros, el número de pacientes informados de este padecimiento en la literatura llega a 30, según datos bibliográficos tomados del texto de Chanarin (26-30) y de otros (11).

El hecho de que dos de ellos hayan respondido parcialmente a la administración de ácido fólico puede explicarse de diversa manera: la anorexia prolongada ha podido ocasionar deficiente ingesta de ácido fólico y la larga deficiencia de vitamina B12 ha podido ocasionar alteración ultra-estructural en la mucosa y cecal con la consiguiente disminución en la absorción de folatos. Esta última explicación sería también válida para la discreta mala absorción de d-xilosa observada inicialmente en dos de los jóvenes estudiados.

Destacamos la utilidad de la prueba terapéutica con "dosis fisiológicas de ácido fólico y vitamina B12" en un país pobre y carente de recursos como el nuestro. Esta prueba ideada en 1960 por Marshall y Jandl (20) se basa en que la administración sucesiva en pequeñas dosis de

vitamina B12 y ácido fólico produce una respuesta reticulocitaria específica que distingue las dos deficiencias. Es bien sabido que en la anemia perniciosa (deficiencia típica de vitamina B12) se puede obtener una respuesta hematológica parcial con la administración de ácido fólico en dosis altas. Así mismo una deficiencia de ácido fólico se podría corregir parcialmente al administrar vitamina B12 en dosis altas. Por esta razón suministrando una cantidad de cada vitamina en dosis cercanas al requerimiento diario (1 ug para la vitamina B12 y 50 ug para el ácido fólico) se obtiene una respuesta reticulocitaria específica si las vitaminas se administran sucesivamente durante 10 días. La gráfica No. 1 demuestra la doble deficiencia detectada en la paciente No. 5: ella produjo una respuesta reticulocitaria de 9% con la administración de 200 ug de ácido fólico pero el nivel de hemoglobina se estacionó en 8 g/100 con persistencia de la megaloblastosis; al suministrar posteriormente vitamina B12 en dosis de 2 ug diarios se obtuvo una respuesta reticulocitaria adicional de 16% con desaparición de la megaloblastosis y nueva subida en la cifra de hemoglobina. Con esta prueba pues se pueden distinguir las dos deficiencias, siempre y cuando que se haga pronto y se suministre inicialmente el ácido fólico, pues de otra manera se requeriría el administrar durante la prueba, una dieta carente de ácido fólico y ello técnicamente es muy difícil de obtener. Obviamente la práctica de la prueba de Schilling se debe posponer para el final de la prueba terapéutica debido a que la primera implica la administración de una dosis alta (1.000 ug) de vitamina B12. El único inconveniente real que tiene la prueba terapéutica en nuestro medio es la difícil consecución de dosis bajas parenterales de B12 y ácido fólico pues los preparados comerciales de estas vitaminas vienen exageradamente concentrados.

En todos los seis pacientes se habían planteado inicialmente diagnósticos graves tales como anemia hemolítica congénita, leucemia aguda, anemia aplásica y linfoma. Todos han respondido satisfactoriamente al tratamiento.

RESUMEN

Se describen seis jóvenes de ambos sexos con edades que oscilaron entre 8 y 18 años

y entre quienes había dos parejas de hermanos. Todos presentaban anemia severa, ictericia, proteinuria, mal estado general y gran astenia y anorexia, con fenómenos hemorrágicos en 3 de ellos. En todos había historia antigua de anemia tratada empíricamente con remisiones parciales. Se demostró la presencia de anemia megaloblástica secundaria a mala absorción de vitamina B12 a nivel del íleon terminal. Se descartó en ellos la anemia perniciosa y el síndrome de mala absorción intestinal. Respondieron todos a la administración parental de vitamina B12 y se han mantenido en remisión con inyecciones de la vitamina cada 6 semanas. El cuadro se interpreta como similar al descrito previamente por Imerslund, Gräsbeck y Mackenzie.

SUMMARY

A description in made of 6 young individuals from both sexes with ages between 8 and 18 and among whom there were 2 pairs of siblings. All of them presented severe anemia, jaundice, proteinuria, bad general state, important asthenia and anorexia with hemorrhagic phenomena in three of them. In all cases there was an old history of anemia treated empirically with partial remission. The presence of megaloblastic anemia secondary to malabsorption of vitamin B12 at the level of the terminal ileum was shown. The pernicious anemia and the malabsorption intestinal syndrome were discarded. All of them responded to the paraneural administration of vitamin B12 and were maintained in remission with injections of the vitamin every 6 weeks. The clinical picture is interpreted as similar to the one described previously by Imerslund, Gräsbeck and Mackenzie.

AGRADECIMIENTOS

Estamos muy reconocidos con la colaboración prestada por los departamentos de Radiología y Patología del Hospital San Juan de Dios y la Sección de Isótopos del Instituto Nacional de Cancerología. Agradecemos la colaboración del Doctor César Mendoza y la señora Cilia de Molano, la señora Nohelia de Otero, la señorita Amparo Cantor y la señora María Eugenia de Morales de la Sección de Nutrición.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Castle W.B.: Present status of the etiology of pernicious anemia. *Ann. Intern. Med.* 34: 1053, 1951.
- 2.- Schilling R.F.: Intrinsic factor studies. II. The effect of gastric juice on the urinary excretion of radioactivity after the oral administration of radioactive vitamin B12. *J. Lab. Clin. Med.* 42: 860, 1953.
- 3.- Chanarin I.: *The megaloblastic anaemias.* Blackwell Scientific Publications. Oxford and Edinburgh, 1969.
- 4.- Morse W.I., Cochrane W.A. & Landrigan P.L.: Familial hypoparathyroidism with pernicious anemia, steatorrhea and adrenocortical insufficiency, a variant of mucoviscidosis. *New. Engl. J. Med.* 264: 1021, 1961.
- 5.- Ikkala E., Siurala M. & Viranko M.: Hypoparathyroidism and pernicious anemia. *Acta Med. Scand.* 176: 73, 1964.
- 6.- Quinto M.G., Leikin S.L. & Hung W.: Pernicious anemia in a young girl associated with idiopathic hypoparathyroidism, familial Addison's disease and moniliasis. *J. Pediat.* 64: 241, 1964.
- 7.- Peterson J.C. & Dunn S.C.: Pernicious anemia in childhood. *Am. J. Dis. Child.* 71: 252, 1946.
- 8.- Reisner E.H. Jr., Wolff J.A., McKay R.J. Jr., & Doyle E.F.: Juvenile pernicious anemia. *Pediatrics.* Springfield 8: 88, 1951.
- 9.- Imerslund O.: Idiopathic chronic megaloblastic anemia in children. *Acta Paediatr. Scand.* 49: Suppl 119: 1-115, 1960.
- 10.- Gräsbeck R., Gordin F., Kantero I. & Kuhlback B.: Selective vitamin B12 malabsorption and proteinuria in young people. A syndrome. *Acta Med. Scand.* 167: 289, 1960.
- 11.- Hakami N., Neiman P.E., Canellos G.P. & Lazerson J.: Neonatal megaloblastic anemia due to inherited transcobalamin II deficiency in two siblings. *New. Engl. J. Med.* 285: 1163, 1971.
- 12.- Mackenzie I.L., Donaldson R.M., Trier J.S. & Mathan V.I.: Ileal mucosa in familial selective vitamin B12 malabsorption. *New. Engl. J. Med.* 286: 1021, 1972.
- 13.- Katz M., Sook K.L. & Cooper B.A.: Vitamin B12 malabsorption due to a biologically inert intrinsic factor. *New. Engl. J. Med.* 287: 425, 1972.
- 14.- Villamil A., Mendoza C, Campos J., Diaz H.: Anemias megaloblásticas en una década. *Tribuna Médica, Colombia.* L: All, 1974.
- 15.- Kay A.W.: Effect of large doses of histamine on gastric secretion of HCl: an augmented histamine test. *Brit. Med. J.* 2: 77, 1953.
- 16.- Santini R. Jr., Sheehy T.W.: The xylose tolerance test using a five gram dose. *Gastroenterology* 40: 772, 1961.
- 17.- Van de Kamer J.H., Ten Bokkel Huinink H., Weyers H.A.: Rapid method for the determination of fat in faeces. *J. Biol. Chem.* 177: 347, 1947.
- 18.- Crosby W.H., Kugler H.W.: Intraluminal biopsy of the small intestine; The intestinal biopsy capsule. *Am. J. Dig. Dis.* 2: 236, 1957.
- 19.- Schenk E.A., Klipstein F.A.: A protocol for the evaluation of small bowel biopsies. *Amer. J. Clin. Nutr.* 25: 1108, 1972.
- 20.- Marshall R.A. & Jandl J.H.: Responses to physiological doses of folic acid in the megaloblastic anemias. *Arch Intern. Med.* 105: 352, 1960.
- 21.- Hansen H.A. & Weinfeld A.: Metabolic effects and diagnostic value of small doses of folic acid and B12 in megaloblastic anemias. *Acta Med. Scand.* 172: 427, 1962.
- 22.- Villamil A., Campos J.: "Nutrición y Espruce". Trabajo en prensa.
- 23.- McDonald J.W.D., Barr R.M., Barton W.B.: Spurious Schilling test results obtained with intrinsic factor enclosed in capsules. *Ann. Intern. Med.* 83: 827, 1975.
- 24.- Haurani F.I., Sherwood W., Goldstein F.: Intestinal malabsorption of vitamin B12 in pernicious anemia. *Metabolism* 13: 1342, 1964.
- 25.- Lindenbaum J., Pezzimenti J.F., Shea N.: Small intestinal function in vitamin B12 deficiency. *Ann. Intern. Med.* 80: 326, 1974.
- 26.- Lamy M., Besancon E., Loverdo A. & Afifi F.: La malabsorption spécifique de la vitamine B12 avec protéinurie: l'anémie mégalo-blastique d'Imerslund—Najman—Gräsbeck. *Etude de quatre cas Archs fr. Pédiat.* 18: 1109, 1961.
- 27.- Colle E., Greenberg L. & Krivit W.: Studies of a patient with selective deficiency in absorption of vitamin B12. *Blood.* 18: 48, 1961.
- 28.- Sievers C.J.: Megaloblastaer anaemi hos et 3-ars barn. Et tilfaelde med proteinuri og fri syre i ventriklen. *Ugeskr. Laeg.* 125: 1744, 1963.
- 29.- Spurling C.L., Sacks M.S. & Jiji R.M.: Juvenile pernicious anemia. *New. Engl. J. Med.* 271: 995, 1964.
- 30.- Mohamed S.D., McKay E. & Galloway W.H.: Juvenile familial megaloblastic anaemia due to selective malabsorption of vitamin B12. *Q. J. Med. N.S.* 35: 433, 1966.

Este impresionante artículo -publicado por los grupos de neurología, patología e infectología del Hospital San Juan de Dios de Bogotá-, reúne la descripción detallada de una serie de pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central. Se hace inicialmente mención de los aspectos demográficos de los pacientes. Posteriormente se describen las características clínicas (desde las formas de presentación hasta las secuelas o el fallecimiento) y los hallazgos paraclínicos (incluyendo el líquido cefalorraquídeo y el electroencefalograma). Se realizó la autopsia en 75 de los 91 pacientes fallecidos, cuyos hallazgos

se ilustran en fotografías a color. La discusión versa sobre la fisiopatología de la infección tuberculosa en el sistema nervioso, su amplio espectro clínico (ilustrado en buena parte por esta serie de casos), los complejos aspectos en el diagnóstico de laboratorio (máxime en una época en la cual el diagnóstico microbiológico revestía más dificultades que en la actualidad y no existían las técnicas de diagnóstico molecular) y el tratamiento farmacológico que apenas comenzaba a mostrar buenos resultados con la introducción de la isoniazida a principio de la década de los 50.

LA INFECCION TUBERCULOSA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

ESTUDIO DE 165 CASOS Y REVISION DEL TEMA (1960 - 1974)

I. VERGARA, J. SARAVIA, G. TORO, A. CALDERON, G. ROMAN Y L. NAVARRO DE ROMAN

INTRODUCCION

Siglo y medio después de la descripción de la Meningitis Tuberculosa (MTB) por Senn (1825) 93 años después del aislamiento del *Mycobacterium Tuberculosis* (Koch, 1882) y 30 años después de iniciarse la era de la quimioterapia para el tratamiento de la tuberculosis (1945), la infección TBC del SNC, primordialmente la MTB, presenta todavía una elevada incidencia y tasas muy altas de morbilidad y mortalidad en muchos países de América Latina, Asia y África si se las

compara con las de las zonas desarrolladas del mundo, claro reflejo del problema de la infección. TBC en estas comunidades. (1, 2).

Colombia, a pesar de la subinformación estadística, es uno de los países de América Latina con tasas de mortalidad por TBC superiores a 15/100.000 habitantes (2). La población de tuberculosos del país se calculó en 184.000 casos en 1966, con 18.319 casos nuevos en 1967, de los cuales solo se controlan cerca de un 30% (3).

En un estudio previo (4) encontramos que la MTB constituye el 0.11% de todas las hospitalizaciones lo que representa el 35% de todas las Meningitis observadas en adultos en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá durante una década (1960-1969); esto significa que una de cada tres Meningitis es de etiología TBC. En el Hospital Pediátrico de la Misericordia de Bogotá, la MTB constituye el 10% de todas las autopsias. Sin embargo no conocemos datos globales o estudios similares sobre MTB en población infantil de Colombia, pero se sabe bien que los niños son afectados en igual o mayor proporción que los adultos. Tampoco sabemos en nuestro medio que proporción representa la MTB en relación a las otras formas de TBC.

En otros países de condiciones socioeconó-

Estudio realizado en la Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia y Centro Hospitalario San Juan de Dios, Bogotá.

Dr. Ignacio Vergara G.; Profesor Asociado, Jefe de la Sección de Neurología, Facultad de Medicina, U.N. y CHSJdeD., Bogotá.

Dr. Jaime Saravia G.; Profesor Asociado, Jefe de la Sección de Patología Infecciosa, Facultad de Medicina, U.N. y CHSJdeD., Bogotá.

Dr. Gabriel Toro G.; Profesor Asociado, Departamento de Patología (neuropatología), Facultad de Medicina, U.N. y CHSJdeD.; del Grupo de Patología (neuropatólogo), Instituto Nacional de Salud, Bogotá.

Dr. Alvaro Calderón V.; Profesor Asistente, Sección de Neurología, Facultad de Medicina, U.N. y CHSJdeD., Bogotá.

Drs. Gustavo Román C. y Lydia Navarro de Román: Inter-nos Rotatorios (1971), Facultad de Medicina, U.N. Investigadores de Postgrado (1972-1973), Instituto Nacional de Salud, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Vergara.

micas similares al nuestro, la situación de la infección TBC del SNC es igualmente grave (5, 6); así lo muestran las numerosas publicaciones de la India, donde la incidencia de la MTB es tan alta que representa el cinco por mil de todas las hospitalizaciones (7), constituye el 3.5% de todas las autopsias en ciertos Centros Hospitalarios (1) y representa el 45% de todas las formas de TBC en uno de sus Centros Pediátricos (8). En contraposición, la MTB en las zonas desarrolladas del mundo representa solo el 2% de todas las Meningitis (2).

Por estas características epidemiológicas, por sus manifestaciones clínicas y patológicas tan complejas, que plantea dificultades diagnósticas y de tratamiento, decidimos analizar con algún detalle nuestras observaciones sobre la infección tuberculosa del Sistema Nervioso.

MATERIAL Y METODOS

Utilizando los archivos del Centro Hospitalario San Juan de Dios de Bogotá se revisaron las historias clínicas de los casos que durante el período comprendido entre Enero de 1960 y Diciembre de 1974 fueron clasificados como Meningitis Tuberculosa o Infección Tuberculosa del Sistema Nervioso Central y Meninges, de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Panamericana de la Salud (O.P.S.) y la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.). Se incluyeron en forma definitiva 165 casos con base en los criterios diagnósticos, de cuadro clínico y de laboratorio o hallazgos patológicos compatibles con la entidad. De igual forma se analizaron 75 protocolos de autopsias en los archivos de patología de la misma Institución.

Los datos de las historias clínicas y de los protocolos de autopsia se resumieron en formularios previamente diseñados para su posterior codificación en tarjetas I.B.M. de 80 columnas que fueron procesadas en el Centro de Cálculo Electrónico de, la Universidad Nacional de Colombia.

El análisis de los datos comprendió aspectos generales, características clínicas, de laboratorio y de anatomía patológica. Parte de este material fue analizado previamente en otras publicaciones (4).

Tabla 1 -Distribución por sexo y relación con la mortalidad en 165 casos de Meningitis Tuberculosa (MTB)

SEXO	Número Casos	% Total	Casos Fatales	% Total de casos	% Total casos fatales
Hombres	79	47.9	45	27.2	29.5
Mujeres	86	52.1	46	27.9	50.5
TOTALES	165	100.0	91	55.1	100.0

RESULTADOS

Características Generales: Del total de 165 casos se encontró que 120 (72%) provenían de zonas urbanas principalmente de Bogotá, (61%), 45 (27%) de diversas regiones rurales del país. Su distribución de acuerdo al sexo fue sensiblemente igual, encontrándose 86 (52.1%) mujeres y 79 (47.9%) hombres. (Tabla 1).

En el análisis de la distribución por edades se observó que 83 (50.4%) de los pacientes estaban entre la segunda y tercera década de la vida. (Tabla 2).

La mortalidad total fue de 91 casos lo cual representa una mortalidad del 55.1%, que corresponde a su vez al 0.71% del total de muertes ocurridas en el hospital durante el mismo período. Igualmente la mortalidad fue más elevada en el grupo de edades de mayor incidencia correspondiente al 54.9% del total de la mortalidad. (Tablas 1 y 2).

Características Clínicas: Se observó que el 40.6% de los casos ingresó con una enfermedad

Tabla 2 -Distribución por edades en 165 casos de Meningitis Tuberculosa

Edad	Total Casos	% Total	Total Casos Fatales	% Total Casos Fatales
Menores 20	48	29.1	19	20.9
21 - 30	44	26.7	28	30.8
31 - 40	39	23.7	22	24.1
41 - 50	21	12.7	11	12.1
51 - 60	7	4.2	6	6.6
61 - 70	5	3.0	4	4.4
Mayores 71	1	0.6	1	1.1
TOTALES:	165	100.0	91	100.0

cuya evolución varió entre 15 y 45 días, este grupo constituyó el 51.6% de la mortalidad total del estudio. En contraste el 8.5% de ellos, que consultó durante la primera semana de la aparición de los síntomas representando solo el 3.2% de la mortalidad general (Tablas 3 y 4). En 20 pacientes (12%) se encontraron antecedentes de tuberculosis pulmonar.

Síntomas de Iniciación: El 63% de los pacientes presentaban al ingreso signos de enfermedad aguda. Los síntomas iniciales más frecuentes fueron cefalea, fiebre y alteraciones de la conciencia, como se observa en la Tabla 3 en la cual se presentan los 9 síntomas predominantes.

Examen de Ingreso: Los hallazgos principales al examen de ingreso se resumen en la Tabla 4 y fueron los correspondientes a un proceso agudo, febril con deshidratación. Es importante destacar el hecho de que en el 53.9% de los pacientes se observó algún grado de desnutrición, lo cual se asoció a una alta mortalidad (65.9%). Por otra parte se observó que la infección asociada más frecuente fue la de las vías respiratorias que se demostró en el 52.1% de los casos, siendo el 12% de éstas de origen TBC.

Manifestaciones Neurológicas: Como se observa en la Tabla 5 al ingreso los principales hallazgos neurológicos fueron depresión de la conciencia que varió de la letargia al estupor y coma, en el 68.5%; en este grupo de pacientes la mortalidad fue muy elevada representando el 83.5% del total. De 17 pacientes que ingresaron en estado de coma, murieron 15. Los signos meníngeos que eran muy manifiestos en la mayo-

Tabla 3- *Síntomas iniciales en 165 casos de Meningitis Tuberculosa*

Síntomas	Número de Casos	Porcentaje
Cefalea	125	76
Fiebre	97	59
Alteraciones de conciencia	95	57
Vómito	76	46
Alteraciones de conducta	48	29
Infección respiratoria	33	20
Crisis Convulsivas	32	19
Mialgias	26	16
Alteraciones visuales	22	13

Tabla 4- *Características clínicas iniciales y relación con la mortalidad en 165 casos de Meningitis Tuberculosa*

Examen Físico	Total Casos	% Total Casos	Casos Fatales	% Total Casos Fatales
Enfermedad aguda	104	63.0	54	59.3
Enfermedad crónica	67	40.6	47	51.6
Deshidratación	92	55.8	69	70.3
Desnutrición	89	53.9	60	65.9
Fiebre	86	52.1	49	53.9
Neumopatía	86	52.1	58	63.7
Otros focos infecciosos	23	13.9	15	16.5

ría de los casos, no se demostraron en el 19%. Los pares craneanos más afectados fueron los oculmotores (47%), el facial (36%) y el nervio óptico (25%); los otros pares estaban comprometidos en menor proporción. Se encontró evidencia de déficit motor y signos de lesión medular en el 9% de los casos. Solamente el 2% de los pacientes presentaron crisis convulsivas en el curso de la enfermedad.

Formas Clínicas: Como se presenta en la Tabla 6, las formas más comunes fueron meningoencefalíticas agudas y subagudas que se presentaron en el 52% de los casos, con una mortalidad que correspondió al 52.1% de los casos fatales. Dentro de estas formas es importante destacar que en 8 pacientes el cuadro meningoencefalítico se inició con manifestaciones de psicosis aguda, cuatro de los cuales murieron. La meningitis basal clásica se presentó en el (30.9%) de los casos observándose en más de la mitad de estos (17.6%) un curso crónico; la mortalidad en este grupo fue del 39.6% de la mortalidad general. Las formas Neurológicas Focales correspondieron al 17% del total de meningitis con predominio de las formas agudas y subagudas y presentaron una mortalidad inferior a la de las otras formas (11% del total de casos fatales).

Diagnóstico Inicial: En el 77% el diagnóstico inicial principal fue el de síndrome meníngeo sin especificar etiología, y en el 42.4% se hicieron más de un diagnóstico al ingreso, entre ellos los más frecuentes fueron lesión expansiva endocraneana y accidente cerebrovascular, lo cual se comprende fácilmente dados la variabilidad de iniciación, de evolución y de manifestaciones de estos cuadros clínicos. (Tabla 7).

Tabla 5 - Hallazgos Neurológicos al ingreso y relación con la mortalidad en 165 casos con Meningitis Tuberculosa.

Signos	Total Casos	% Total Casos	Casos Fatales	% Total Casos Fatales
Confusión mental	51	30.9	24	26.4
Depresión de conscienc.	113	68.5	76	83.5
Coma	17	10.3	15	16.5
Signos Mening. Present	134	81.2	67	73.6
Signos Mening. Ausent.	31	18.8	21	23.2
Pares:				
II	42	25.4	23	25.3
Oculo motor: III-IV-VI	78	47.3	47	51.6
V	27	17.0	15	16.5
VII	60	36.3	34	37.4
VIII	20	12.1	8	8.8
IX-X	15	9.1	9	9.9
XII	46	27.9	25	27.5
Déficit Motor:	33	20.0	20	22.0
Monoparesias	8	4.8	3	3.3
Hemiparesias	25	15.3	17	18.7
Compromiso Medular:	15	9.1	7	7.8
Paraplejia	10	6.1	6	6.6
Cuadriplejia	5	3.0	1	1.2
Reflejos:				
Hiporreflexia	65	39.4	41	45.0
Hiperreflexia	74	44.8	38	41.7
S. de Babinsky	63	38.2	22	35.2
Incontinen. Esfinteres	94	57.0	66	72.5
Alterac. Sensibilidad	19	11.5	10	10.9
Crisis Convulsivas	3	1.8	2	2.2

Formas de Evolución y Secuelas: La Tabla 8 muestra la forma de evolución. La enfermedad evolucionó a la mejoría en 74 pacientes (44.9%), con recaídas en 12 casos (7.3%). La frecuencia de recaídas es baja pudiéndose atribuir esta cifra a la dificultad de seguimiento de nuestros pacientes. Se presentaron secuelas (Tabla 9) en todos los casos que recuperaron; la mayor frecuencia correspondió a alteraciones sensitivo-motoras, seguidas en su orden de alteraciones de pares craneanos, trastornos de conducta y déficit mental y en muy escasa proporción crisis convulsivas.

Estudios Radiológicos y de Laboratorio:

Fueron practicados indistintamente en todos los casos y los más importantes se analizan a continuación.

Prueba de Tuberculina. Fué aplicada en la concentración standard de 5 U/I en el 30% de

Tabla 6 - Formas clínicas en los 165 casos de Meningitis Tuberculosa.

Forma Clínica	Número de Casos	% Total Casos	Casos Fatales	% Total Casos Fatales
Meningitis Basal	51	30.9	36	39.6
Crónica	29	17.6		
Subaguda	22	13.3		
Meningoencefálicas				
Agudas y Subagudas	86	52.1	45	49.4
Iniciación Psicótica	8	4.9	4	2.4
Neurológicas focales	28	17	10	11.0
Agudas y Subagudas	20	12.1		
Crónicas	8	4.9		
TOTALES	165	100.0	91	100.0

los casos y fue positiva en el 26% de los mismos.

Hallazgos Hematológicos. En el cuadro hemático el dato más constante fué la leucocitosis en el 86% de los casos y la elevación de la VSG en el 80% de ellos. Se encontró además que el 43 % de los pacientes tenían una hemoglobina baja al momento del ingreso.

Estudios Radiológicos. Se analizaron los estudios radiológicos de tórax y la radiografía simple de cráneo. El estudio radiológico de tórax practicado a 126 (76%) de los casos fué positivo para tuberculosis en 47 (28.4%) y mostró un proceso neumónico en 15 (9.1%). Fué normal en 64 (38.7%) de los casos. En un pequeño grupo de pacientes (7.3%) se practicó estudio angiográfico que mostró como dato interesante signos de lesión expansiva en un tercio de los exámenes realizados.

Tabla 7 - Diagnóstico Inicial en 165 casos de Meningitis Tuberculosa*

Diagnóstico Inicial	Número Casos	% Total Casos	Casos Fatales	% Total Casos Fatales
Síndrome Meningeo	127	77.0	68	74.7
Lesión Expansiva	30	18.2	17	18.7
A. C. V.	14	8.5	8	8.8
Encefalitis	7	4.2	4	4.4
Otros	57	34.5	32	35.7

* En 70 casos (42.4%) se hizo más de un diagnóstico al ingreso.

LA INFECCION TUBERCULOSA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

37

Tabla 8-Formas de evolución final de 165 casos de Meningitis Tuberculosa

Formas de Evolución	Número de casos	Porcentaje
Mejoría franca	62	37.6
Recaídas	12	7.3
Muerte	91	55.1
T O T A L E S:	165	100.0

Neumoencefalograma. Se practicó en 7 casos (4.2%) y en 4 se demostró hidrocefalia obstructiva o por bloqueo de absorción.

Electroencefalograma. Se empleó este examen en 77 (47%) casos, con fines diagnósticos, o con el objeto de determinar la evolución de la enfermedad. Se encontró anormal en 75 de los estudios realizados. Las diferentes anormalidades se analizan en la Tabla 10.

Líquido Cefalorraquídeo. Fue estudiado en 150 (90.9%) pacientes realizándose un total de 277 exámenes. 77 pacientes corresponden al grupo de pacientes fallecidos y 73 a pacientes que evolucionaron a la mejoría. Corresponden 99 y 178 exámenes respectivamente a cada uno de los 2 grupos anotados. Dentro del grupo total de 91 pacientes fallecidos, en 14 no fue practicado y del total de casos mejorados solo dejó de practicarse en un paciente que presentaba bloqueo espinal secundario a un Mal de Pott.

Los parámetros en el LCR de estos dos grupos fueron el aspecto, la celularidad, los valores de glucorragia y proteinorraquia y los resultados de la investigación de BK, cuando esta fue practicada.

Los resultados son sensiblemente similares en los dos grupos como se observa en la Tabla 11. El aspecto claro fue observado en 50 pacientes, turbio opalescente en 61 y xantocrómico en 33. Fue descrito el retículo de fibrina (Mya) en 6 casos; sin embargo este dato no es representativo ya que no fue investigado sistemáticamente en todos los casos. El recuento celular demostró en el 85% una reacción celular moderada con predominio linfocitario como se describe clásicamente.

Los valores de glucosa en el LCR muestran que en más de la mitad de los casos se encontró

Tabla 9- Secuelas en 74 casos que sobreviven de Meningitis Tuberculosa

SECUELAS	Número de casos	Porcentajes
Déficit Mental y Trastornos de la conducta	5	6.5
Alteración de Pares Craneanos	14	18.2
Déficit Motor	18	23.4
Déficit de Sensibilidad	39	50.6
Crisis Convulsivas	1	1.3
T O T A L E S	77*	100.0

* En tres casos se presentó asociación de dos o más secuelas.

por debajo de 40 mg%. En 17 fue menor de 20 mg% observándose el mayor número dentro de los pacientes fallecidos. Debe anotarse que estas determinaciones no se hicieron simultáneamente con la de glicemia. Las proteínas se encontraron elevadas en más del 70% de los casos predominando los valores entre 100-500 mg%. En cinco casos se observaron cifras superiores a 500 mg%.

La investigación de BK practicada en 84 casos solo fue positiva en 4 casos, esto nos muestra que ellas fueron realizadas en forma impropia en un elevado número de casos.

Es de anotar que el LCR de todos los pacientes presentaba algún tipo de anormalidad.

Tabla 10-Hallazgos principales al estudio Electroencefalografico en 77 casos de Meningitis Tuberculosa

E. E. G.	Número Casos	%	% Total de Casos
Normal	2	3.0	1.2
Anormal	75	97.0	45.5
T O T A L E S	77	100.0	46.6
Tipo de Alteración	Número Casos	%	% Total de Casos
Compatible con Meningoencefalitis	59	76.6	35.8
Lentificación focal	57	74.0	35.5
Lentificación difusa	19	24.7	11.5
Actividad paroxística	6	7.8	3.6

Tabla 11 -Hallazgos del LCR en 150 paciente con *Meningitis Tuberculosa**

	ASPECTO					CELULAS POR MILIMETRO CUBICO					
	Claro	Turbio Opalesc.	Xantocromico	Reticulo	Hemorrágico	0 - 10	10 100	100 500	>500	PMN	Linfoc.
P.Mejorados	27	33	11	6	1	9	28	23	12	17	45
P. Muertos	23	28	22	-	2	13	28	21	4	17	40
TOTALES	50	61	33	6	3	22	56	44	16	34	85

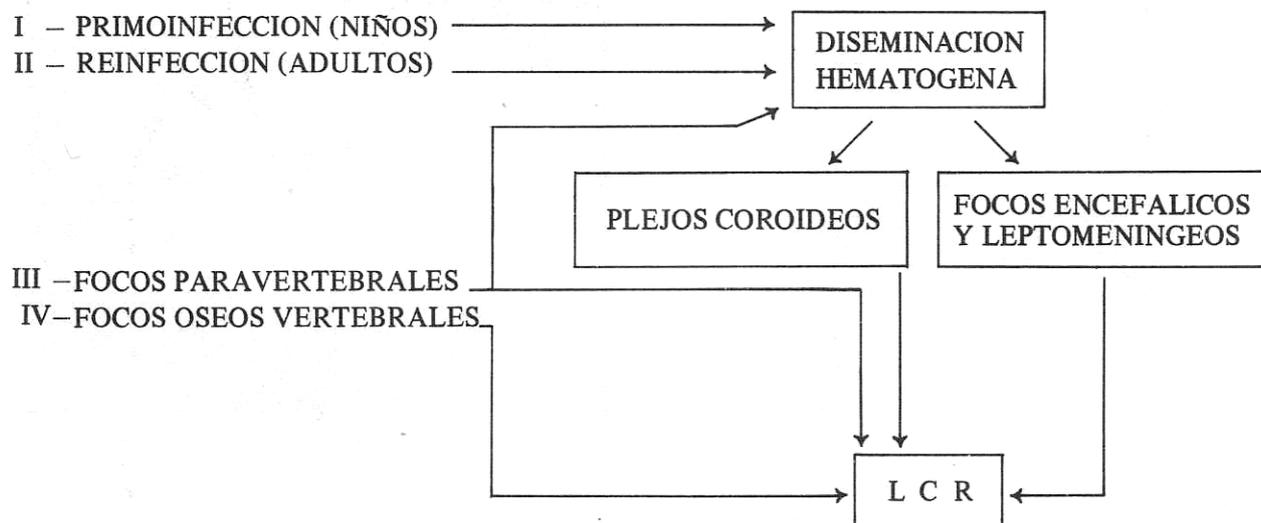
	GLUCOSA mg%						PROTEINAS mg%					INVESTIGACION BK					
	0 10	10 20	20 40	40 60	60 80	>80	>40	40 50	50 100	100 500	>500	Directo		Cultivo		Inoculación	
P.Mejorados	-	6	26	20	17	2	12	6	20	32	3	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
P. Muertos	-	11	27	17	10	6	3	-	21	46	2	1	53	1	52	-	4
TOTALES:	0	17	53	37	27	8	15	6	41	78	5	1	83	1	82	0	3

* Se analiza el LCR inicial ó el de mayor anormalidad
 Se practicaron 277 exámenes: 73 casos que mejoraron: 178 exámenes
 77 casos fatales: 99 exámenes

Tratamiento: De los 74 casos que se recuperaron y que recibieron tratamiento tuberculostático, 72 fueron tratados con Estreptomina e Isoniazida a las dosis usuales, uno recibió INH solamente y otro fue tratado en otra Institución trasladado luego del diagnóstico. En dos se usó Rifampicina. Se asociaron corticoides por vía sistémica en 53 casos; en ninguno se utilizó la vía intratecal. De los 91 casos fatales, 21 (12% del total de casos) no recibieron tratamiento tuberculostático por no haberse considerado el diagnóstico de TBC. De los 70 restantes que recibieron tratamiento, en 53 se utilizó la asociación Estreptomina—Isoniazida, en 18 la Estreptomina sola y en uno la Isoniazida como único tuberculostático; en uno se asoció la Rifampicina a la INH y Estreptomina. En 35 casos se utilizaron corticoides. En este grupo de casos cerca de la mitad, que correspondieron a las formas más severas de la enfermedad, murieron en la primera semana de iniciado el tratamiento. En conjunto, en el 75% del total de casos se utilizó la asociación Estreptomina—Isoniazida y en el 53% se adicionaron corticoides al tratamiento. La duración de éste se prolongó por el tiempo de hospitalización; no se pudo establecer un control y seguimiento adecuado de los pacientes ambulatorios, a pesar de la recomendación de continuar

el control y tratamiento por un mínimo de 18 meses. Como no hubo sistematización en el tratamiento durante el período de esta revisión dado su carácter retrospectivo, estos datos sirvieron para establecer los actuales esquemas de tratamiento, los cuales se discutirán adelante.

Hallazgos Anatomopatológicos. De los 91 pacientes fallecidos se practicó autopsia a 75 (82.4% de los casos fatales). Se encontró leptomeningitis de predominio basal en todas las necropsias y en la mitad de ellos fue evidente una meningoencefalitis. En la mitad de los casos "se comprobó lesión TBC en los plejos coroideos y una marcada ependimitis en el 42.7%. En la fase aguda fué constante un grado variable de edema cerebral. La angeitis (arteritis y flebitis) existe en algún grado en todos los casos de meningoencefalitis TBC pero fue especialmente severa en 15 (20%) de estas 75 necropsias. En 14 oportunidades había hidrocefalia y en 13 de ellas (17.3%) se debía a obstrucción por los exudados basales y en un caso obedecía aparentemente a bloqueo de la reabsorción. En 15 casos (20%) se pudieron demostrar tuberculomas mayores de 1 cm. localizados como es la regla en la corteza cerebral y/o cerebelosa, ganglios basales y diferentes niveles del tallo cerebral



Gráfica 1 - *Fisiopatología de la infección TBC del Sistema Nervioso.*

preferencialmente en el mesencéfalo y el puente.

El estudio microscópico fué demostrativo de TBC en el 100%, hecha la salvedad de la variación de la imagen histopatológica de esta infección pre y postratamiento. En dos oportunidades hubo otra infección bacteriana asociada.

La investigación de TBC extracraneana demostró un foco pulmonar primario en 53 casos, 39 de los cuales tenían TBC en otros órganos además del pulmón y Sistema Nervioso; en este grupo se trataba de una diseminación miliar. En 4 de los estudios postmortem (53 %) estaba asociado un Mal de Pott.

DISCUSION

Fisiopatología: Aparentemente la infección meníngea se produce con mayor frecuencia durante la primo-infección TBC, especialmente en los lactantes. En la serie de Morin y Gravelau constituye el 77% de las MTB en menores de un año (9). En adultos también es frecuente encontrar reinfección hematogena a partir de un foco visceral evolutivo.

La fisiopatología de la infección meníngea es muy discutida, pero a excepción de los casos de siembra del bacilo al espacio sub-aracnoideo a partir de focos óseos vertebrales, el mecanismo considerado como más probable es el de la dise-

minación hematogena a partir de un foco visceral evolutivo con la consecuente formación de tubérculos miliares en los plejos coroideos, en las leptomeninges o en el encéfalo (10, 11). Desde estas lesiones la infección puede extenderse al LCR y desarrollar la MTB inmediatamente después de la siembra hematogena, como se observa en el 30% de las TBC miliares (Munt, 1972) (12); o bien, puede producirse la caseificación de estos focos, los cuales tardíamente se abrirían al espacio subaracnoideo o al sistema ventricular (Rich y McCurdock, 1933) (13). Este último mecanismo sería el más frecuente en los casos de MTB observados en el adulto. (Gráfica 1).

Patología: El polimorfismo de las lesiones de la MTB explica la complejidad y variaciones del cuadro clínico. Las principales lesiones que se observan son:

Meningitis con exudado basal. Es prácticamente constante y predomina en el espacio interpendicular, en el piso del III ventrículo, en el quiasma óptico, alrededor de la terminación de las arterias carótidas, de la cisterna ambiens y del tronco cerebral. Este exudado es siempre menos denso en la convexidad (1). (Figura 1).

Estas lesiones explican las manifestaciones de irritación meníngea, el severo compromiso de los pares craneanos, las alteraciones hipotalámicas, del quiasma y de los nervios ópticos y se-

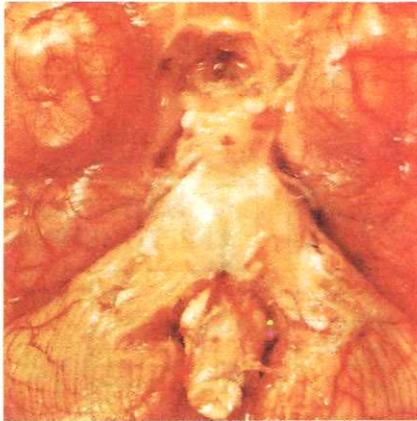


Figura 1 – Un caso muy agudo de Meningitis Tuberculosa. Obsérvese el denso exudado de predominio basal, que llena el espacio interpeduncular y envuelve los nervios craneanos.

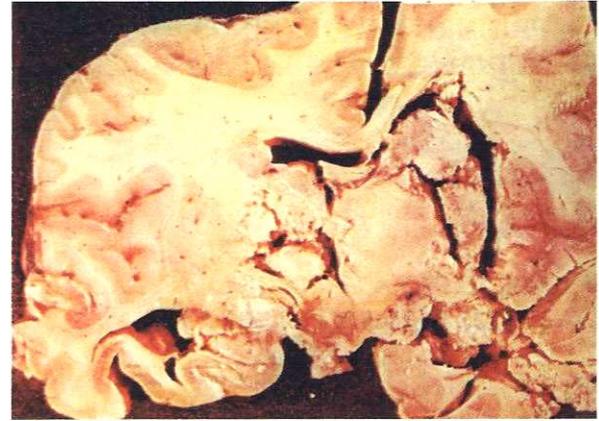


Figura 3 – Otro caso muy agudo donde la severísima arteritis (arteritis y flebitis) han causado enorme destrucción tisular (lesión esencialmente isquémica). Clínicamente se trataba de una forma encefalítica.

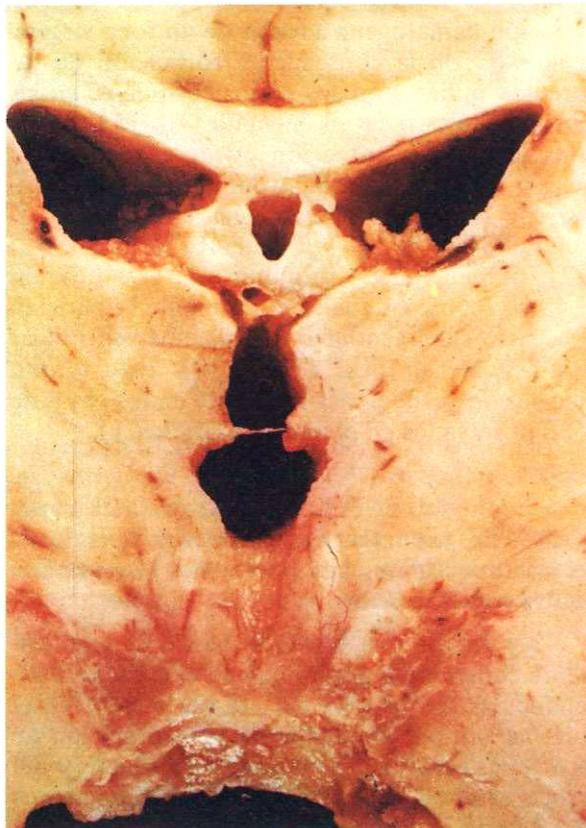


Figura 2 – El corte coronal del mismo caso muestra que el denso exudado basal es de aspecto gelatinoso; lesiona y se continúa sin límite preciso hacia estructuras hipotalámicas y del lóbulo temporal. Hay severa endencefalitis e hidrocefalia simétrica.

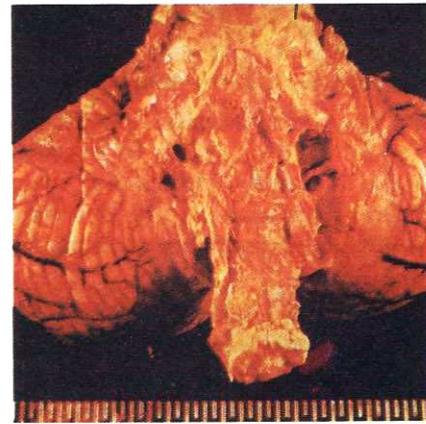


Figura 4 – Un caso subagudo del MTB con múltiples adherencias basales y persistencia del exudado en el hemisferio cerebeloso.

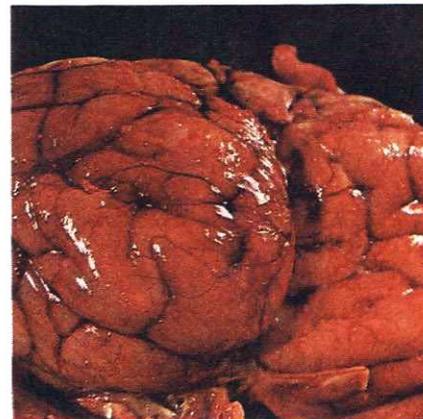
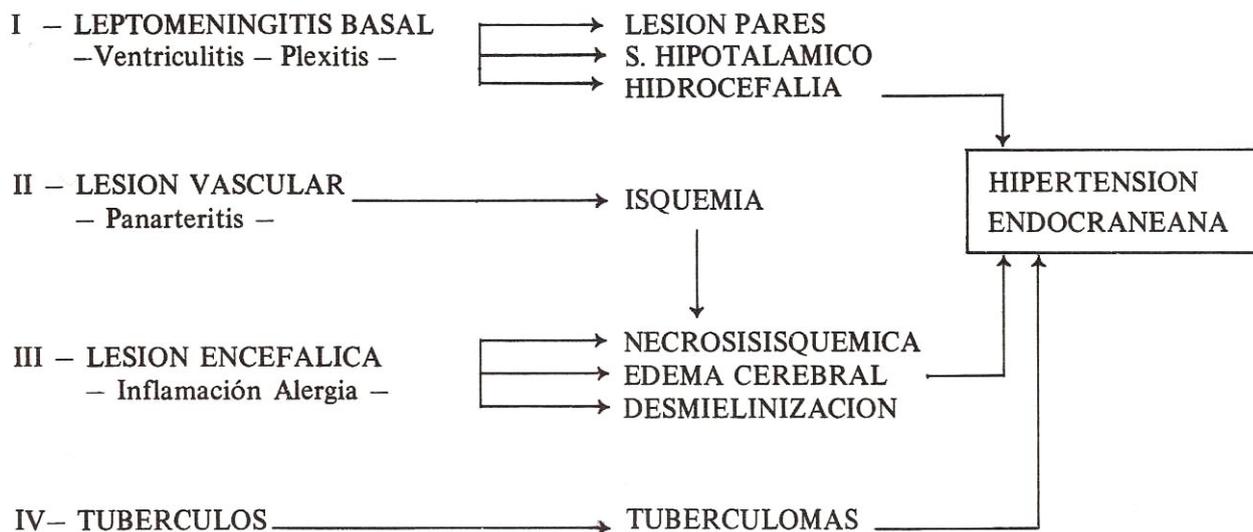


Figura 5 – Caso agudo de Neurotuberculosis con múltiples granulomas miliares leptomeníngeos.



Gráfica 2-Patología de la Meningitis Tuberculosa.

cundariamente las alteraciones vasculares del encefalo y la hidrocefalia; (Figuras 2 y 3). Sin embargo pueden observarse modificaciones del exudado por el tratamiento y en este caso puede ser mínimo (1, 10, 11, 14, 15, 16). (Figura 4). El compromiso arterial de los grandes vasos del polígono es producido por el exudado basal y se manifiesta por inflamación de la adventicia e inclusive de las otras capas y por compresión mecánica, con reducción de la luz del vaso la cual puede llegar a la oclusión, desendadenando fenómenos isquémicos (1). En los vasos de mediano y pequeño calibre el compromiso inflamatorio frecuentemente es muy notable y consiste en panarteritis y flebitis (14) pero la lesión endotelial suele primar y constituye una verdadera endarteritis proliferativa (8, 17, 18), responsable de gran parte, de las lesiones tisulares. Estas lesiones de tipo isquémico son en esencia un infarto cerebral, que afecta algunas veces territorios vasculares extensos a nivel hemisférico o del tronco cerebral y que se manifiesta clínicamente como un ACV.

El compromiso parenquimatoso además del producido por las lesiones vasculares descritas tienen su origen en la encefalitis propiamente dicha, causada por el proceso inflamatorio de predominio cortical, en el cual se observa un infiltrado de predominio mononuclear con presencia de células gigantes (es la llamada encefali-

tis "marginal" o "borderzone") (1).

Puede presentarse edema cerebral focal o difuso, generalmente asociado a lesiones isquémicas, a tuberculomas y acompañado de desmielinización difusa o focal con reacción glial, lo cual sugiere un mecanismo inmuno-alérgico (8). Más raramente se describen alteraciones de la sustancia blanca del tipo de la leucoencefalopatía aguda hemorrágica (8), que hasta el presente nosotros no hemos observado.

Todas estas lesiones tienen manifestaciones clínicas muy diversas, que van desde alteraciones mentales y de conciencia, fenómenos convulsivos (muy frecuentes en los niños), hemiplejías, afasias, defectos de los campos visuales, hasta manifestaciones de hipertensión endocraneana, a veces muy severa y que puede constituir la forma inicial de presentación (19, 20). (Gráfica 2).

La hidrocefalia presente en más de la mitad de los casos en algunas series (14) solo la encontramos en el 20% de las autopsias; en la mayoría de los casos es secundaria a la meningitis basal y al bloqueo de los recessos laterales del IV ventrículo y en menos proporción resulta de la oclusión del acueducto. Por otra parte la ventriculitis con ependemitis y/o plexitis coroidea ocurre en una tercera parte de los casos. Otro mecanismo sería el bloqueo de la reabsorción del LCR que produciría tardíamente un cuadro de hidrocefalia "nor-

motensa" (Síndrome de Hakim). (21-24).

Los tuberculomas se presentan con más frecuencia en los adultos, generalmente son múltiples y pequeños y se localizan de preferencia en los plejos coroideos y en la leptomeninge. En el encéfalo predominan en el tálamo, en las paredes del III ventrículo y en la vecindad de la leptomeninge (1). En nuestros casos se presentó este tipo de lesión en el 20% de las MTB. (Figura 5).

Estos tuberculomas pequeños no producen sintomatología clínica de lesión expansiva, pero se señala su importancia como foco primario a partir del cual se inicia la meningitis o las recidivas, especialmente cuando se encuentran situados en los plejos coroides. En los niños cuando se observan son más frecuentes en el cerebelo. Los tuberculomas de gran tamaño generalmente son únicos y se comportan como una lesión expansiva endocraneana (7, 25). En nuestro material son poco frecuentes (26).

Meningitis espinal y mielopatía. El compromiso medular es frecuente como parte del cuadro general de la MTB en los adultos, aunque puede pasar desapercibido; es secundario a la vasculitis y al exudado, el cual en ocasiones es tan denso que puede producir bloqueo espinal (1). En nuestra serie se observó el compromiso espinal en el 9% (15 casos). Más raramente la infección TBC puede ser primaria a nivel espinal, caso en el cual generalmente se encuentra asociada a focos TBC paravertebrales o vertebrales.

TBC extracraneal. En los adultos el foco primario más frecuente es la infección pulmonar y en los niños menores de un año es la diseminación hematológica de la primoinfección (pulmonar, ganglionar, etc); la diseminación miliar se presentó en el 23.6% de nuestros casos. No fué posible encontrar el foco primario de infección en el 30% de las necropsias (22 casos); esta situación se menciona en diversas series aunque la proporción varía del 10 al 30% (1, 9, 14, 27).

Las diversas lesiones histopatológicas de la MTB son de tipo meningoencefalítico y se pueden resumir en el exudado meníngeo, los tuberculomas, la vasculitis y la encefalitis marginal presentes en mayor o menor, proporción en todos los casos.

Manifestaciones Clínicas: Las manifestaciones clínicas de la **MTB** además de la forma de meningitis basal clásica, conforman diversos cuadros clínicos que deben ser reconocidos. (Tabla 6).

La forma de **Meningitis** basal observada en el 30% de este material, ha hecho clásica la clínica de la **MTB** (9, 10, 28), sigue un curso subagudo o crónico con manifestaciones sistémicas, predominio del síndrome meníngeo y del compromiso de los pares craneanos por el exudado basal, con presencia de trastornos mentales y del comportamiento; pueden evolucionar a diversos grados de depresión de la conciencia, con signos de alteración hipotalámica y frecuentemente algún grado de compromiso espinal.

Formas Meningo-Encefalíticas: Generalmente son de curso agudo o subagudo, a veces de instalación muy brusca. Según el predominio del cuadro meníngeo encefalítico, se pueden dividir en: Formas encefalíticas, generalmente de comienzo agudo, que se manifiestan por fiebre, cefalea, vómito, trastornos mentales y del comportamiento que rápidamente evolucionan a depresión de la conciencia hasta el coma; son frecuentes las crisis convulsivas, particularmente en los niños. Se encuentran manifestaciones de hipertensión endocraneana y frecuentemente se observan signos de compromiso focal hemisférico. El síndrome meníngeo y el compromiso de los pares craneanos puede no estar presente o ser poco aparente (9). Una variedad de estas son las llamadas **Formas Psiquiátricas** que se inician por cuadros de tipo psicótico agudos o subagudos, los cuales evolucionan más tarde hacia el cuadro encefalítico con franco predominio de la alteración del estado mental o de la conciencia (9, 10, 28, 29).

Formas meníngeas puras, se presentan en forma aguda o sobreaguda y se manifiestan primordialmente por un cuadro meningítico agudo, con LCR claro (meningitis de líquido claro). En ocasiones el LCR puede mostrar al comienzo una reacción celular de predominio polinuclear o por el contrario escasa o ninguna alteración (30, 31). Este cuadro clínico es similar al de las otras meningitis de LCR claro, como el de la criptococosis, la cisticercosis y la sífilis y se requieren estudios microbiológicos cuidadosos para establecer el diagnóstico.

Constituye junto con las formas encefalíticas la más comunmente observada en niños y la que se presenta más frecuentemente en el curso de la TBC miliar (12). Las manifestaciones de esta diseminación pueden ir desde cuadros sobragudos muy graves hasta formas leves a aún formas "asintomáticas", que se descubren solamente se se practican exámenes de LCR (9, 12). En las diseminaciones miliars pueden observarse además tubérculos coroideos (Bouchut) que son más frecuentes en los niños (9, 32).

La mayoría de nuestros casos se clasificaron como formas meningo encefalíticas de curso agudo o subagudo que se presentaron en el 52% (86 casos); un grupo pequeño, el 5%, correspondió a las formas iniciadas por manifestaciones psicóticas.

Las formas neurológicas focales: Son aquellas en las cuales predominan las lesiones encefálicas (de tipo isquémico, inflamatorio o edematoso) y que pueden iniciarse en forma brusca (ictal) o seguir un curso subagudo con los signos clínicos de un ACV isquémico, una hemiplejía, acompañada o no de signos meníngeos, crisis convulsivas y depresión de conciencia que puede llegar rápidamente al coma en los casos de evolución aguda; además de manifestaciones de herniaciones intracraneanas, signos de descerebración, trastornos respiratorios y vegetativos severos, que pueden ser fatales en un alto porcentaje (9, 10, 14, 28, 29).

También se puede presentar como un síndrome de hipertensión endocraneana con signos de lesión focal de diversas localizaciones, siendo necesario hacer el diagnóstico diferencial con lesiones expansivas endocraneanas (19, 20). Observamos estas formas focales en 28 casos

Otras formas clínicas. Formas espinales: El compromiso espinal que se presentó en el 9% de los casos, hace frecuentemente parte del cuadro general de la MTB, principalmente en las formas meníngeas basales y se manifiesta por signos de lesión medular (paraplejía, cuadriplejía, trastornos esfinterianos, etc), que a veces no son aparentes debido a la severidad del cuadro encefalítico que enmascara los signos de mielopatía. La angeitis y el exudado meníngeo, que a veces es tan severo que puede producir bloqueo espinal, provocan una mielopatía isquémica (1). Son más raras las formas espinales primarias de MTB, generalmente

asociadas a espondilitis (Mal de Pott) o a focos TBC para vertebrales (7).

Como lo pudimos observar en uno de nuestros casos, la MTB puede manifestarse ocasionalmente bajo la forma de un **Síndrome febril prolongado**, el cual constituye un complicado problema diagnóstico (9, 28).

Tuberculomas: En este estudio observamos 15 casos, 11 de los cuales fueron objeto de una publicación previa (26); 8 fueron tratados quirúrgicamente y sobrevivieron 4. En las series de Latinoamérica son escasos, en cambio por una razón no establecida su frecuencia es muy alta en la India, donde constituyen el 21% de todas las lesiones expansivas endocraneanas en los menores de 15 años (7); Gajendra y Col, encontraron que de 386 masas intracraneanas 70 correspondían a tuberculomas (33); en cambio en países como Suecia su ocurrencia es prácticamente desconocida (34). Su tratamiento es quirúrgico asociado a la quimioterapia. (Figura 6).

Secuelas: Están relacionadas directamente con el grado de severidad de la enfermedad y con la iniciación tardía del tratamiento; son más frecuentes y severas en los niños; según Agarwal y Col (1969) se presentaron en el 88% de los niños sobrevivientes de un grupo de 65 casos de MTB (35); en otras series publicadas sobre MTB en niños y en los adultos las cifras varían entre el 10 y el 20% (27, 36).

En los niños se señalan en orden de frecuencia el retardo mental y los trastornos de conducta, seguidos de las lesiones del nervio óptico, compromiso del VII par y secuelas motoras usualmente del tipo de hemiplejía espástica. En los adultos son más comunes las lesiones residuales de los nervios craneales, la ceguera por compromiso del nervio óptico y las secuelas motoras ya sea hemiplejía, paraplejía, cuadriplejía. Todos los pacientes de nuestra serie que se recuperaron, presentaron algún grado de secuela neurológica.

Grado de Severidad: Es importante determinar el grado de severidad del proceso meníngeo y la forma como éste evoluciona, por las implicaciones que tiene el llegar rápidamente a un diagnóstico correcto e iniciar a tiempo el tratamiento adecuado, lo cual sin duda es uno de los factores que más influye en el pronóstico.

En 1948, el "Medical Research Council del Reino Unido (37) al establecer las pautas del tratamiento de la MTB con estreptomycin, la clasifica en tres grados según la evolución y la severidad:

Grado I.— Paciente conciente y orientado y sin signos neurológicos focales.

Grado III.— Paciente comatoso o delirante o con hemiplejía o paraplejía ya establecidas.

Grado II.— Todos los casos no incluidos en los Grupos I y III.

Los pacientes tratados cuando se encuentran en los estados I y II, tienen mejor pronóstico y menos secuelas. En cuanto a los pacientes en estado III (Formas comatosas) son de muy mal pronóstico, con cifras de mortalidad superiores al 50% en las diversas series a pesar de tratamientos adecuados. (4, 36, 38, 39). En nuestra casuística, de 17 pacientes que ingresaron en coma, Fallecieron 15. Estos casos solo sobreviven en un bajo porcentaje cuando se utilizan medidas de reanimación respiratoria y quimioterapia sistémica y por vía intratecal (IT) muy enérgicas. Por el contrario los pacientes que se encuentran en estado I cuando se establece rápidamente el tratamiento adecuado y no se dejan evolucionar a estados II y III, tienen muy buen pronóstico (36, 39).

Diagnóstico: Cuando existe la sospecha clínica se deben emplear todos los métodos posibles para confirmar el diagnóstico de infección tuberculosa del SNC (29). Estos son primordialmente el estudio citológico, químico y bacteriológico del LCR, los estudios radiológicos del tórax y neuro-radiológicos, el EEG y la prueba de tuberculina y otros estudios microbiológicos según el caso.

LCR: La presión usualmente se encuentra elevada, traduciendo la hipertensión endocraneana que se observa en la MTB y que en los casos de elevación extrema es un signo de mal pronóstico. Siempre que haya sospecha de Meningitis debe hacerse el examen del LCR, pero en los casos en que el síndrome de hipertensión endocraneana sea la manifestación clínica predominante, la punción lumbar puede ofrecer algunos riesgos y deberá descartarse la presencia de una lesión expansiva endocraneana por otros métodos diagnósticos (4, 40, 41).

El aspecto del LCR puede variar desde los líquidos transparentes que plantean la diferenciación con las meningitis virales o micóticas hasta el xantocrómico o el ocre, que se relaciona con niveles muy elevados de proteínas; con frecuencia el LCR es opalescente o turbio debido al aumento de células. Igualmente debe investigarse la formación del retículo de fibrina (retículo de Mya) (11). (Figura 7).

Citología. La característica del recuento celular en la MTB es la pleocitosis moderada con predominio linfocitario; sin embargo en la fase inicial este puede ser normal lo cual plantea la necesidad de repetir el examen (30, 31, 42). Igualmente en la fase inicial de las formas agudas se puede observar predominio de los PMN similar al de las meningitis bacterianas, pero que en el curso de la enfermedad cambia hacia la reacción de predominio linfocitario (9, 28, 31). Aquellos casos con recuentos celulares moderadamente elevados (más de 500 células por milímetro cúbico), sin franco predominio linfocitario constituyen otro problema diagnóstico. En nuestros casos encontramos recuentos celulares normales en el 15%, predominio de PMN en el 22% y recuentos celulares por encima de 500 por milímetro cúbico en el 10%.

Proteínas. La elevación de las proteínas del LCR primordialmente a expensas de las albúminas es una característica de la MTB, especialmente en las formas crónicas o subagudas, y esta elevación es responsable de los cambios del aspecto del LCR (xantocromía) que son tanto más acentuados cuanto mayor es la elevación. Esta puede llegar a cifras superiores a 1 gr por 100 ml y ocasionalmente se encuentra la coagulación espontánea del LCR, esto generalmente relacionado con los casos de exudado basal y espinal de mayor severidad (1). El aumento de las proteínas no es paralelo al aumento de células. Se demostró elevación de las proteínas del LCR en el 83% de nuestros casos y en un pequeño porcentaje de estos (3%) su valor fue superior a los 500 mg por 100 ml.

Glucosa. La disminución de la glucosa en los procesos inflamatorios del SNC y particularmente en la MTB se debe a su consumo exagerado durante el metabolismo anaerobio del tejido nervioso, el descenso de la P_{O2} y la baja del pH del

LCR, al bloqueo de los mecanismos de transporte activo y a las alteraciones de la permeabilidad capilar (4, 43 - 48).

Esta reducción de la glucosa la encontramos en el 71% de nuestros casos y debe destacarse el hecho de que la disminución extrema de 20 mg o menos, coincide con severas alteraciones del EEG (46) y con una mortalidad muy alta. Es recomendable hacer una determinación de la glucosa sanguínea simultánea, para darle mayor valor a las cifras de glucosa encontradas en el LCR (normalmente no debe ser inferior al 50% de la glucosa sanguínea),

Cloruros. El valor diagnóstico de los cloruros en el LCR es más discutible, para algunos no tiene significado, para otros la baja de los cloruros es característica de las MTB y les conceden interés como elemento pronóstico (27). Por otra parte es muy frecuente observar en estos pacientes una hiponatremia dilucional, producida por la secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH) (Munt 1972) (12).

Diagnóstico Bacteriológico. Solamente la demostración del Mycobacterium Tuberculosis permite la confirmación del diagnóstico en la MTB y se diferencia de las otras Meningitis con LCR claro (49-51). Esta se logra mediante el examen directo del sedimento del LCR (coloración de Ziehl—Neelsen), procedimiento fácil cuya positividad solo alcanza el 25% (52). En la actualidad se emplean además las técnicas de fluorescencia con Auramina con lo cual parece haber aumentado la positividad del examen directo, junto con el uso de filtros de milipore y cámaras de sedimentación. El cultivo en medios selectivos (Lowenstein - Jensen, Middlebrook - Dubos) alcanza una positividad del 70% (52); sin embargo algunos autores afirman que encuentran hasta un 100% de positividad cuando se practican cultivos del LCR obtenidos en tres punciones lumbares sucesivas antes de iniciar el tratamiento (9). La inoculación del cobayo es tan útil como el cultivo y su positividad llega al 75% (53).

Pruebas de la Tuberculina: Conserva su utilidad como método de diagnóstico de la infección tuberculosa, especialmente en los niños, con la condición de insistir en repetir la prueba a concentraciones más elevadas en los casos en los

cuales persiste la presunción clínica después de una prueba negativa (28, 52, 53). Debe mencionarse también su utilidad como elemento pronóstico; su negatividad va asociada a un mal pronóstico (Munt) (12).

Estudios Radiológicos: Para algunos los estudios radiológicos de tórax permiten descubrir lesiones tuberculosas activas en el pulmón, en menos del 50% (53). En nuestro estudio se encontró evidencia radiológica de tuberculosis pulmonar en el 28% de los casos. Además otros procedimientos radiológicos pueden demostrar un foco tuberculoso en otros órganos (espinal, renal, etc). Las radiografías simples de cráneo usualmente son normales, pero pueden demostrar signos de hipertensión endocraneana o calcificaciones de los tuberculomas.

Dentro de los estudios neuro-radiológicos de contraste, la angiografía cerebral es particularmente útil en el diagnóstico diferencial de aquellos casos en que predominan los signos de hipertensión endocraneana, permitiendo descartar la presencia de lesiones expansivas o puede ser demostrativa de edema cerebral o de hidrocefalia. Se ha descrito como característica el estrechamiento de los vasos de la base, particularmente de la porción terminal de la carótida interna (26), lo cual como se mencionó, tiene estrecha relación con la severidad del exudado basal. Igualmente se puede demostrar la presencia de lesiones arteriales a nivel de las pequeñas arterias cerebrales corticales (1).

La ventriculografía tiene su indicación principal en el diagnóstico de la hidrocefalia manifiesta y en ocasiones es necesario practicar subsecuentemente procedimientos de derivación del LCR (derivación V—A) que pueden ser definitivos para la sobrevida del paciente. Debe practicarse siempre un análisis del LCR ventricular, en el cual puede demostrarse la presencia del BK. La neuromencefalografía gaseosa debe utilizarse con cautela, pues se han descrito exacerbaciones de la infección y agravación del paciente consecutiva a esta (19) y cuando es necesario practicarla se recomienda dar un tratamiento antituberculoso durante un período de 10 días previo al examen.

Electroencefalografía: Este procedimiento constituye una ayuda importante en el diagnóstico

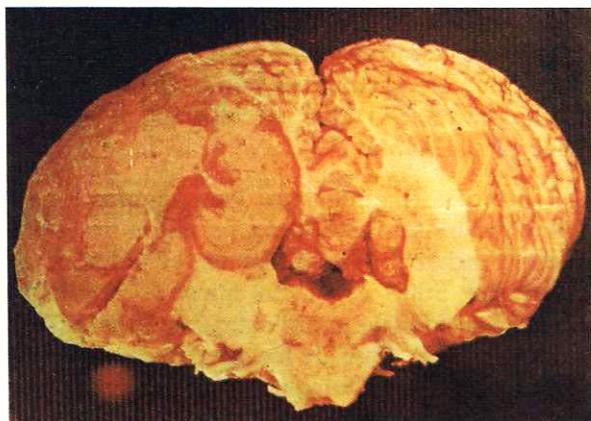


Figura 6 Tuberculoma que ocupa casi completamente un hemisferio del cerebelo.

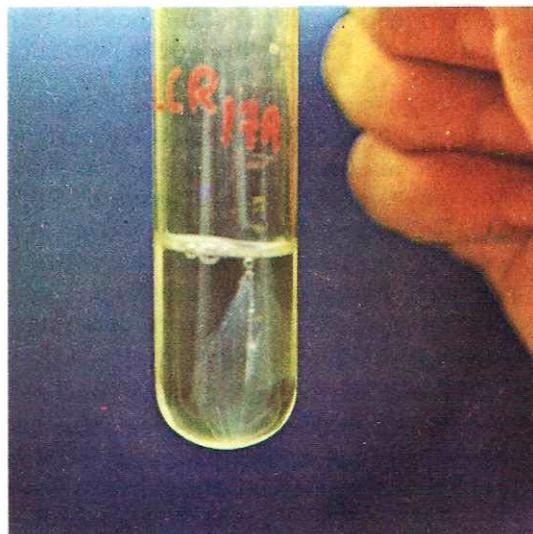


Figura 7 Retículo de fibrina en el LCR.

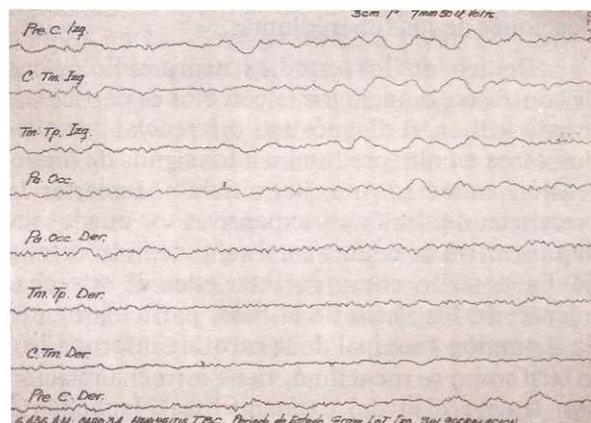


Figura 8 Electroencefalograma de un caso de MTB con severo compromiso neurológico que muestra lentificación delta lateralizada al hemisferio izquierdo.

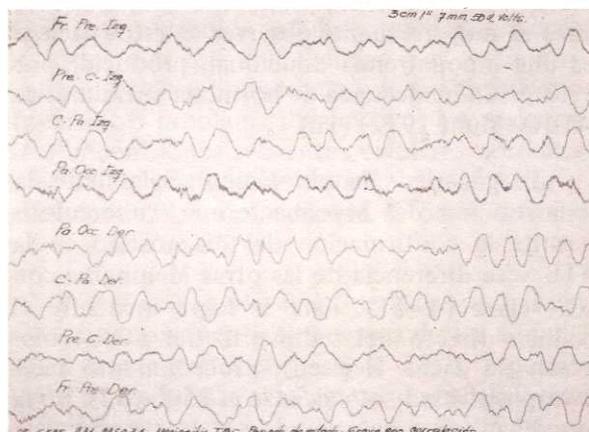


Figura 9 EEG del mismo caso anterior que muestra lentificación difusa del tipo delta.

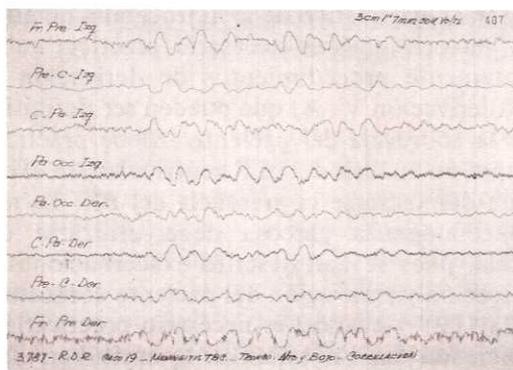


Figura 10 Trazado EEG de un caso de MTB con severo daño neurológico y predominio del compromiso del tronco cerebral, que muestra brotes lentos y desincronización (trazado beta) por interrupción y activación del Sistema Reticular.

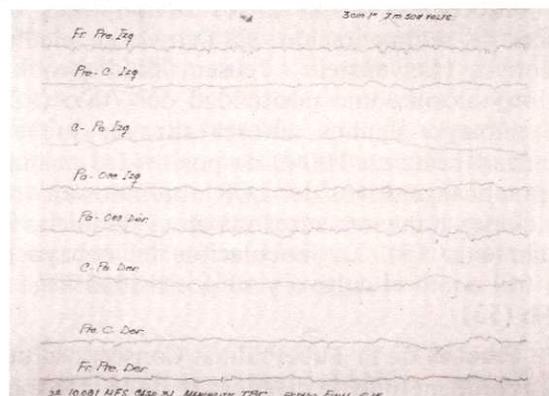


Figura 11 Trazado con lentificación difusa, plano, en un paciente con MTB muy severa, en estado de coma profundo. La glucosa del LCR era de 15 mg.

tico y sobre todo en la evaluación de la evolución y el pronóstico de la MTB. Las infecciones agudas del SNC anormalizan severamente el EEG (54) y entre ellas la MTB. La severidad de las alteraciones está relacionada con la intensidad del compromiso encefálico y con la presencia de complicaciones tales como la hidrocefalia, sin embargo al comienzo de la enfermedad no es raro encontrar trazados normales (46).

Los cambios encontrados corresponden a la forma de actividad lenta difusa de predominio delta y amplitud moderada o alta, que se correlaciona particularmente con el grado de depresión de conciencia. La lentificación puede ser generalizada o focal, de predominio en las regiones posteriores de los dos hemisferios y es frecuente encontrar ritmos normales, superimpuestos a los lentos de fondo. Estas alteraciones son más notorias en niños (55 - 57) (Figuras 8 y 9)

En pacientes con severa alteración neurológica puede encontrarse anomalías electroencefalográficas producidas por el compromiso de estructuras reticulares del tronco cerebral, tales como series deltas periódicas por desafrentación, así como actividad beta o desincronizada por excitación de niveles inferiores del tronco cerebral (46, 55). (Figura 10)

En las formas comatosas las anomalías son de mayor severidad y toman la forma de un ritmo delta plano, generalmente relacionado con cifras muy bajas de glucosa en el LCR y que usualmente corresponden a casos fatales (46). (Figura 11). Los focos de actividad lenta que pueden estar presentes son indicio de lesiones focales francas o incipientes.

Las exacerbaciones de la meningitis particularmente cuando se asocian a la hidrocefalia e hipertensión endocraneana, se acompañan de la correspondiente acentuación de las anomalías electroencefalográficas (56, 57). igualmente la normalización del EEG es un buen indicio de la respuesta al tratamiento y la mejoría de la enfermedad (55, 57).

En nuestra serie se hicieron electroencefalogramas en 77 casos, en la mayoría de los cuales se encontraron las alteraciones mencionadas. Se observó actividad paroxística en el 8% guardando relación directa con el mismo porcentaje

de pacientes que presentaron crisis convulsivas durante su evolución.

Criterios Diagnósticos. La dificultad para establecer el diagnóstico bacteriológico de la MTB y la diversidad y complejidad de los cuadros clínicos observados hacen necesario precisar los criterios diagnósticos ante la sospecha de esta enfermedad, dada la urgencia de iniciar el tratamiento y de prolongarlo por un tiempo suficiente. Actualmente se aceptan los siguientes criterios como útiles para establecer el diagnóstico de la MTB (28, 52, 58), que nosotros utilizamos.

- 1.— Cuadro clínico compatible o sugestivo.
- 2.— Demostración bacteriológica del BK en el LCR (No siempre se puede obtener).
- 3.— LCR con características generales compatibles;
- 4.— Prueba de tuberculina positiva, de preferencia en niños;
- 5.— Demostración de un foco TBC activo, extrameníngeo;
- 6.— Historia de contacto con TBC (especialmente en niños);
- 7.— Respuesta al tratamiento. Sigue siendo aceptado como un criterio válido, en ausencia de un diagnóstico bacteriológico, pero acompañado de uno o más de los criterios antes mencionados.

Hay diversas situaciones que presentan problemas especiales de diagnóstico, como son las meningitis del líquido claro, sin demostración del agente etiológico; se plantea en estos casos el diagnóstico diferencial con meningitis bacteriana parcial o insuficientemente tratadas y con meningitis virales o micóticas (49, 53). Los cuadros meningoencefálicos o encefálicos de la MTB deben diferenciarse de los diversos tipos de encefalitis virales (herpética y rábica primordialmente). Las formas neurológicas focales con manifestaciones de hipertensión endocraneana o los cuadros ictales de tipo vascular, de deben diferenciar de los diversos tipos de lesiones expansivas endocraneanas y de los accidentes cerebrovasculares.

En los casos en los cuales el LCR es normal al comienzo o que presente reacción celular PMN en la fase aguda, las punciones lumbares repetidas

ponen en evidencia las alteraciones características del LCR y la presencia del BK (9, 28, 30, 31, 42).

Tratamiento: "Los efectos de la terapia antimicrobiana en relación a la sobrevivencia de pacientes son notables en una enfermedad considerada previamente como invariablemente fatal" (Falk, 1965) (36).

La quimioterapia de la MTB se inicia desde 1945 con la introducción de la Estreptomina (Waskman); antes de esta época la MTB era una enfermedad invariablemente fatal (9, 31, 36). En 1948 aparece el informe del "Medical Research Council" del Reino Unido (37) sistematizando el tratamiento con estreptomina, se asocian la quimioterapia sistémica y por vía intratecal y diferentes estadísticas informan reducción de la mortalidad al 60%.

Posteriormente se utilizan asociaciones de estreptomina y PAS, con la vía intratecal. En 1952 aparece la Isoniazida (INH) en la quimioterapia de la TBC y debido a su alta difusión en el LCR tanto usado por vía oral como parenteral, se obtienen excelentes resultados en el tratamiento de la MTB; con el uso de esta droga la mortalidad disminuye del 60 al 30% en las diferentes series (36,38,39). Los autores norteamericanos y franceses abandonan la Terapia Intratecal y preconizan el tratamiento a base de Estreptomina, INH y asocian el uso de corticoides (29, 37).

Los autores ingleses del grupo de Oxford (31, 32, 37, 39) encuentran los mejores resultados combinando la quimioterapia sistémica con la quimioterapia intratecal como adyuvante y preconizan también el uso de la tuberculina (PPD) intratecal; explican la acción de esta última por la producción de una reacción hiperérgica en las meninges sensibilizadas, que induce una intensa hiperemia, respuesta linfocitaria y vascular con resolución del exudado y disminución de la hidrocefalia, y la preconizan en lugar del uso de corticoides, que solo emplean en situaciones especiales. El uso de la tuberculina intratecal no se ha generalizado. Según Fitzmons y Smith (39) hasta 1963 se esperaba una sobrevida del 75% de todos los casos usando quimioterapia sistémica e IT; el pronóstico de sobrevida en pacientes concientes (Grado I de severidad) es

Tabla 12 *Resultados comparativos del tratamiento de la Meningitis Tuberculosa según Falk (1965) (36).*

TIPO DE TRATAMIENTO	SOBREVIVENCIA
Tratamiento con Estreptomina	27 %
Tratamiento con Estreptomina y PAS	45 %
Régimenes con INH	83 %
Comparación de dos períodos de 6 años	
1946 - 1951 - 236 casos	31 %
1952 - 1957 - 129 "	80 %

hasta del 90% (31, 38, 39, 58).

Según Falk (36) es el uso de la INH el factor de mayor significación terapéutica en el tratamiento de la meningitis TBC y que ha permitido la disminución dramática de la mortalidad y de las secuelas (Tabla 12).

El tratamiento de la MTB se basa actualmente en el uso sistemático de tres tuberculostáticos, la Estreptomina y la INH, asociados a la Rifampicina o el Etambutol que difunden bien en el LCR. A esta terapia debe adicionarse en la fase aguda de la enfermedad el uso de corticoides sistémicos y quimioterapia (Estreptomina) y corticoides vía intratecal. Se deben establecer modificaciones en el tratamiento en casos de aparición de signos de toxicidad por algunos de estos tuberculostáticos. Este esquema de tratamiento permite manejar adecuadamente las cepas resistentes y evita igualmente la aparición de las mismas. La terapia se debe prolongar durante dos a tres años con el objeto de evitar las recaídas que son frecuentemente fatales (9, 31, 33, 37, 39, 58 - 63).

Además de la quimioterapia, otras medidas terapéuticas son factores primordiales en la sobrevida de los pacientes con meningitis tuberculosa; el mantener permeables las vías áreas y la oxigenación adecuada es fundamental en los pacientes con depresión de la conciencia, lo mismo que la reanimación respiratoria cuando es necesaria; estas medidas asociadas al control del equilibrio ácido-base e hidroelectrolítico y la nutrición adecuada son indispensables, junto con los cuidados adecuados de enfermería y la iniciación temprana de la fisioterapia (29, 53).

A pesar de utilizar tratamientos adecuados, en medios como el nuestro la mortalidad y las secuelas por la Meningitis Tuberculosa siguen siendo muy altas, lo cual se puede atribuir a la consulta e iniciación tardía del tratamiento, tratándose frecuentemente de pacientes en estado III de severidad. Igualmente la demora en establecer el diagnóstico, la desnutrición, la presencia de otros focos activos de TBC extrameningeos y las infecciones asociadas empeoran el pronóstico e influyen en la elevada tasa de mortalidad (4).

RESUMEN

Se presenta el análisis de 165 casos de Neurotuberculosis en adultos, estudiados en un lapso de 15 años (1960 - 1974) en el Centro Hospitalario San Juan de Dios de Bogotá, La mayor frecuencia se observó en los grupos de edades correspondientes a la segunda y tercera décadas. El 72% provenía de áreas urbanas y el 12% tenía el antecedente de TBC pulmonar. La mortalidad total fue del 55.1% (91 casos). En el 63% se manifestó la MTB como una enfermedad aguda y en la mitad estaba asociada con algún grado de desnutrición. Las principales formas clínicas observadas fueron las meningoencefálicas aguda y subaguda en el 52%, la meningitis basal clásica en el 31%, que fue de curso crónico en la mitad de los casos; las formas neurológicas focales ocurrieron en el 17%.

La mayor mortalidad independiente de la forma clínica y a pesar del tratamiento, guarda relación directa con la severidad del cuadro clínico manifestada primordialmente por la depresión de la conciencia y el severo compromiso neurológico.

Los hallazgos del LCR fueron los usuales, consistentes en el aspecto turbio, la moderada reacción celular, la elevación de las proteínas y la baja de la glucosa, presentes en el 80%. La investigación del BK en el LCR solo fue positiva en un número muy pequeño de casos.

El EEG fue anormal en el 97% de los exámenes practicados; la alteración más frecuente fue la lentificación focal o difusa del registro.

De los 74 pacientes que recuperaron, todos quedaron con algún grado de secuela neurológica y en el 7.3% se presentaron recaídas por aban-

dono del tratamiento.

El tratamiento tuberculostático usado en el 75% de los casos fue la asociación Estreptomina-Isoniazida, y en el 53% se utilizaron además corticoides sistémicos; el 12.7% de los pacientes fallecidos no recibieron tuberculostáticos por no existir diagnóstico de infección TBC.

Se practicaron 75 autopsias de los 91 casos fatales, todas mostraron meningitis de predominio basal y la mitad meningoencefalitis, ependimitis y lesión de los plexos coroideos. La arteritis (arteritis y flebitis) de grado variable se observó en todos los casos y fue muy severa en el 20%. En 15 casos se observaron tuberculomas de tamaño y localización variables. El foco pulmonar primario se identificó en 53 casos y en 39 se comprobó diseminación miliar; en 22 casos no se encontró el foco primario.

La extensa revisión bibliográfica confrontada con tan amplia casuística, permite discutir los conceptos actuales sobre la fisiopatología, clínica y diagnóstico de la MTB y se plantean nuevos esquemas de tratamiento, consistentes en el uso de tres tuberculostáticos, asociados a la quimioterapia intratecal y al uso sistémico e intratecal de corticoides.

SUMMARY

An analysis of 165 adult cases of Tuberculous Meningitis (TBM) studied during a period of 15 years (1960 - 1974) in San Juan de Dios Hospital is made. The major frequency was observed in the age groups corresponding to the second and third decades; 72% proceeded from urban areas and 12% had an antecedent of pulmonary tuberculosis. The total mortality was of the order of 55.1% (91 cases). In 63% of the cases the TBM was acute and half of it was associated with malnutrition. The main clinical forms observed were the acute and subacute meningoencephalitic in 52% of the cases, the classical basal meningitis in 31% half of which were chronic; the focal neurological forms only occurred in 17% of the cases.

The major mortality was independent from the clinical form and in spite of treatment had a direct relation with the severity of the clinical picture whose prime manifestation is depression of the level of consciousness and a severe neurological involvement.

The findings in the CSF were the usual ones consisting of turbid aspect, mild cellular reaction, elevation of the proteins and lowering of the glucose in 80% of the cases. The Mycobacterium tuberculosis in the CSF was positive in very few cases.

The EEG was abnormal in 97% of the studies; the most frequent anomaly was the focal or diffuse lentification of the records.

Among the 74 patients that recovered, all of them had some neurological sequel and 7.3% of them relapsed because they neglected the treatment.

The tuberculostatic treatment used in 75% of the cases was the association of Streptomycin-Isoniazid and in 53% were added systemic corticoids; among the fatal cases 12.7% did not receive tuberculostatics due to the lack of diagnosis of tuberculous infection.

In the 91 fatal cases 75 autopsies were performed and all of them showed meningitis with basal predominance and in half meningoencephalitis, ependimitis and lesions in the choroid plexus were present. A variable degree of arteritis (arteritis and phlebitis) was observed in all cases and was very severe in 20% of them. In 15 cases tuberculomas of variable size and location were found. The primary pulmonary focus was identified in 53 cases and in 39 a miliary dissemination was present in 22 cases the primary focus was not found.

The large review of the literature and present series of cases leads to the discussion of present physiopathological clinical and diagnostic concepts of the TBM; new schemes of treatment are proposed consisting in the use of 3 tuberculostatics, associated with intrathecal quimiotherapy and systemic and the in trathecal use of corticoids.

AGRADECIMIENTOS

Al Centro de Cálculo Electrónico de la Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, por la ayuda en la tabulación de datos.

A la señorita Matilde Rincón H. por su ayuda en la copia del manuscrito.

A todos los que en una u otra forma han contribuido a la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Datsur, D. K., Lalitha, U. S., Adami, P. M., Parekh, U.: The Brain and Meninges in Tuberculous Meningitis. Gross Pathology in 100 Cases and Pathogenesis. Neurology India 18: 86-100, 1970.
- 2.- OPS/OMS. Las condiciones de Salud en las Américas. 1969-1972. Publicación Científica No. 287. Washington, 1974.
- 3.- Rueda Perez G.: Indicaciones Quirúrgicas en TBC, sus relaciones con el estado actual de los programas de control de la TBC en Colombia. Tribuna Médica. 40: 258-265, 1971.
- 4.- Vergara, I., Saravia, J., Toro G., Roman G. y Navarro L.: Meningitis del adulto, Rev. Fac. Med. U.N. Colombia 37: 321-379, 1971.
- 5.- Morenes S. e Higuera F.: Encefalomiелitis Tuberculosa. Gac. Med. Mexico 44: 394-400, 1964.
- 6.- Lee, T. Y., Brown, H. W.: Tuberculous Meningitis Patients as index Cases in the Epidemiology of TB. Amer. J. Public Health 58: 1901-1909, 1968.
- 7.- Mathai, K. V., Chandy, J.: Tuberculous Infections of the Nervous System. Clin. Neurosurg., 14: 145-177, 1967.
- 8.- Udami, P. M., and Datsur, D. K.: Tuberculous Encephalopathy with or without Meningitis J. Neurol Sci. 10: 541-561, 1970.
- 9.- Morin, M. et Graveleau J.: Frequence, Caracteres Particuliers, Pronostic et Traitments Actuels de la Meningite Tuberculeuse. Rev. Prat. (Paris), 20: 2503, 1963.
- 10.- Buge A., Rancurel G., Signoret J. L.: Meningite Tuberculeuse. Encycl. med. chir., Paris, Système Nerveux, 1-1970, 17160 B 10.
- 11.- Lamartine de Assis J., Batista-Perfeito J.: Meningoencefалite Tuberculosa. En Doencas Infecciosas e Parasitarias. Editado por Veronesi, Editorial Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1969, pp. 579-690.
- 12.- Munt, P. W.: Miliary Tuberculosis in the Chemotherapy era: with a Clinical review in 69 american adults, Medicine, 51: 139 155., 1972.
- 13.- Rich, A. R. McCordock H. A.: The Pathogenesis of Tuberculous Meningitis. Bull. Johns Hopkins Hosp., 52: 5, 1933.
- 14.- Despande, D. H., Bharucha, E. P., Mondakar, U. P. : Tuberculous Meningitis in Adults. Neurology India, 17: 28-34, 1969.
- 15.- Hum, F., Posner, J. B.: The Diagnosis of Stupor and Coma. Contemporary Neurology Series. F.A. Davis Co.-Philadelphia. 1966, pp. 155-157.
- 16.- Grumbach, R.: Evaluación Anatomique de la Meningite Tuberculeuse. Sem. Hop. (Paris), 42: 2537-2543, 1966.
- 17.- Greenfield, J. G., Blackwood, W., Mcmenemey, W. H., Meyer, A., Norman, R. M.: Neuropathology. First Ed. Edward Arnold Rubi. Ltd. London 1960, pp. 142-148.
- 18.- Luse, D.: Pathology of Chronic inflammation in the Nervous System. Clin. Neurosurg. 14: 227-238, 1967.
- 19.- Bhagwati, S. N. and Singhai, B. S.: Raised Intracranial Pressure as a mode of Presentation in Tuberculous Meningitis. Neurology India, 18: 116-119, 1970.
- 20.- Norris, F. H., Garvey, P. H., Swalbach, G. W.: A mild form of Tuberculous Meningitis. Arch. Neurol, 10: 398-401, 1964.

LA INFECCION TUBERCULOSA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

51

- 21.- Hakim, S., Adams, R. D.: The Special Clinical Problem of Symptomatic Hydrocephalus with normal CSF Pressure. *J. Neurol Sci*, 2: 307, 1965.
- 22.- Adams, R. D., Fischer, C.M., Hakim, S. et al.: Symptomatic Occult Hydrocephalus with "normal" Cerebrospinal Fluid Pressure. A treatable syndrome. *New. Engl. J. Med.* 273: 117-126, 1965.
- 23.- Ojemann, R. G.: Normal Pressure Hydrocephalus. *Clin. Neurosurg.* 16: 337-370, 1971.
- 24.- Milhorat, T. H.: Hydrocephalus and the CSF. *The William and Wilkins Co. Baltimore*, 1972. pp 104, 110, 170.
- 25.- Wadia, N. H., Singhai, B. S.: Cerebral Arteriography in Tuberculous Meningitis. A Study of 33 Cases. *Neurology, India* 15: 127-132, 1962.
- 26.- Trujillo, J., Toro, G., Corso, G.: Tuberculomas Cerebrales. *Rev. Fac. Med. U. N. Colombia*, 27: 412-416, 1971.
- 27.- Gulati, P. D., Mathur, G. P., Vaishnava, J.: Prognosis Sequelae of Tuberculous Meningitis in Adults. *J. Ass. Physicians, India*. 18: 281-286, 1970.
- 28.- Robineau, M., Reynier, P.: Meningite Tuberculeuse de l'adulte. Principaux aspects actuels. *La Vie Médicale (Paris)* 53 (6): 607-610, 1972.
- 29.- Bazin, C. L., Blayo, M. C., Gaudebout, C., Emile, J.: Meningite Tuberculeuse de l'adulte. Sur quelques aspects biologiques et thérapeutiques actuels. A propos de 58 cas récents. *Press. Med. (Paris)*, 77: 623-626, 1969.
- 30.- Kocen, R. S., and Parsons, M.: Neurological complications of Tuberculosis: Some unusual manifestations. *Q. J. Med.* 39: 1730, 1970.
- 31.- Leading Article: Neurological Complications of Tuberculosis. *Lancet*: 1094-1095, 1970.
- 32.- Leading Article: Tuberculous Meningitis in Children. *Brit Med. J.* 2: 1739-1741, 1971.
- 33.- Gajendra, S., Pandya, M. S., Darab, K. D.: Pathogenesis of unusual intracranial tuberculomas and tuberculous space occupying lesions. *J. Neurosurg.*, 29: 149, 1968.
- 34.- Higazi, I.: Tuberculomas of the Brain. A Clinical and Angiographic Study. *J. Neurosurg.* 20: 378, 1963.
- 35.- Agarwal, V. K., Kumar, P.: A follow up study of treated cases of Tuberculous Meningitis. *Indian Pediatrics*. 6: 291-295, 1969.
- 36.- Falk, A.: Veterans Administration Armed Forces Cooperative Study on The Chemotherapy of Tuberculosis. XIII. Tuberculous Meningitis in Adults with special Reference to Survival. Neurologic Residuals and work Status. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 91: 823-831, 1965.
- 37.- Report, Medical Research Council. *Lancet* 1: 582, 1949.
- 38.- Fitzsimons, J. M.: Tuberculous Meningitis. A follow up study in 198 cases. *Tubercle, Lond.* 44: 87-102, 1963.
- 39.- Fitzsimons, J. M., Smith, H.: Tuberculous Meningitis. Special Features of Treatment. *Tubercle, Lond.* 44: 1-3, 1963.
- 40.- Duffy, G. P.: Lumbar Puncture in the presence of raised intracranial pressure. *Brit Med. J.* 1: 407-409, 1969.
- 41.- Korein, J., Gravioto, H., Leicach, M.: Reevaluation of Lumbar Puncture. A study of 129 patients with papilledema or intracranial hypertension. *Neurology (Min)* 9: 290-297, 1959.
- 42.- D. Cruz, I. A., Dandekar, A. C.: Tuberculous Meningitis in Pregnant and puerperal Women. *Obs, and Gyn*, 31: 75-78, 1968.
- 43.- Sitanter, J.E., Williams, R. D. E., Lincoln, E. H., Clemons, H.: Observations on the effect of induced hyperglycemia on the glucose content of CSF in patients with tuberculous Meningitis. *Sur. Rev. Tuberc.* 67: 732-754, 1953.
- 44.- Freiman, R. A.: Carrier Transport and concentration of glucose into CSF in meningeal disease. *Ann Int Med.* 63: 153-155, 1965.
- 45.- Menkes JH.: Causes for low spinal fluid sugar in bacterial meningitis. Another look. *Pediatrics*, 44: 1-3, 1969.
- 46.- Calderón, A.: Valor diagnóstico de la Electroencefalograma en meningitis del adulto. *Rev. Fac. Med. U. N. Colombia* 37: 380-395, 1971.
- 47.- Leading Article: Spinal fluid pH. *Lancet* 2: 1341-1342, 1967.
- 48.- Prockop, L. D.: Cerebrospinal fluid lactic acid. *Neurology (Minn)* 18: 189-191, 1968.
- 49.- Uribe, H., Restrepo, A., Diaz, F.: Estudio Prospectivo clínico, microbiológico de la meningitis subaguda y crónica. *Antioquia Médica*, 23: 153-164, 1973.
- 50.- Kubica, G. P., Dye, W. E.: Laboratory Methods for Clinical and Public Health Mycobacteriology. US, Dept. HEW, PHS, National Communicable Disease Center. Atlanta, Ga 30333, April 1967.
- 51.- Vestal, A. L.: Procedures for isolation and identification of Mycobacteria. US Dept. HEW, PHS, National Communicable Disease Center. Atlanta, Ga 30332, June 1969.
- 52.- Hinman, A. R.: Tuberculous Meningitis in Cleveland General Hospital 1959-63. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 95: 670-673, 1967.
- 53.- Brisaud, H. E.: Meningite Tuberculeuse. Problems de diagnostic et de traitement. *Sem. Hop. (Paris)*, 42: 2531-2536, 1966.
- 54.- Radermecker, J.: Systematiques et electroencephalographie des encephalites et encephalopathies. *EEG Clin. Neurophysiol. Suppl.* 5, 1956.
- 55.- Hill, D., and Parr, G.: Electroencephalography. A Symposium of its various aspects. The MacMillan Co. New York, 1963. PP. 217, 342.
- 56.- Kiloh, L. C., Osselson, J. W.: Clinical Electroencephalography. 2nd Ed. Butterworths London, 1966, pp 93-95.
- 57.- Turrell, R. C., Shaw, E., Schnid, R. P., Levy, L.L., and Roseman, E.: Electroencephalographic studies of the encephalopathies; II Serial Studies in Tuberculous meningitis. *EEG. Clin. Neurophysiol* 5: 53, 1953.

- 58.- Freiman, J., Geefhuysen, J.: Evaluation of intrathecal therapy with streptomycin and hydrocortisone in tuberculous. Meningitis. *J. Pediat*, 76: 895-901, 1970.
- 59.- Perfeito, J. B., Barbeiro, J. C.: Estudio de la dosis de Etambutol marcado con C14 en la sangre, en el LCR y en la orina. III Simposio Internacional sobre la quimioterapia de la tuberculosis. Bogotá, sep, 4-9, 1972.
- 60.- Garrod, L. P., Lambert, H. P., O'Grady, F.: Antibiotic and Chemotherapy. 4th, Ed., Churchill Livingstone, London, 1973, pp. 432-456.
- 61.- Kapen. S.: Evaluation of treatment of tuberculous, Meningitis since the use of steroids as an adjuvant. *Indian Pediatrics*, 6: 166-171, 1969.
- 62.- Roman, G.: Conceptos actuales sobre Diagnostico y Tratamiento de la Meningitis Tuberculosa. *Tribuna Medica de Colombia*. -En prensa 1976.
- 63.- Case Records of the Massachusetts General Hospital (case 19, 1974). *New Engl. J. Med.* 290: 1130-1136, 1974.

En este editorial (que fue la Conferencia Lombana Barreneche del IV Congreso Colombiano de Medicina Interna, en mayo de 1976), el doctor William Rojas, expresidente de la Asociación Colombiana de Medicina Interna, hace interesantes reflexiones acerca de los que él considera los tres pilares fundamentales de la Medicina: la investigación, la educación médica y el cuidado del paciente. Siendo este último pilar la meta final de la profesión médica, debe tenerse siempre presente a la hora de orientar la investigación y la educación en salud. En lo referente a esta última, los programas no pueden

plegarse exclusivamente a sistemas foráneos, sino que deben tener en cuenta la realidad nacional. En cuanto al sistema de salud adecuado para Colombia, el autor extrae conceptos de cuatro modelos vigentes para la época (el de los Estados Unidos, Gran Bretaña, China Comunista y la Unión Soviética), para hacer un análisis del sistema de salud en Colombia y esbozar unos principios generales que permitan su transformación. Las opiniones expresadas en estas líneas siguen siendo relevantes hoy en día, cincuenta años después de publicadas.

EDITORIAL

EDUCACION Y ATENCION MEDICA

W. ROJAS

De los tres pilares fundamentales de la Medicina, uno, la investigación ha merecido nuestra atención en los tres últimos días. Parece oportuno que dediquemos unos minutos a reflexionar sobre los otros dos, la educación médica y el cuidado del paciente. Prevenir, curar o aliviar es la meta final de nuestra profesión y es oportuno tener este concepto muy presente para orientar adecuadamente la educación y la investigación en el campo de la salud. Ni la una ni la otra deben ser disciplinas aisladas que sólo busquen la superación académica o científica del médico.

Un buen sistema de salud y un adecuado programa de enseñanza, deben estar íntimamente ligados a las características epidemiológicas, sociales, económicas y culturales del país y por lo tanto cuando queramos tomar de otras culturas sistemas o programas que nos permitan mejorar nuestros aspectos de salud, debemos adecuar a nuestras características nacionales aque-

llo cuyo concienzudo estudio indique aconsejable imitar. Copiar inconsultamente modelos apropiados a otros países es un grave error.

Una visión retrospectiva de nuestros programas de educación médica pondrá claramente en evidencia que en más de una ocasión, nos hemos plegado sumisos a sistemas foráneos sin adaptarlos adecuadamente a nuestras necesidades y a nuestras posibilidades. Como además hemos carecido de un sistema coherente de atención médica no ha existido en Colombia una adecuada coordinación entre los programas docentes y los asistenciales. En la actualidad hay quienes pretenden imponernos dogmáticamente sistemas incompatibles en muchos aspectos con nuestra idiosincrasia y con nuestra trayectoria histórica.

Si la traslación no adaptada de programas foráneos es a todas luces inconveniente, no lo es menos el prescindir de toda influencia externa. Es pues necesario analizar, tomar y adecuar a nuestro medio lo bueno y útil que se encuentre en otros países y culturas.

He creído oportuno revisar brevemente con ustedes cuatro sistemas diferentes de salud, con miras a que una vez analizados, podamos extraer de ellos conceptos que nos sean útiles para esbozar un sistema adecuado de Salud para Colombia, carente hoy, de uno coherente, justo y eficaz.

Conferencia "Lombana Barreneche": IV Congreso Colombiano de Medicina Interna, Mayo 27 - 29 de 1976, Bogotá.
Dr. William Rojas M.: Ex Presidente de la Asociación Colombiana de Medicina Interna.

Solicitud de separatas al Dr. Rojas, Apartado Aéreo 3130, Medellín.

Los países escogidos para estas consideraciones representan patrones culturales y políticos diferentes. Veamos qué podemos aprender de una Democracia, con un sistema económico capitalista en donde la libertad individual y la iniciativa privada priman sobre otras consideraciones de tipo social. Me refiero a los Estados Unidos de Norte América. De otra Democracia, con un fuerte Gobierno parlamentario en donde las consideraciones de bienestar social han llevado al sacrificio de parte de las libertades individuales y en donde el estado logra cumplir con la obligación de garantizar a cada ciudadano, en forma integral, su derecho a que la conservación de su salud le sea asegurada efectivamente, se trata del Reino Unido. Finalmente de otras dos culturas en donde el sistema de gobierno es totalmente diferente a los países mencionados, en donde las libertades individuales han sido totalmente superadas a los programas de gobierno; se trata de la Unión Soviética y de la China Comunista. Partiré de la premisa, que respaldan las estadísticas, de que en estos cuatro países existen sistemas adecuados de prestación de servicios de salud no obstante su disímil sistema político. Las ideas personales dificultan siempre efectuar un análisis totalmente objetivo, pero me he propuesto ser lo más realista posible en las apreciaciones.

Estados Unidos. Los puritanos de New England, Lord Baltimore y William Penn, iniciaron las colonias en Norte América con un auténtico estilo democrático en cuanto a su gobierno local. Estados Unidos se gestó como país democrático y ha continuado siéndolo hasta el presente. Sus gobernantes han sido siempre libremente elegidos por el pueblo. Es el país económicamente más poderoso en el mundo, con grandes recursos dedicados al progreso de la ciencia, incluyendo la Medicina y que proporciona a muchos, pero no a todos, la mejor Medicina de que se dispone hoy en el mundo. Desafortunadamente existen aún grupos raciales y económicos a quienes los recursos de esta buena medicina no llegan o llegan en forma limitada, con la consecuencia, de que el país está por debajo de otros 19, menos ricos, en cuanto a las estadísticas vitales de mortalidad materna, infantil y de longevidad. Siendo estos índices la más elocuente expresión de lo que por la salud de una comunidad hace

determinado país, resulta absurdo a todas luces que la nación más rica del mundo y la que posee la mejor Medicina, no ofrezca también la mejor y más universal atención médica. Y lo que resulta aún más incongruente, por decir lo menos, que su principal asociación médica, la AMA, sea la mayor opositora a la creación de un sistema de cobertura total controlado por el Estado, máxime si se tiene en cuenta que hasta el presente la iniciativa privada no ha logrado satisfacer las necesidades básicas de salud de toda la población estadounidense. No es lógico que la administración de salud, como lo pretende esa entidad, sea controlada primordialmente por entidades particulares cuya finalidad principal es en último término el lucro. A fines del año pasado, el Doctor Max H. Parrott, Presidente de la AMA, decía ante el senado de los Estados Unidos: "Debemos llamar la atención acerca del peligro que entraña la creación de un sistema nacional de seguro médico, que sea controlado por el Estado. De caer en tal sistema disminuiría la calidad y disponibilidad de la atención médica", "considerar estas alternativas amenaza el sistema existente de atención médica y alta calidad del servicio que estamos brindando".

El American College of Physicians, tiene en cambio un enfoque más justo socialmente, cuando dice: "El A.C.P. reconoce el derecho de todo ciudadano a una atención médica esencial y cree que actos legislativos efectivos deben orientar ciertos principios básicos. Un programa de seguro de salud, debe garantizar la accesibilidad a la atención médica, sin disminuir la calidad, sin alterar la relación médico - paciente y sin inhibir iniciativas e innovaciones o hacer uso exagerado de los recursos nacionales".

Los sistemas de seguros voluntarios, existentes hoy en los Estados Unidos reconocen los gastos ocasionados por una estadía en el hospital, pero no los de atención médica ambulatoria, lo cual ha llevado a exagerar la demanda de hospitalización por parte de los pacientes, quienes con la complicidad del médico procuran que se les hagan, dentro de un hospital, procedimientos de diagnóstico o tratamientos que podrían efectuarse ambulatoriamente. Por otra parte, la garantía de una remuneración adecuada por todo

procedimiento quirúrgico y la falta de controles, ha llevado a un abuso del sistema por parte de los médicos. Por cada 10.000 habitantes, se practican en Estados Unidos el doble de amigdalectomías y apendicectomías, en comparación con Inglaterra, no obstante, no existir en el primero la cobertura total de la población desde el punto de vista asistencial, lo cual haría suponer mayor demanda por este tipo de intervenciones en el Reino Unido.

A fines del año pasado fue presentado a la comisión del Congreso de los Estados Unidos, encargada del estudio de un sistema mejor de salud, un informe según el cual, durante el año inmediatamente anterior, se habían practicado en ese país más de 2 millones de intervenciones quirúrgicas innecesarias, con un costo para el público de más de 4 mil millones de dólares y que causaron 11.900 muertes. Este informe, posiblemente exagerado en muchos aspectos, no deja de ser un reflejo claro de que el exceso de libertad, o mejor el mal empleo de la misma, está ocasionando anomalías en la atención médica de la población.

Por otro lado, la contribución de la medicina norteamericana al progreso del conocimiento científico es extraordinaria. Bastaría con recordar que más de la mitad de los premios Nobel en Medicina otorgados hasta el presente han recaído en investigadores norteamericanos.

El paciente tiene la libertad de escoger a su médico, libertad que se ve frecuentemente entorpecida por barreras económicas. El descontento del ciudadano de ese país con los sistemas de salud es grande y creciente como lo demuestra el auge en las demandas contra médicos por verdaderos o supuestos errores o negligencias. En resumen, los Estados Unidos proporcionan al progreso de la Medicina el mayor aporte en relación con los demás países y brindan la mejor atención a la población, pero, desafortunadamente, no a toda ella e inconcebiblemente no ocupa el primer lugar mundial en estadísticas vitales, es decir en el cuidado médico integral de la comunidad.

Gran Bretaña. En este país el National Health Service, un sistema unitario, garantiza

adecuada y oportuna atención médica a todo ciudadano sin que el sexo, edad, raza o condición socioeconómica constituyan barrera u obstáculo para obtener la mejor medicina disponible dentro del país.

Es cierto que en la actualidad, no todo marcha sobre rieles en el servicio de salud inglés. Problemas económicos están entorpeciendo la adecuada marcha del servicio, pero estas dificultades no son privativas del sector salud y están afectando seriamente todas las actividades del Reino Unido.

El sistema tiene sus defectos, pero a los ojos del médico y del ciudadano inglés, las ventajas priman con creces sobre los defectos. Este país ha logrado admirablemente alcanzar la meta de socializar totalmente su medicina, preservando las libertades esenciales del médico en su ejercicio profesional así como las del ciudadano, que puede escoger libremente a su médico. Un país que inició su vida parlamentaria democrática a mediados de 1.600, no puede hacer a un lado las libertades del individuo. El respeto por ellas ha contribuido a la preservación de una magnífica relación médico-paciente y la bondad del sistema ha preservado la buena imagen del médico. Los seguros de "malpractice" valen en Inglaterra unas pocas libras cuando en los Estados Unidos han alcanzado para algunas especialidades y en algunos estados las astronómicas cifras de tres mil dólares por mes. Las estadísticas vitales, superan a las de los Estados Unidos y su aporte a la investigación médica, si lo medimos con el mismo parámetro de los premios Nobel otorgados a sus científicos médicos, supera ligeramente a los norteamericanos, guardada las proporciones de población total del país (45 premios en Estados Unidos con una población de 220 millones contra 18 en Inglaterra para 52 millones).

La Unión Soviética. Si bien sus estadísticas vitales están por debajo de los Estados Unidos e Inglaterra, el país ha logrado en pocos años una cobertura total de la población, brindando a sus ciudadanos una medicina de aceptable calidad sin que se interponga ninguna barrera de tipo económico. No hay libertad de ejercicio para el médico, ni de escogencia de éste por parte del

paciente. No obstante las manifestaciones de inconformidad son pocas. Claro que en Rusia es peligroso expresar desacuerdo con los problemas del gobierno, porque se corre el peligro de ser catalogado como enemigo de la causa, lo cual equivale a la muerte cívica, o de ser sometido a tratamiento siquiátrico obligatorio. Pero parece que a pesar de estas serias limitaciones a la opinión pública el ciudadano ruso está genuinamente satisfecho con el servicio médico. La falta de libertad para escoger a su médico no tiene tanta importancia para un pueblo que no ha tenido la oportunidad de disentir. Rusia desde sus más remotos orígenes, ha estado manejada por gobiernos de una autoridad suprema no sujeta a discusión por parte de los súbditos. Primero los zares y luego las dictaduras del proletariado, han impuesto desde arriba los sistemas a su juicio, más apropiados para atender a las necesidades básicas del pueblo.

No obstante, en el campo de la investigación, este freno a la libertad y a la libre opinión, interfiere con una producción científica adecuada. Sus médicos investigadores tan solo se han hecho acreedores a cuatro premios Nobel.

China Comunista. Si los adelantos de Rusia en el campo de la atención médica, que no de la investigación, han sido importantes, los de China han sido sorprendentes. Los servicios de salud cubren hoy a esa inmensa masa de población de más de 800 millones de habitantes y las barreras económicas para lograr el cuidado médico han ido desapareciendo. La aceptación del sistema por parte del público parece ser buena. Todo lo que venga de Mao, es bueno a los ojos del público chino, lo por él creado no sólo se tolera, sino que se acepta con júbilo.

Si revisamos el Chinese Medical Journal, encontraremos con inusitada frecuencia que el médico en sus estudios, en el ejercicio de su profesión y en la investigación, encuentra siempre orientadoras enseñanzas en los escritos de su líder supremo; que el paciente que recibe atención del médico descalzo o de un especialista clama con júbilo que todos esos beneficios se originan en su jefe, señor todopoderoso y bienhechor.

Este gran valor espiritual del maoísmo ha logrado la unión de un pueblo numeroso que acepta con gusto los sacrificios y limitaciones y que encuentra en las enseñanzas de su líder la respuesta a todo interrogante, a toda angustia, o todo conflicto. Facilita esto en gran manera, la conservación de la salud mental de un pueblo, labor cada vez más ardua en occidente en donde la perenne revisión de los conceptos de Dios, patria, familia, libertad, derechos, etc. aumenta, mas que calma, la angustia existencial.

No podemos dejar de prestar cuidadosa atención a lo que un país con tan grandes problemas demográficos y de salud pública y con tan limitados recursos financieros está logrando en el campo de la salud. No es necesario profundizar mucho, para llegar a la conclusión de que la adopción de un sistema de salud bien estructurado, que establece claras prelación, es el arma que le ha permitido a este país, lograr tanto en tan poco tiempo rompiendo todos los moldes tradicionales de educación y de atención médica.

En China, como en Rusia, la trayectoria histórica permite hacer totalmente a un lado las libertades individuales e imponer desde arriba, dogmática y férreamente un sistema. En su historia solo un gobernante ha sido electo popularmente, esto ocurrió en 1916 y lo primero que hizo este primer Presidente fue proponer un programa para regresar a la monarquía. Quienes le sucedieron en el poder no reestablecieron la monarquía pero tampoco permiten a sus súbditos disentir de los programas gubernamentales.

Veamos ahora qué ocurre en Colombia. Ciertamente no podemos permanecer conformes con la atención médica que se presta actualmente dentro del Instituto Colombiano de Seguro Social, la cual básicamente favorece sólo a un grupo minoritario y privilegiado de Colombianos. El sistema actual del ICSS es anticuado, antieconómico, perjudicial y socialmente injusto. Veamos por qué.

Es anticuado, porque se basa en esquemas de seguridad social que se ensayaron hace más de 30 años y que se han abandonado en casi todos los países del mundo.

Es antieconómico; desde el punto de vista de salud, porque requiere un enorme tren burocrático para su funcionamiento y porque no sólo no limita, sino que frecuentemente estimula la demanda de servicios médicos por parte de los afiliados. El 50% de los recursos que Colombia dedica a salud se gastan dentro del Seguro Social para atender a menos del 10% de la población.

Es inconveniente para el paciente, porque la falta de libre escogencia de médico, altera su relación con él, impidiendo una buena empatía, indispensable para preservar o recuperar su salud física y mental. El paciente gusta de ver en su médico un profesional genuinamente interesado en su problema médico y no un burócrata que lo atiende dentro de un sistema totalmente deshumanizado en donde él, solo representa una ficha o un número más.

Es perjudicial para el médico, porque lo burocratiza y lo exonera parcialmente de su responsabilidad ante el enfermo. El médico descarga, erróneamente a mi juicio, la responsabilidad del cuidado del paciente en el Estado, como lo demuestran las huelgas médicas. El ICSS no le está brindando al médico incentivos académicos, científicos y económicos adecuados, que le permitan actualizar sus conocimientos médicos. Si lo hace es por "amor a la ciencia" pero no porque derive beneficio directo de ello. Tratar bien, regular o mal a sus pacientes no establece diferencia en su posición académica dentro de la institución, ni modifica su remuneración.

Está claramente establecido que quien por trabajar más y mejor, gana más, trabajará más y mejor. Los ensayos encaminados a demostrar lo contrario han fracasado y han venido siendo modificados paulatinamente, aún en los países comunistas. No se puede manejar bien un sistema, si se desconoce la naturaleza humana, una de cuyas características es el interés económico.

El sistema del ICSS, es socialmente injusto, porque solo cubre a quienes se encuentran en mejores condiciones dentro de la sociedad. El ICSS, como el Sena y como las cajas de Compensación Familiar atienden únicamente a los privilegiados, que dentro de un país pobre como el nuestro, cuentan con empleo fijo y a quienes

cobijan una serie de prestaciones sociales importantes. El campesino, el trabajador independiente, el marginado, el inválido físico o mental, el niño, el anciano, que deberían estar protegidos prioritariamente por el Estado, no pueden aspirar, dentro de las condiciones actuales, a recibir los beneficios de los institutos mencionados. Los objetivos de la Seguridad Social, han sufrido en Colombia monstruosa deformación ante la falta de prioridades. Los marginados solo pueden acudir a los "hospitales de caridad" que ya han dejado de ser caritativos y exigen a todos, dizque para que aprecien el valor del servicio, una cuota "simbólica" imposible de cubrir por quienes salvo su enfermedad y su miseria nada tienen.

Qué se requiere para tener un buen sistema de salud que proteja a todos los ciudadanos de un país? Médicos? Desde luego que si, pero será indispensable disponer de un número ideal de uno por cada mil habitantes? Los Estados Unidos superan esta cifra y no obstante su servicio de salud es inferior al de la Gran Bretaña, que tiene proporcionalmente menos médicos. Rusia, por su parte, tiene más médicos que cualquier otro país del mundo, uno por cada 350 habitantes y no obstante la superan en la calidad de su atención médica, más de 30 países en el mundo. La China con serias limitaciones que trata de superar rápidamente, ha logrado proteger aceptablemente a toda su población.

Luego el número de médicos no es un factor determinante para el establecimiento de un buen sistema.

Será acaso indispensable contar con altos ingresos per capita? Parece que tampoco sea esto indispensable. Inglaterra con mucho menos en este aspecto, logra mucho más que los Estados Unidos que tienen el ingreso per capita más alto del mundo exceptuando obviamente algunos de los países árabes de menor tamaño y poca población. Nuevamente, la China con un ingreso a nivel de país subdesarrollado ha logrado una aceptable cobertura en la atención de su población.

Se requiere acaso un alto porcentaje del ingreso nacional bruto? En teoría, mientras más recursos se dediquen a salud, mejores serán los

resultados, pero en la práctica resulta que no es esto siempre cierto. Estados Unidos dedicaron el año pasado 118.5 billones de dólares a salud, o sea el 8.3% del ingreso nacional bruto, en tanto que Inglaterra, con un ingreso proporcionalmente mucho menor, dedica solo el 4%.

Así podríamos revisar otros factores como extensión geográfica, tamaño de la población a atender, tipo de médico que forman las Facultades de Medicina, sistemas políticos o de gobierno, etc. y con seguridad que encontraríamos casos demostrativos de que ninguno de esos factores es limitante o requisito absoluto para implantar una buena protección médica.

Entonces, que es lo verdaderamente indispensable? Por simple, la respuesta no deja de tener gran solidez: un servicio de salud bien estructurado. Es precisamente la carencia de este último, la causa principal de las grandes deficiencias de la atención médica en Colombia. Entonces si no estamos satisfechos con los servicios que se prestan al pueblo colombiano y sí del análisis que hemos hecho podemos deducir que lo único verdaderamente indispensable para lograr mejorar la situación es el establecimiento de el Servicio Unico de Salud, porqué no pasar del dicho al hecho e iniciar ya, de una vez, con prisa y sin pausa, el estudio de las bases generales que a nuestro juicio debe tener el deseado Servicio de Salud? Promovamos su estudio en nuestras sociedades científicas, en nuestros hospitales y en nuestras universidades. Además de estar moralmente obligados a presionar las soluciones, no podemos ni debemos permanecer conformes ante los sistemas que se emplean en Colombia, a la espera de que un gobierno con buen sentido social y con menos enredos burocráticos imponga un sistema coherente. Tomemos la iniciativa para que nos convirtamos en aliados de un pueblo más consciente cada día de sus derechos y que reclama, más y mejor medicina y a precios equitativos.

Creo que podríamos esbozar algunos principios generales, como base al análisis propuesto.

1. El servicio debe ser universal y garantizar por lo tanto que todo ciudadano, por el solo hecho de haber nacido en Colombia recibirá

adecuada atención médica.

2. Que todos los médicos, si lo desean queden automáticamente vinculados a dicho servicio, sin necesidad de acudir a influencias o intrigas de amistad o de tipo político. Que su remuneración esté en relación con la cantidad y calidad del servicio prestado. Que como médicos tengan la libertad de atender individualmente o en grupo a determinado número de pacientes ubicándose donde lo deseen. Que se establezcan primas especiales que estimulen el ejercicio en las zonas marginadas y actualmente desprotegidas. Que se les permita atender en su propio consultorio o en centros de salud, construidos y administrados por médicos.

3. Que se estimule la formación de personal paramédico y que el cuerpo médico acepte delegar en ellos muchas de las funciones que hoy ejerce. El parto normal, la consulta del niño sano, muchas de las anestias y parte de la consulta de trastornos menores, son funciones que pueden desempeñar adecuadamente enfermeras con entrenamiento especial y adecuada supervisión.

4. Que el paciente conserve la facultad de elegir y cambiar de médico.

5. Que se establezcan sistemas y controles que frenen la consulta innecesaria.

6. Que los sistemas de financiación no interpongan barreras, que impidan el acceso a la atención médica necesaria, pero buscando un equilibrio para no exonerar al paciente de toda responsabilidad económica con su médico o con el hospital. Únicamente el indigente debe estar exonerado de esta responsabilidad.

7. Que se establezcan estímulos para el desarrollo de sistemas económicos y eficientes que impidan el encarecimiento de los servicios.

Establecido un sistema, es indispensable amarrar a él los programas docentes para formación de médicos y de personal auxiliar, a fin de lograr en el menor plazo posible llenar la brecha en la disponibilidad del recurso humano.

Nuevos enfoques asistenciales impondrán nuevos programas. Habrá que pensar muy seriamente en que gran parte de la enseñanza clínica se realice fuera del hospital universitario, en el

hospital regional, en el local y aún en los centros de salud urbanos y rurales.

Con adecuada motivación y supervisión, todo el personal asistencial podrá colaborar en la docencia.

Indudablemente es difícil establecer un servicio unitario, como el que acabamos de esbozar, pero no es imposible. Se facilitaría grandemente con el otorgamiento paulatino de servicios, a medida que los recursos, la formación del perso-

nal y la organización del servicio lo permitan, pero siempre con miras a lograr una atención integral.

No nos equivoquemos, el establecimiento de un servicio o sistema de salud de cobertura total y bajo el control del Estado, vendrá irremediablemente, no cometamos el error y la injusticia de obstaculizarlo, por el contrario procuremos que sea estructurado en forma adecuada. Coloquémonos a la altura de la época y de las necesidades del pueblo colombiano.

El talio es un metal que se encuentra ampliamente distribuido en pequeñas cantidades en la corteza terrestre. A pesar de sus reconocidos efectos tóxicos, fue utilizado en medicina con fines terapéuticos a final del siglo XIX y principio del siglo XX. Desde 1920 se reconoció su utilidad como rodenticida y plaguicida, pero debido a los casos de intoxicación accidental y a su uso con fines suicidas e incluso homicidas, fue retirado del mercado. Su uso actual se encuentra muy restringido, limitado al ámbito industrial, en sectores muy específicos. A pesar de que la intoxicación por talio es rara

hoy en día, constituye un capítulo en los manuales de toxicología. Este informe, publicado en 1976 por tres residentes de segundo año de medicina interna de la Universidad Nacional de Colombia, incluye 45 casos de intoxicación por talio, y describe las causas y las vías de la intoxicación, las manifestaciones clínicas (incluidas sus diferentes fases), los hallazgos paraclínicos, algunas descripciones anatomopatológicas y el tratamiento. Es un artículo aún vigente para quien quiera tener una visión panorámica acerca de esta entidad.

INTOXICACION POR TALIO

ESTUDIO DE 45 CASOS

L. S. RAMIREZ, M. RIVERA, A. IGLESIAS

INTRODUCCION

El Talio fué descubierto por el inglés Sir William Crooks en 1861 (1). Lamy (2) comprobó su toxicidad en gatos y gallinas que murieron posteriormente a su ingestión. A finales del siglo XIX se utilizó en el tratamiento de la sífilis, la gota, la gonorrea, las disenterias y para controlar la diaforesis de la tuberculosis; su uso clínico se suspendió debido a los efectos colaterales e intoxicaciones que se observaron desde el comienzo (3); El primer informe de intoxicación humana por Talio fué hecho en 1874 por Grandeau (4).

Bushke en 1922 (5), reintrodujo su uso en dermatología aduciendo que una dosis de 8 mgs por kg de peso tendría efectos depilatorios sin otras consecuencias nocivas. A pesar de los numerosos intentos de descubrir una dosis mínima efectiva aparecen de nuevo en la literatura, por los años 1920 y siguientes, informes sobre enve-

namiento humano por Talio consecutivo a la utilización en dermatología (6).

En 1932 Munch (7) informó la primera intoxicación colectiva por Talio en los EE. UU. en 31 Mejicanos que ingirieron tortillas contaminadas. En 1934 el mismo autor (8) revisó la literatura y encontró 778 casos de envenenamiento por Talio con 46 muertes. De estos, 692 lo habían empleado como agente depilatorio.

El sulfato de talio se utilizó por primera vez como rodenticida en Alemania en 1920 y en 1926 se introdujo en los EE. UU. como insecticida y rodenticida (9). En relación a estos usos son frecuentes los informes de intoxicación por ingestión accidental, con fines suicidas e incluso homicidas de preparados de Talio (10 - 13).

En Colombia los informes de intoxicación humana por Talio son escasos a pesar de que esta es una causa frecuente de consulta en los servicios de urgencias de los hospitales. Destacamos los trabajos de Potes y Del Real en 1966 sobre 150 casos del Hospital San Juan de Dios de Bogotá (14), en 1974 Hernández informa 21 casos del I.C.S.S. en Medellín (15), Moreno y Vásquez informan 7 casos en el Hospital San José de Bogotá en el mismo año (16).

En vista de la falta de criterios uniformes para el diagnóstico y el tratamiento de los pacien-

Trabajo realizado en el Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. U. N. de Colombia y Centro Hospitalario San Juan de Dios de Bogotá.

Drs.: Luz Stella Ramírez M., Manuel Rivera C. y Antonio Iglesias G.; Residentes II de Medicina.

Solicitud de separatas a la Dra. Ramírez.

tes hospitalizados con intoxicación por Talio, se realizó el presente trabajo consistente en el estudio retrospectivo de los casos admitidos al Hospital San Juan de Dios de Bogotá entre Enero de 1968 y Mayo de 1973 y prospectivo de los pacientes hospitalizados entre Mayo de 1973 y Diciembre de 1975 con un análisis del cuadro clínico, de la evolución y del tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 45 casos que se dividieron en dos grupos:

Grupo A— Corresponde a los pacientes admitidos al Hospital San Juan de Dios de Bogotá desde Enero de 1968 hasta Mayo de 1973 con el diagnóstico de intoxicación por Talio.

Grupo B— Se incluyeron los pacientes admitidos a partir de Mayo de 1973 hasta Diciembre de 1975 siguiendo un protocolo que se detalla a continuación y evaluando los resultados terapéuticos con la utilización del Yoduro de Sodio e Hiposulfito de Sodio. Estos casos no representan a todos los intoxicados por Talio que consultaron al Hospital en este lapso, pues la mayoría reciben tratamiento y no se hospitalizan. El número de estos casos no pudo establecerse.

El protocolo incluye:

- A.— Nombre comercial del tóxico.
- B.— Cantidad ingerida.
- C.— Datos clínicos y de laboratorio
- D.— Evolución final de los casos

Se clasificó el estado clínico de los pacientes en cinco períodos siguiendo los criterios de Potes (14) modificados por nosotros en la siguiente forma:

- 1.— Período inicial. El que va desde la ingestión del tóxico hasta 2 horas después, en el cual hay predominio de la sintomatología gastrointestinal: vómito y dolor epigástrico.
- 2.— Período crítico. Corresponde a las 12 a 24 horas siguientes, tiempo en el cual puede ocurrir la muerte y en el que predominan las siguientes manifestaciones:

- 2.1—Cardiovasculares: shock por colapso vasomotor.
- 2.2—Neurológicas: agitación, delirio, estupor y coma.
- 2.3—Gastroenteritis hemorrágica.

3.— Período intermedio. Se extiende a la primera semana, en él se observan las siguientes manifestaciones:

- 3.1—Neurológicas: hiperalgesia de miembros inferiores de iniciación y predominio distal, insomnio, cambios mentales y ptosis palpebral en algunos casos.
- 3.2—Cardiovasculares: taquicardia, dolor retroesternal.
- 3.3—Gastrointestinales: dolor abdominal, constipación refractaria a laxantes.
- 3.4—Dermatológicas: erupción eritemato-pápulo-vesicular y lesiones descamativas en piel (cara y tórax principalmente).

4.— Período Tardío. Va desde el final de la primera semana hasta el comienzo de la segunda, con predominio de las manifestaciones:

- 4.1—Neurológicas: aumento de hiperestesias, parestias especialmente de miembros inferiores y de predominio distal. Inicialmente hiperreflexia, luego hiporreflexia y en algunos casos arreflexia, atrofas musculares, movimientos coreiformes, compromiso de pares craneanos: oculomotores, facial, vestibular o neuritis óptica. Pueden aparecer estados confusionales, psicosis orgánica y parálisis pseudobulbar eventualmente fatal. Alteración en el sistema nervioso autónomo: taquicardia e hipertensión arterial sistólica.

- 4.2—Piel y faneras: alopecia progresiva y universal, líneas ungueales (Meé) y anhidrosis.

5.— Período de recuperación y de las secuelas de la polineuropatía. Estas secuelas se clasificaron en leves, moderadas y severas.

Los trastornos psiquiátricos no se contemplaron en los objetivos de este estudio.

INTOXICACION POR TALIO

81

Tabla 1 - *Distribución por edad y sexo.*

Edad	Masculino No. de casos	Femenino No. de casos	Total
10 - 20	4	19	23
21 - 30	2	8	10
31 - 40	4	4	8
41 - 55	2	2	4
TOTAL	12	33	45

Laboratorio.— A todos los pacientes se les practicó uroanálisis, cuadro hemático, ionograma determinación de transaminasas glutámica oxalacética y glutámica pirúvica y radiografía de tórax. A los pacientes del Grupo B se les practicaron determinaciones de Talio en Sangre, orina, uñas y pelos por la técnica de Espectrofotometría de Absorción Atómica en el Laboratorio de Toxicología del Instituto Nacional de Salud.

Tratamiento.— Los pacientes del Grupo A en su mayoría recibieron cloruro de potasio, gluconato de calcio, vitaminas del complejo B, y analgésicos. En los pacientes del Grupo B, de acuerdo a Gleason y colaboradores (17), se decidió unificar el tratamiento con la administración de cloruro de potasio 15 mEq. 3 veces al día; 1.5 gm de yoduro de sodio (3 cucharadas) al día; hiposulfito de sodio al 10% 1 ampolla intravenosa cada 8 horas, analgésicos, sedantes y enemas evacuadores.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 45 casos, 23 de los cuales pertenecieron al Grupo A y 22 al Grupo B. Todos los pacientes del Grupo B fueron estudiados personalmente por los autores.

Edad y Sexo.— Como se observa en la tabla 1, las edades oscilaron entre los 10 y 55 años con predominio entre los 10 y 20 años; 33 pacientes pertenecieron al sexo femenino y 12 al masculino. La mayoría procedía de Bogotá y la incidencia anual fué de 1 a 14 casos con un promedio de 5 casos por año.

Causa de la intoxicación.— Se investigó la causa de la exposición al tóxico pudiéndose esta-

Tabla 2 - *Causa de la intoxicación por Talio*

CAUSA	No. de casos
Intento suicidio	36
Intento homicidio	4
Accidental	2
Desconocido	3
TOTAL:	45

blecer que la mayoría de los pacientes (36 casos) lo ingirieron con fines suicidas, con una mayor incidencia de mujeres jóvenes con depresión neurótica. Hubo dos exposiciones accidentales, una de ellas por contacto profesional con el tóxico y la otra por contacto cutáneo con ropas contaminadas por fumigación. (Tabla 2).

Preparados Comerciales.— La Tabla 3 muestra el nombre comercial del tóxico utilizado por los pacientes, adquiriendo libremente y a bajo costo en establecimiento comerciales de la ciudad.

Forma de intoxicación.— La forma común de intoxicación fué la ingestión, observada en 41 casos; es importante anotar que en 2 pacientes hubo exposición cutánea, como se muestra en la Tabla 4. La cantidad ingerida osciló entre 30 y 180 ml en los preparados líquidos y

Tabla 3. — *Preparado utilizado*

NOMBRE COMERCIAL	Concentración	No. de casos
— Zelio	2%b	2
— Instantaneo	2%b	11
— Mata siete	2%b	9
— Exterminio *	1.5%b	6
— Mezclas **		5
— Desconocido		12
TOTAL:		45

EXTERMINIO: El preparado utilizado antes de 1.974 contenía sulfato de Talio, actualmente contiene cianuro de sodio y fluoroacetato de sodio.
Mezclas de matasiete, exterminio e instantáneo.

Tabla 4 - *Forma de Intoxicación*

via	No. de casos
Oral	41
Cutánea	2
Desconocida	2
TOTAL:	45

80 gm en la forma granular. No se observó una correlación entre la cantidad ingerida y la intensidad de las manifestaciones clínicas.

Clasificación del estado clínico al ingreso.—

La mayoría de los pacientes (32 casos), se hospitalizaron cuando apareció la sintomatología correspondiente a los períodos intermedio y tardío de la intoxicación. 11 pacientes ingresaron en los períodos inicial y crítico y solamente 2 en la fase crónica de la intoxicación (Tabla 5).

Determinación de la concentración de Talio.

Tomamos como parámetro más representativo la concentración de Talio en orina ya que fué el dato que se determinó en mayor número de pacientes a partir de mayo de 1973. De acuerdo con lo anterior se dividieron los pacientes del Grupo B en 3 subgrupos como se esquematiza en la Tabla 6.

En el subgrupo I la cantidad varió entre 30 y 180 ml y el tiempo transcurrido entre la ingestión y la hospitalización fué en promedio de 2 semanas, en este mismo subgrupo hubo 2 casos de intoxicación crónica que ingresaron 9 meses y 1 año después de la iniciación de la sintomatología. En el subgrupo II la cantidad varió entre

Tabla 5 - *Estado Clínico al Ingreso*

PERIODOS	Masculino No. casos	Femenino No. casos	Total No. casos
Inicial	2	7	9
Crítico	0	2	2
Intermedio	5	14	19
Tardío	5	8	13
Recuperación	0	2	2
Total Casos:	12	33	45

Tabla 6 - *Concentración de Talio en orina al ingreso. En 18 casos del grupo B.*

Grupo	Concentración de Talio	No. casos
I	Menor de 5 mg./L	14
II	5 - 10 mg./L	3
III	10 - 15 mg./L	1
TOTAL:		18

30 y 120 ml y el tiempo transcurrido fué similar al del subgrupo I. El paciente del subgrupo III fué 1 caso de exposición crónica.

Laboratorio.—

El estudio hematológico reveló anemia discreta en la mayoría de los pacientes y eosinofilia en 8 casos. Se observó albuminuria en 12 pacientes. Las plaquetas fueron normales en todos los pacientes investigados. En cuanto a química sanguínea los ionogramas se encontraron normales en todos los casos. Se encontraron elevaciones discretas de las transaminasas y de la creatinfosfoquinasa en 5 casos durante el período tardío. En 4 pacientes investigados el uroporfobilinógeno estuvo aumentado y el profobilinógeno fué negativo.

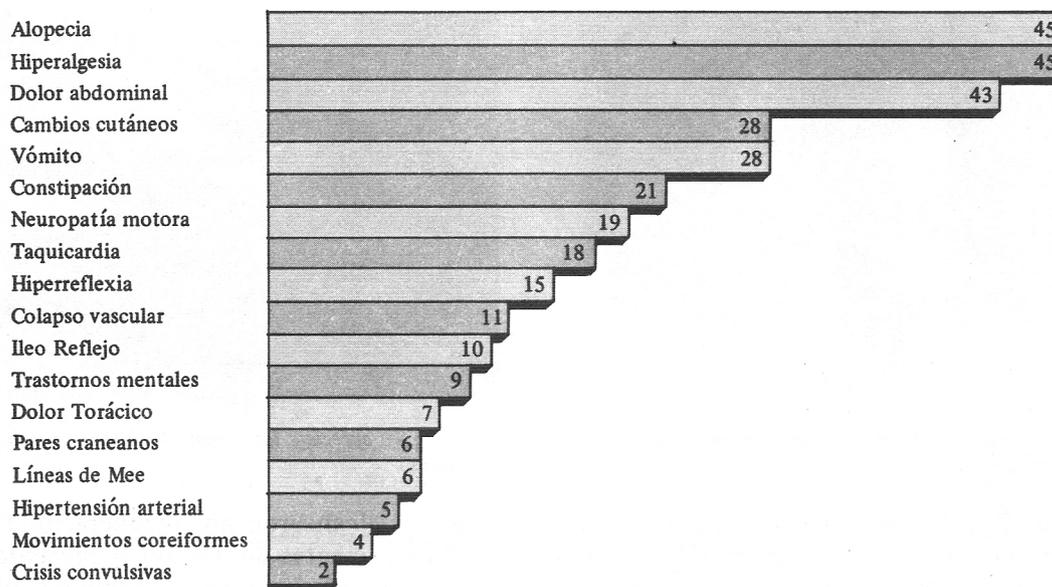
En 12 casos investigados el LCR mostró aumentó de proteínas. El ECG evidenció trastornos de repolarización con alteraciones de la onda T y del segmento ST en 8 casos, los cuales se normalizaron con la mejoría clínica de los pacientes.

Síntomas y Signos.—

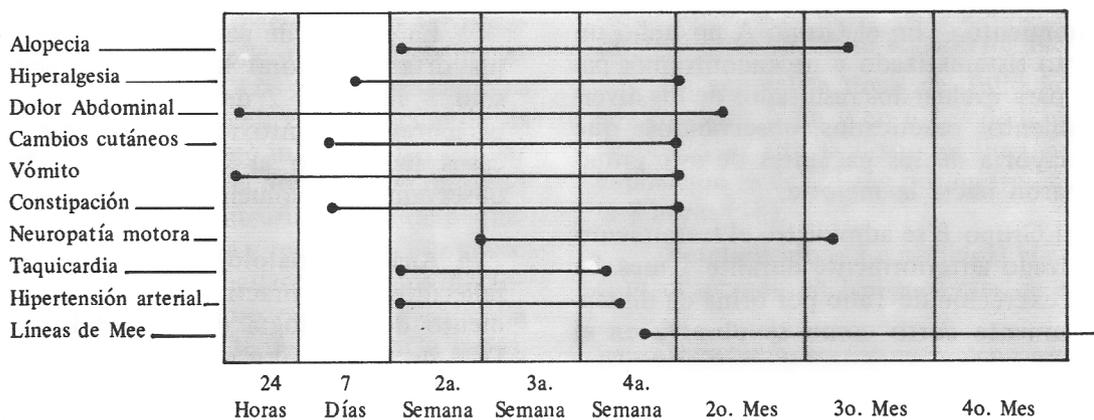
Estos datos se esquematizan en la Gráfica 1 en donde observamos que los signos gastrointestinales, neurológicos, la alopecia y los cambios cutáneos son los característicos de la intoxicación.

Tiempo de aparición y duración de la sintomatología.—

Los síntomas iniciales fueron dolor abdominal y vómito, observándose su aparición en el primer día de la intoxicación. Al final de la primera semana se observó la iniciación de la mayoría de los síntomas característicos de la intoxicación, incluyendo alopecia, dolores neurálgicos, disestesias, cambios cutáneos y constipación, siendo la segunda semana la que correspon-



Gráfica 1 -Signos y Síntomas



Gráfica 2 -Tiempo de aparición y duración de la Sintomatología

dió al cuadro ya establecido de la intoxicación con acentuación de la hiperalgnesia, alopecia universal y la aparición, en algunos casos, de trastornos motores especialmente paresias de miembros inferiores y alteraciones del sistema nervioso autónomo como taquicardia e hipertensión arterial sistólica. En las siguientes semanas (tercera y cuarta), la neuropatía se manifestó por anestesia, atrofas musculares, trastornos mentales, compromiso de pares craneanos y movimientos coreiformes en algunos casos. (Gráficas 1 y 2). Todas estas manifestaciones se acentuaron durante la

tercera semana en la cual llegaron al máximo de severidad, presentando luego una lenta recuperación que se inició en la cuarta semana después de la ingestión del tóxico. Las líneas ungueales de Mee aparecieron después de la cuarta semana, una vez establecida la neuropatía. (Figura 1).

Diagnóstico Diferencial.— En 22 de los 45 casos no se hizo diagnóstico inicial de intoxicación por Talio. En ellos se plantearon los diagnósticos que se detallan en la Tabla 7.

Embarazo e Intoxicación.— Es interesante



Figura 1 - Se observan las líneas ungueales de Mee a la décima semana de ingestión del tóxico.



Figura 2 - Se aprecian las líneas de Mee y la atrofia de los interoseos.

el hecho que 3 de nuestras pacientes entre 15 y 25 años se encontraban en el primer trimestre de embarazo cuando ingirieron el tóxico. En todas estas pacientes la evolución del embarazo fué normal con partos a término y los 3 neonatos que se examinaron fueron normales,

Tratamiento.— En el Grupo A no hubo un tratamiento sistematizado y no encontramos parámetros para evaluar los resultados de los diversos tratamientos practicados, observándose que la gran mayoría de los pacientes de este grupo evolucionaron hacia la mejoría,

En el Grupo B se administró el tratamiento esquematizado anteriormente durante 1 mes. Se apreció la excreción de Talio por orina en un lapso relativamente corto como se observa en el Gráfico 3 donde se esquematizan las concentraciones iniciales de Talio en orina y después de un tiempo promedio de 12 días de tratamiento, La excreción por la orina fué más apreciable a mayor concentración inicial de Talio. En la mayoría de los pacientes de este grupo los niveles de Talio eran negativos al mes de tratamiento. Observamos 1 caso en donde se encontraron trazas de Talio 9 meses después de la ingestión, este paciente no había recibido tratamiento previo,

Evolución final.— Encontramos una correlación entre la concentración de Talio en la orina y el cuadro clínico en 18 pacientes pertenecientes al Grupo B, mencionados en la Tabla 6. En el Grupo I la sintomatología fué moderada y los

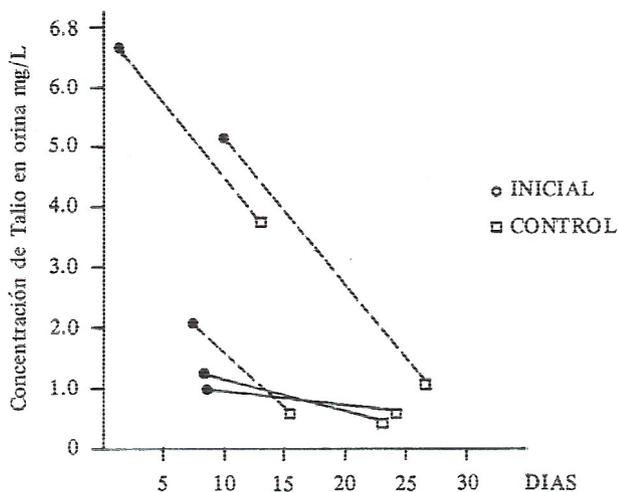
pacientes alcanzaron una recuperación sin secuelas. Los pacientes del Grupo II presentaron síntomas severos y recuperación con secuelas. Solamente hubo 1 paciente en el Grupo III quién falleció súbitamente después de haber presentado una crisis hipertensiva.

En el total de pacientes observamos que la mayoría evolucionó hacia la recuperación con solo 3 muertes, 2 de las cuales ocurrieron en pacientes con intoxicación crónica, 1 de los casos perteneció al Grupo B. En la Tabla 8 observamos la evolución final de todos los casos.

Anatomía patológica.— A 2 de los pacientes fallecidos se les practicó autopsia en el Departamento de Patología del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, En el primer caso fallecido al comienzo del período tardío (12° día), no se encontraron cambios en el neuroeje, ni en las

Tabla 7 - *Diagnóstico Diferencial*

DIAGNOSTICO	No. Casos	DIAGNOSTICO	No. Casos
Lupus Eritematoso Sistémico	6	Hipertensión Arterial	1
Porfiria	3	Apendicitis	1
Lesión Expansiva Endocraneana	3	Encefalitis	1
Diabetes Mellitus	2	Lues	1
Hipertensión Endocraneana	1	Síndrome de Compresión Medular	1
Enfermedad de Hansen	1	Intoxicación por Arsénico	1



Gráfica 3 - Resultados del tratamiento en 5 casos del grupo B.

otras estructuras estudiadas. En este caso fué importante el estudio toxicológico postmortem, el cual fué positivo para Talio.

El segundo fué un paciente con intoxicación crónica fallecido 1 año después de la iniciación de la sintomatología. Los principales cambios observados fueron en la piel: vacuolización de las células basales con mínimo infiltrado pericapilar y perivenular de células redondas, En el músculo esquelético se encontró atrofia aislada de pequeños grupos de miofibrillas y reemplazo por grasa. En la corteza cerebral se hallaron cambios morfológicos semejantes a los observados en la isquemia crónica, en la segunda, tercera y cuarta capas, consistentes en neuronas reducidas de tamaño con relación núcleo/citoplasma anormal y en una proporción del 8 al 10%, La médula espinal fué normal. En las raíces y nervios periféricos se encontró una radiculoneuropatía desmielinizante con muy leve sudanofilia y con escasas células redondas dispersas en pequeños grupos.

DISCUSION

El Talio se encuentra en forma de sales monovalentes como acetato y sulfato que se extraen en la fabricación del Cadmio y se emplean como ingredientes activos en pesticidas y rodenticidas El aspecto físico es parecido a la sal de cocina (18). En Colombia se usa básicamente como rodenticida sin que exista control en la calidad y

Tabla S - Evolución Final

Evolución	Masculino No. casos	Femenino No. casos	Total
Recuperación sin secuela	8	16	24
Con secuelas neurológicas	2	12	14
- Leves	1	6	
- Moderadas	0	4	
- Severas	1	2	
Desconocida	1	3	4
Muerte	1	2	3
TOTAL:	12	33	45

concentración de estos productos, la cual varía del 1.5 al 2% en soluciones acuosas (Exterminio, Matasiete, Instantáneo), otro preparado, el Zelio, se presenta en forma de granos de color lila semejantes a los de trigo en frascos de 80 gm o en bolsas de 25 gm (Figura 3). Es importante la presentación del Zelio ya que se puede hacer el diagnóstico al obtener estos granos del aspirado gástrico como sucedió en uno de nuestros casos.

En general la dosis de Talio letal para un adulto es de 1 gm y en niños de 8 mg por kg de peso. En el aire la dosis máxima permitida de exposición es de 0.1 mg por metro cúbico durante 8 horas (18).

Metabolismo.— La principal vía de intoxicación observada en los pacientes de este estudio

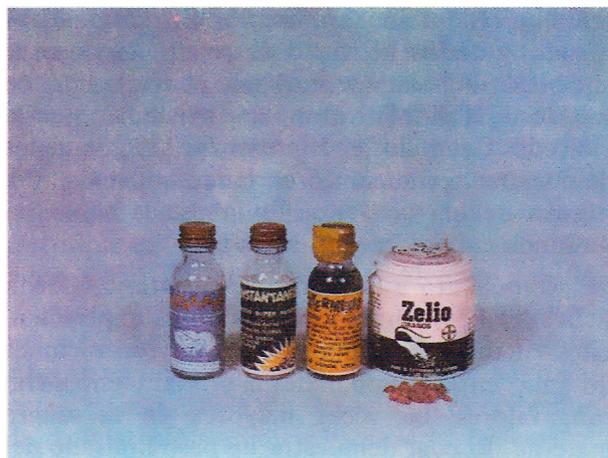


Figura 3 - Presentaciones comerciales de los preparados de Talio Los tres frascos a la izquierda corresponden a la forma líquida, el de la derecha a la forma granular.

fué la oral, ingestión realizada con fines suicidas en más del 90% de los casos, lo cual está de acuerdo con las observaciones de la mayoría de los autores. La intoxicación por exposición tópica y por inhalación es muy rara en la actualidad pero pudo observarse en 2 casos de nuestra revisión.

Debido a su solubilidad en el agua el Talio se absorbe con gran facilidad y al llegar al estómago reacciona con el ácido clorhídrico formando cloruros de Talio poco solubles; éstas sales producen espasmo pilórico el cual disminuye la efectividad de preparados administrados por vía oral para el tratamiento inicial tales como el carbón activado. Este hecho destaca la importancia del lavado gástrico inicial. Algunos autores recomiendan la administración del carbón activado y otras sustancias directamente en el duodeno (19, 20).

La distribución en el organismo es rápida obteniéndose concentraciones altas de Talio en la sangre a las 2 horas de su ingestión. En los tejidos el tóxico se deposita en forma de cloruro de Talio que es poco soluble, razón por la cual su eliminación es muy lenta principalmente a través de los riñones y del tracto gastrointestinal (21).

Thyreson y Barklay (21, 22), utilizando Talio radioactivo demostraron que su distribución tiene el siguiente orden de preferencias: tejido renal, mucosa intestinal, tiroides, testículo, páncreas, piel, hueso y músculo. En la grasa, el hígado y todos los tipos de tejido nervioso se encontró uniformemente bajo, el contenido de sulfato de Talio. Por otra parte existe la observación de Grunfeld e Hinostroza (23), quienes demuestran un aumento en la radioopacidad del hígado debida al Talio. En nuestros casos no pudimos encontrar este signo.

En cuanto a la difusión placentaria Gibson y Becker (24), practicaron estudios experimentales en ratas determinando las concentraciones de Talio en la sangre materna y fetal y encontraron, valores 16 veces mayores en la sangre materna, lo cual demuestra un paso limitado del Talio por la placenta que explica el bajo grado de teratogenicidad de esta sustancia en los mamíferos. En pollos la administración de Talio en la

membrana corioalantoidea produce acondroplasia y muerte del embrión (25).

Moeschlin (26), informa un caso de intoxicación en una paciente durante el último trimestre de embarazo con un recién nacido que presentó manifestaciones del período tardío de intoxicación, con alopecia y líneas de Mee, las determinaciones de Talio fueron positivas en sangre, placenta, líquido amniótico y leche.

En los casos que observamos de pacientes embarazadas, los recién nacidos fueron normales, es de anotar que estas pacientes habían ingerido el Talio durante los 3 primeros meses del embarazo y las determinaciones del tóxico en la orina fueron negativas en el momento del parto.

Mecanismo de Acción.— El Talio tiene cualidades clínicas parecidas a las del potasio (27). Los cloruros de Talio y de potasio forman cristales mixtos y en algunos minerales el Talio reemplaza al potasio (28). Experimentalmente aislando el corazón de rana se ha observado que al reemplazar en el líquido de perfusión el potasio por el Talio hay buena contractilidad del miocardio (29). En el cerebro bovino se ha descrito que una ATP-asa actividad por sodio y potasio lo puede ser también por Talio (30).

Dunham y Glynn en 1961 y Charnoch en 1963 (31, 32), encontraron que la adenosin-trifosfatasa sodio-potasio es un componente esencial del transporte activo del potasio y postulan que el Talio inhibe esta enzima y altera la traslocación del potasio a nivel de la membrana celular.

Hay evidencia de que los iones monovalentes de Talio son activamente transportados a nivel de las membranas celulares y es posible que los axones expuestos acumulen altos niveles de Talio por transferencia iónica a través de los nódulos de Ranvier (33), éstas altas concentraciones en el axoplasma podrían alterar las mitocondrias por unión con grupos sulfidrílo de la membrana, lo cual subsecuentemente altera la fosforilación oxidativa.

El examen de nervio periférico en ratas intoxicadas y en el hombre (34) revela vacuolas intraaxonales, las cuales corresponden a mitocondrias alteradas como lo demostraron in vitro Spencer y colaboradores en 1973, también se

INTOXICACION POR TALIO

87

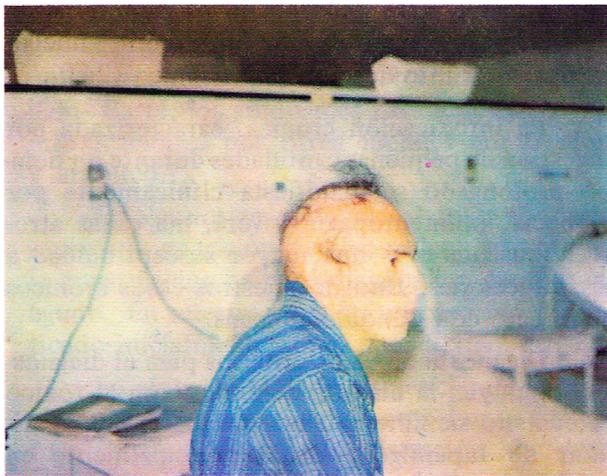


Figura 4 -Alopecia inicial durante la tercera semana de intoxicación. Se puede observar la pérdida de la barba y del extremo externo de la ceja.

han descrito alteraciones mitocondriales en riñón, hígado e intestino (35, 36).

Cuadro Clínico.— Depende de la dosis ingerida, la concentración del tóxico, la vía de administración y la idiosincrasia de cada paciente. Este último punto es interesante ya que algunos de los pacientes estudiados por nosotros presentaron un cuadro clínico severo con pequeñas cantidades ingeridas.

Es de anotar que el número de pacientes hospitalizados en los períodos inicial y crítico fué muy pequeño, ya que pocos pacientes desarrollan el cuadro agudo pues al consultar al servicio de urgencias reciben tratamiento inmediato y se les da salida.

La sintomatología gastrointestinal, característica de los períodos inicial y crítico, el vómito y la gastroenteritis hemorrágica se producen por la acción local del Talio a nivel de las mucosas; han sido informados casos de aclorhidria e hipoclorhidria consecutivos a intoxicación por daño directo del epitelio secretor del estómago. La sintomatología gastrointestinal se apreció solamente en algunos de nuestros casos debido a que la mayoría de los pacientes ingresó después del período crítico de la intoxicación. El informe de Potes (14), presenta una alta incidencia de shock y muertes en el estado crítico (16%), lo cual contrasta con la baja mortalidad observada

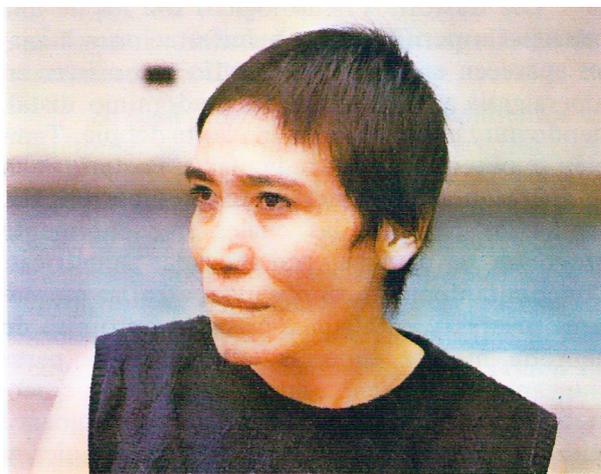


Figura 5 - Paciente en fase de Recuperación (segundo mes). Se observa la aparición de cabello fino de distribución uniforme y la repoblación de las cejas

por nosotros debido al hecho de que el mayor número de casos (32) pacientes, ingresó en los períodos tardíos de la intoxicación.

El dolor abdominal y la constipación fueron más prominentes en el período tardío. Estos cambios se han atribuido a alteración del metabolismo de las porfirinas. En este mismo período aparece la alopecia que es la manifestación más características de la intoxicación por Talio. En muchos casos la sospecha diagnóstica se plantea cuando el paciente comienza a presentar caída del cabello en forma abundante. En nuestra revisión observamos aparición temprana de alopecia en 3 pacientes lo cual guardó relación directa con la presencia de concentraciones altas de Talio en orina. La depilación es completa al mes y compromete además del cabello, la barba, el vello pubiano, axilar y de los miembros, y la extremidad lateral de las cejas y las pestañas. Parece que el Talio actúa directamente sobre las células de los folículos pilosos. Algunos autores (33), mencionan alteraciones del sistema nervioso autónomo, implicadas en la depilación, consistentes en un bloqueo del paso de epitelio cuboidal a estratificado. La caída del cabello es reversible y la recuperación se inicia hacia la sexta semana, al comienzo aparece un cabello fino con distribución uniforme y más tarde recupera sus características normales.(Figuras 4 y 5).

Los trastornos neurológicos son los de una neuropatía periférica, las manifestaciones iniciales aparecen en el período tardío y consisten en hiperalgesia y disestesias de predominio distal, siendo muy importante en la planta del pie. También se observa dolores radiculares. Posteriormente aparacen alteraciones motoras, hiperreflexia, arreflexia, paresias, las cuales frecuentemente progresan a parálisis generalizadas simétricas. Concomitantemente se observan atrofas musculares severas y en algunos casos compromiso de neurona motora superior, alteración de pares craneanos, movimientos anormales del tipo coreoatetosis, temblor, ataxia, neuritis retrobulbar y alteraciones mentales como psicosis orgánica y estados confusionales.

El compromiso del sistema nervioso autónomo hace parte de la polineuropatía por acción del Talio y puede dar trastornos importantes como la taquicardia la cual se aprecia también en el período tardío (tercera semana), acompañada de un aumento de la tensión arterial sistólica y vasoconstricción de los capilares de la piel (26), estos hallazgos se correlacionan con la concentración de Talio en la orina y la sangre y retornan espontáneamente a lo normal cuando disminuyen los niveles de Talio como observamos en 8 pacientes. Se ha demostrado una alteración en el metabolismo de las catecolaminas (37), que podría ser responsable de estos cambios, también se ha postulado una acción directa sobre las fibras miocárdicas, lo cual explicaría los cambios electrocardiográficos de trastorno de repolarización que se observan en algunos casos (26).

La anhidrosis y la descamación de la piel se deben a daños de las glándulas sudoríparas y sebáceas, siendo más marcados en estas últimas. Se pueden presentar eritema y vesículas asociados, especialmente en cara con distribución en el dorso de la nariz semejante a lo descrito en Lupus Eritematoso Sistémico.

El crecimiento de las uñas de las manos y de los pies se detiene en el período inicial de la intoxicación y hacia el período de recuperación comienzan a aparecer bandas claras transversales de aproximadamente 2 milímetros de ancho en media luna en el lecho ungueal, las cuales se desplazan con el crecimiento de la uña hacia el

borde distal. Este hallazgo no es característico de intoxicación por Talio, fué descrito inicialmente en la intoxicación por arsénico (26).

La intoxicación crónica, caracterizada por ingestión de pequeñas cantidades durante un tiempo prolongado se manifiesta clínicamente por alopecia, polineuropatía severa, marcadas atrofas musculares y una mayor susceptibilidad a las infecciones; Uno de nuestros casos crónicos se infectó con *Candida albicans*.

Diagnóstico.— Los criterios para el diagnóstico incluyen la historia de exposición al tóxico la cuál no siempre puede establecerse; la aparición de hiperalgesia distal principalmente en miembros inferiores asociada a dolor abdominal, constipación refractaria a laxantes y principalmente a alopecia son manifestaciones muy sugestivas de intoxicación por Talio. En ausencia de alopecia es muy difícil establecer clínicamente el diagnóstico cuando se ignora la ingestión del tóxico. En los casos de duda la determinación de Talio en sangre, orina, pelo o tejido aclara el diagnóstico, ya que cualquier cantidad de Talio encontrado es anormal.

Diagnóstico Diferencial.— Se destaca el hecho que en 22 de los 45 casos observados por nosotros no se hizo diagnóstico inicial de intoxicación por Talio. Llama la atención que siendo el mayor número de casos mujeres jóvenes que consultaron por eritema facial, alopecia, mialgias e hiperalgesias fué relativamente frecuente el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico. (Tabla 7).

Debido al dolor abdominal, las nauseas, la constipación, y la neuropatía periférica se pensó en Porfiria Intermitente Aguda en 3 casos, sin embargo este diagnóstico se descartó en base a la determinación de porfobilinógeno (38).

Otros diagnósticos planteados al ingreso incluyeron trastornos del sistema nervioso central tales como lesión expansiva endocraneana, hipertensión endocraneana, encefalitis y neuropatía periférica de diversa etiología, diabetes, lues, enfermedad de Hansen y síndrome medular.

Moeschlin incluye el diagnóstico diferencial con la Histeria y la Psicosis orgánica por los cambios mentales que se pueden observar en algunos pacientes (26).

La neuropatía debe diferenciarse de otras polineuropatías tales como el Síndrome de Guillain—Barré, los síndromes paraneoplásicos y las intoxicaciones por otros metales como plomo y arsénico.

En algunos casos debido al dolor abdominal severo, la aparición de ileo-reflejo, el vómito y la constipación se hace diagnóstico de abdomen agudo. En nuestra revisión un caso fué diagnosticado inicialmente como apendicitis.

La alopecia se debe diferenciar de la producida por otras causas tales como Lupus Eritematoso Sistémico, la administración de drogas citostáticas, heparina y de dosis elevadas de vitamina A.

Laboratorio.— Lo específico es la determinación del Talio. En primer lugar el estudio cuantitativo con Espectrofotometría por Absorción Atómica que es el método más exacto y que se usó en nuestros casos. Existe un método cualitativo que se basa en la transformación de iones Tl^+ a Tl^{+++} por la adición de un bromuro y la unión de este Tl^{+++} con rodamina B lo cual da una fluorescencia roja cuando se observa bajo luz ultravioleta con 254 milimicras (39).

Los otros hallazgos de laboratorio como son la eosinofilia, la elevación de transaminasas y el aumento de las proteínas del LCR se consideran inespecíficos.

Tratamiento.— No existe un antídoto ideal para tratar la intoxicación por Talio. Históricamente Lund en 1956 y posteriormente Mullins y More en 1960 y Hammond en 1964, encontraron evidencias de que el movimiento del Talio y del potasio en las células animales está correlacionados. Lund sugirió que la infusión de sulfato de potasio aumentaba la depuración renal del Talio en los conejos y que un aumento en el recambio del potasio en las ratas aumentaba la excreción de Talio (27, 40, 42).

Gehring y Hammond (27), en 1967 estudiaron la interrelación entre el Talio y el potasio en animales demostrando que la rata de desaparición de Talio aumenta a medida que se eleva el nivel de potasio en la dieta, esta desaparición se debe a elevación de la excreción de Talio por la orina. Lo anterior hace que el cloruro de potasio

se haya recomendado para el tratamiento de la intoxicación (43).

Se han ensayado otros tratamientos con diferentes agentes quelantes: Dimercaprol (BAL), Penicilamina, Cloruro de calcio, EDTA y Ditiocarbamato con resultados negativos. Otras sustancias que han sido controvertidas y con las cuales hay poca experiencia clínica son: la difenil tiocarbazona (Ditizone), que es un reactivo utilizado para la investigación de metales pesados, cuya administración aumenta la excreción fecal del Talio pero tiene efectos colaterales como el de ser diabetógeno y bociógeno; el dietiltiocarbamato (Dithiocarb) produce una redistribución del Talio y aumenta su concentración en el cerebro como se ha demostrado experimentalmente y en algunos pacientes (44), esta sustancia simultáneamente aumenta en forma significativa la excreción renal de Talio (45).

Se ha empleado el yoduro de sodio para precipitar yoduros de talio insolubles en los tejidos administrando luego tiosulfato de sodio con el fin de movilizar el talio en cantidades pequeñas para su excreción (26). Nosotros intentamos evaluar esta forma de tratamiento en 22 casos observando un aumento de la excreción urinaria de Talio entre los 10 y 15 días iniciales de tratamiento y la desaparición del Talio en la orina al mes. Estos datos no son significativos si consideramos el reducido número de casos y la falta de grupos de control, sin embargo pueden ser una base para estudios posteriores controlados. El tratamiento propuesto va encaminado a promover la eliminación del tóxico ya que no se observaron diferencias en la evolución clínica de los dos grupos estudiados.

Recientemente se encuentran resultados interesantes con la administración de azul de prusia (hexacianoferrato ferrico de potasio), que es un pigmento inorgánico, el cual por vía oral muestra in vivo mayor afinidad por el Talio que el carbón activado. Esta propiedad se basa en el intercambio de iones de potasio por Talio en la superficie del cristal. Su administración se hace por sonda duodenal para obviar el espasmo pilórico que limitaría su utilización. Se recomienda en los estados iniciales de la intoxicación (20). En casos graves se puede utilizar la hemodialisis

y la diálisis peritoneal con la administración de potasio (27). Lo fundamental en el tratamiento es el manejo inmediato en los períodos inicial y crítico. Cuando observamos los pacientes en los períodos siguientes desarrollan el cuadro clínico completo de la intoxicación, independientemente del tratamiento recibido.

RESUMEN

Entre las consultas de intoxicación por intento de suicidio, que son de común ocurrencia en los servicios de urgencias, es frecuente la de sulfato de Talio, que se puede relacionar con la libre adquisición y el bajo costo de los raticidas utilizados.

Por la falta de uniformidad en los criterios de diagnóstico y tratamiento, consideramos importante informar los resultados del estudio de 45 casos hospitalizados entre 1.968 y 1.973 con este tipo de intoxicación, los cuales fueron divididos en dos grupos: Grupo A (23 casos), del cual se hizo una revisión retrospectiva y Grupo B (22 pacientes), en el cual se analizan los resultados de la administración de hiposulfito de sodio, yoduro de sodio y cloruro de potasio.

Las edades oscilaron entre los 10 y los 50 años predominando el sexo femenino con una relación de 3 a 1. El intento de suicidio fue la causa principal de la intoxicación, observándose solamente dos casos de exposición cutánea accidental.

De acuerdo a la clasificación del cuadro clínico en cinco períodos: Inicial, Crítico, Intermedio, Tardío y de Recuperación, la mayoría de los pacientes se hospitalizó en los períodos Intermedio y Tardío de la intoxicación (segunda y tercera semanas).

Los signos cardinales, observados en todos los pacientes, fueron la alopecia y la polineuropatía severa. Otras manifestaciones consistieron en trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, vómicostipación), cutáneas (anhidrosis, descamación) y cardiovasculares (hipertensión y taquicardia).

En 18 pacientes del grupo B, se hicieron determinaciones iniciales y controles periódicos de la concentración de Talio en orina, encon-

trándose una disminución progresiva de los niveles urinarios del tóxico, con desaparición al mes de tratamiento; en el grupo A, no hubo uniformidad en el esquema de tratamiento.

Cuarenta y dos pacientes evolucionaron hacia la mejoría con recuperación total o parcial sin relación al tipo de tratamiento empleado; la mortalidad total fue de tres casos. Tres pacientes ingirieron el tóxico durante el primer trimestre del embarazo, el cual tuvo un curso normal con partos a término y recién nacidos sanos sin evidencia de intoxicación.

SUMMARY

Intoxications by suicidal attempt are commonly seen in emergency rooms and Thallium sulphate poisoning is a frequent one among them, due to the lack of control and the low cost of rodenticides used with this purpose.

Due to the lack of uniform criteria regarding its diagnosis and treatment we consider important to report the results from 45 patients that presented this type of intoxication from 1.968 to 1.973. Two groups of patients have been studied: Group A (23 cases), of which a retrospective revision was done, and Group B (22 patients), studied prospectively with emphasis on the scheme of treatment with Potassium chloride, Sodium Iodine and Sodium hiposulphite.

The ages ranged between 10 and 50 years, with a female-male ratio of 3 to 1. Suicidal attempt was the main cause of intoxication and only two cases were due to accidental cutaneous exposure.

The clinical picture was classified in 5 periods: Initial, Critical, Intermedial, Late and of Recuperation. Most patients were admitted in the intermedial and late periods of intoxication (2nd and 3rd week).

The hallmark in all cases were alopecia and severe polineuropathy; gastrointestinal (abdominal pain, vomits, constipation), cutaneous (anhidrosis, desquamation), and cardiovascular (tachicardia and hypertension) disturbances were the other manifestations of the intoxication.

In 18 patients of the B Group the findings of the initial determinations and periodical con-

INTOXICACION POR TALIO

91

trols of the concentration of Thallium in the urine were a progressive decreasing in the levels and negative results at the end of the first month of treatment; in the A Group there was no uniformity in the scheme of treatment.

Forty-two patients improved with a complete or partial recuperation without with the type of treatment used; 3 patients died. Three pregnant women took the toxic during the first trimester of pregnancy, which had a normal course with term deliveries and normal newborns without evidence of intoxication.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Ignacio Vergara García, Jefe de la Sección de Neurología por su permanente estímulo y orientación en la realización del trabajo.

Al Dr. Gabriel Toro G., Profesor del Departamento de Patología por la revisión anatomopatológica.

Al Dr. Enrique Guerrero, Jefe del Laboratorio de Toxicología del Instituto Nacional de Salud por su colaboración en las determinaciones de Talio.

Al Centro de Medios Audiovisuales de la U. N. (CEMAV) por la ilustración del trabajo.

A la Señorita Matilde Rincón H., secretaria de la Sección de Neurología por la transcripción mecanográfica.

A todas las personas que en una u otra forma colaboraron en la realización del trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Crooks, W.: On existence of a New Element, probably of Sulphur Group, Chem. News. 3: 193, 1.861. Citado en Reed, D., Crawley, J., Faro, S., Pieper, S. J., and Kurland, L. T.: Thallotoxicosis Acute Manifestations and sequelae. JAMA 183, 7: 516-522, 1963.
- 2.- Lamy, M.: Sur les effets toxiques du Thallium. J. Pharm. Chim. 44: 285-288, 1.863. Citado en Bank, W., Pleasure, D., Susuki, K., Nigro, M., Katz, R.; Thallium Poisoning. Arch. Neurol. 26: 456-464, 1.972.
- 3.- Combemale (Reported by Huchard): Bull Acad Med. 39: 308, 1.898.
- 4.- Grandeau, L.: Experiences sur l'action physiologique des sels de potassium, de sodium et de rubidium injectés dans les veines. J. Anat. Physiol. Norm. Path. 1: 378-385, 1.864. Citado en Bank, W., Pleasure, D., Susuki, K., Nigro, M., Katz, R.: Thallium Poisoning. Arch. Neurol. 26: 456-464, 1.972.
- 5.- Buschke, A., and Peisser, B.: Die Wirkung des Tallium auf das Endokrine System, Klin. Wschr. 1: 995, 1.922. Citado en Reed, D., Crawley, J., Faro, S., Pieper, S. J., and Kurland, L. T.: Thallotoxicosis Acute Manifestations and sequelae. JAMA 183, 7: 516-522, 1.963.
- 6.- Munch, J. C.: The toxicity of Thallium Sulphate J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 17: 1086-1093, 1.928. Citado en Gleason, N. M., Gosselin, R. E., Hodge, H. C. and Smith, R. P.: Clinical Toxicology of Commercial Products 3rd. ed. p 218, Williams and Wilkins, Baltimore, 1.970.
- 7.- Munch, J.: Human Thallotoxicosis, JAMA 102: 1.929, 1.934.
- 8.- Munch, J. C., Ginsburg, H. M., and Nixon, C. E.: The 1.932 thallotoxicosis outbreak in California. JAMA. 100: 1315-1319, 1.933.
- 9.- Popenoe, C.: New Use for Thallium Compounds, Amer. J. Pharm. 98: 693, 1.926. Citado en Reed, D., Crawley, J., Faro, S., Pieper, S. J., and Kurland, L.T.: Thallotoxicosis Acute Manifestations and sequelae. JAMA 183, 7: 516-522, 1.963.
- 10.- Matheus, J., Anzarut, A.: Thallium Poisoning. Canad. Med. Assoc. J. 99: 72-75, 1.968.
- 11.- Grossman, H.: Thallotoxicosis: Report of case and Review, Pediatrics 16: 868-870, 1.956.
- 12.- Reed, D., Crawley, J., Faro, S., Pieper, S. J. and Kurland, L. T.: Thallotoxicosis Acute Manifestations and Sequelae. JAMA 183, 7: 516-522, 1.963.
- 13.- Reed, D., Crawley, J., Faro, S., Pieper, S. J., and Kurland, L. T.: Thallotoxicosis Acute Manifestations and Sequelae. JAMA 183, 7: 516-522, 1.963.
- 14.- Potes, J., Del Real.: Acute Thallium Intoxication. Ind. Med. Surg. 35: 618-619, 1.966.
- 15.- Hernández, M.: Uso de la Asociación de la Neostigmina y el potasio en el Tratamiento de la Intoxicación por Talio. Ant. Med. 24, 1: 10-11, 1.974.
- 16.- Moreno, C., Vásquez, G.: Intoxicación por Talio. Lesiones de Neurona Motora Superior. Trib. Med. L-2, 582: 5-8, 1.974.
- 17.- Gleason, N. M., Gosselin, R. E., Hodge, H. C. and Smith, R. P.: Clinical Toxicology of Commercial Products. 3rd. ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1.970. pp. 218-223.
- 18.- Casarett, J. L., Doull, J.: Toxicology: The Basic Science of Poisons. 1st. ed. MacMillan Publishing Co., Inc. New York, 1.975. pp. 493-495.
- 19.- Lund, A.: Effect of Various Substances on Excretion and Toxicity of Thallium in the Rat. Acta. Pharm. Toxicol. 12: 260-268, 1.956.
- 20.- Kamerbeek, H. H., Rauws A. G., ten Ham, M. and Van Heijst, A. N. P.: Prussian Blue in Therapy of Thallotoxicosis. Act. Med. Scand. 189: 321-324, 1.974.
- 21.- Barclay R. K., Peacock W. C. and Karnofsky D. A.: Distribution and Excretion of Radioactive Thallium in the Chick Rat and Man. J. Pharm. Exp. Therap. 107: 178-187, 1.953.
- 22.- Thyreson, N.: Experimental Investigation on Thallium Poisoning in the Rat. Distribution of Thallium Specially in the Skin, and Excretion of Thallium under Different Experimental Conditions. A Study with the use of Radioactive Isotope Thallium. 204. Act. Dermato-Venereol. 31: 3-27, 1.951.

- 23.- Grunfeld, O. J., Hinostroza, G.: Thallium Poisoning. *Arch. Intern. Med.* 114: 132-138, 1964.
- 24.- Gibson, J. E., Becker, B. A.: Placental Transfer, Embriotoxicity and Teratogenicity of Thallium Sulfate in Normal and Potassium - Deficient Rats. *Toxicol. Appl. Pharm.* 16: 120-132, 1970.
- 25.- Karnofsky, D. A., Ridgway, L. P., and Patterson, P. A.: Production of Achondroplasia in the Chick Embryo with Thallium. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 73: 255-259, 1950. Citado en Gibson, J. E., Becker, B. A.: Placental Transfer, Embriotoxicity and Teratogenicity of Thallium Sulfate in Normal and Potassium Deficient Rats. *Toxicol. Appl. Pharm.* 16: 120-132, 1970.
- 26.- Moeschlin, S., *Poisoning: Diagnosis and Treatment*. 1st. Amer. Ed. Translated from the 4th German Ed. Grune and Straton, Inc. New York, 1965, pp. 74-93.
- 27.- Gehring, P. J., and Hammond, P. B.: The Interrelationship Between Thallium and Potassium in Animals. *J. Pharm. Exp. Ther.* 55: 187-201, 1967.
- 28.- Rusznyak, I., Gyorgy, L., Ormari S, et al.: On some Potassium - like Qualities of the Thallium Ion. *Experimentia* 24: 809-810, 1968.
- 29.- Inturrisi, C. E.: Thallium Induced Desphosphorylation of a Phosphorilated Intermediate of the (Sodium - Thallium - Activated) At pasa. *Biochim Biophys. Acta* 178: 630, 633, 1969.
- 30.- Inturrisi, C. E.: Thallium Activation of Potassium Activated Phosphatases from Beef Brain. *Biochem. Biophys. Acta* 73: 567-569, 1969.
- 31.- Dunham, E. T., and Glynn, I. M.: Adenosine - Triphosphatase Activity and the Active Movements of Alkali metal ions. *J. Physiol., Lond.* 156: 274-293, 1961. Citado en Gehring, P. J., and Hammond, P. B.: The Interrelationship Between thallium and Potassium in Animals *J. Pharm. Exp. Ther.* 55: 187-201, 1967.
- 32.- Charnock, J. S., Rosenthal, A. S. and Post, R. L.: Studies on the Mechanism of Cations Transport I. A Phosphorilated Intermediate in the Cation Stimulated Enzymic Hydrolysis of Adenosinetriphosphate. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 41: 675-686, 1963. Citado en Gehring, P. J., and Hammond, P. B.: The Interrelationship Between Thallium and Potassium in Animals. *J. Pharm. Exp. Ther.* 55: 187-201, 1967.
- 33.- Spencer, P. S., Peterson, E. R., Madrid, A. R., Moore, C., and Raine, C. S.: An Investigation of Thallium Neuropathy (abstracts) *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* in press. Citado en Dyck, P. J., Thomas, P. K., and Lambert, E. H.: *Peripheral Neuropathy*. 1st. Ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, 1975. pp. 1252-1262.
- 34.- Peterson, E. R., and Muray, M. R.: Patterns of Peripheral Demyelination in vitro. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 122: 39, 1965.
- 35.- Herman, M. M., and Bensch, K. G.: Ligth and Election Microscopic Studies of Acute and Chronic Thallium Intoxication in Rats. *Appl. Pharm.* 10: 199-202, 1967.
- 36.- Dyck, P. J., Thomas, P. K., and Lambert, E. H.: *Peripheral Neuropathy*. 1st. Ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, 1975, pp. 1252-1262.
- 37.- Burger, A., Starte, K.: Beeinflussung der At Pase Aminspeicherndner Granula von Nebeneierenmark und Milznerven durch Thallium. *Experimentia* 25: 578-579, 1969. Citado en Bank, W., Pleasure, D., Susuki, K., Nigro, M., Katz, R.: Thallium Poisoning. *Arch. Neurol.* 26: 456-464, 1972.
- 38.- Bock, K. D., Merguet, P., Schley, G., et al.: Zue Pathogenase von Hipertonic und Tachycardie bei der akuten Thalliumvergiftung un bei akuter Intermiftierender Porphyrie. *Deutsch. Med. Wschr* 93 : 2119-2124, 1968. Citado en Bank, W., Pleasure, D., Susuki, K., Nigro, M., 1972.
- 39.- Campbell, E. E., Milligan, M. F., Lindsey, J. A.: The Determination of Thallium in Urine and Air. *Ind. Hygiene. J* 20 : 23-25, 1959. Citado en Bank, W., Pleasure, D., Susuki, K., Nigro, M., Katz, R.; Thallium Poisoning. *Arch. Neurol.* 26: 456-464, 1972.
- 40.- Lund, A.: Distribution of Thallium in Organisms and its Elimination. *Act. Pharm. Tox.* 12: 251-259, 1956. Citado en Gehring, P. J., and Hammond, P. B.: The Interrelationship Between Thallium and Potassium in Animals. *J. Pharm. Exp. Ther.* 55: 187-201, 1967.
- 41.- Lund, A.: The Effect of Various Substances on the Excretion and the Toxicity of Thallium in the Rat. *Act. Pharm. Tox.* 12: 260-268, 1956. Citado en Gehring P, J., and Hammond, P. B.: The Interrelationship Between Thallium and Potassium in Animals. *J. Pharm. Exp. Ther.* 55: 187-201, 1967.
- 42.- Mullins, L. J. and Moore, R. D.: The Movement of Thallium Ions in Muscle. *J. Gen. Physiol.* 43: 759-773, 1960.
- 43.- Bank, W., Pleasure, D., Susuki, K., Nigro, M. Katz, R.: Thallium Poisoning. *Arch. Neurol.* 26: 456-464, 1972.
- 44.- Kamerbeek, H. H., Rauws, A. G., ten Ham, M., and Van Heijst, A. N., P.: Dangerous Redistribution of Thallium by Treatment with Sodium Dietliylidithiocarbamate. *Act. Med. Scand*, 189: 149-154, 1971.
- 45.- Schwetz, B. A., O'Neil P. V., Voelker, F. A., and Jacobs, D. W.: Effects of Diphenylthiocarbazon and Dietliylidithiocarbamate en the Excretion of Thallium by Rats. *Toxicol. Appl. Pharm.* 10: 79-88, 1967.

La cromomicosis es una enfermedad de la piel y el tejido celular subcutáneo, producida por varias especies de mohos negros, que requieren de un traumatismo para poder albergarse en los tejidos del huésped. Este artículo describe los aspectos clínicos, de laboratorio y epidemiológicos de 48 pacientes. Son de particular interés las descripciones clínicas y las fotografías, que ilustran la variedad de formas de presentación de esta enfermedad.

CROMOMICOSIS

EXPERIENCIA DE DOCE AÑOS

J. VELASQUEZ, A. RESTREPO, G. CALLE

INTRODUCCION

La cromomicosis es una enfermedad crónica de la piel y del tejido celular subcutáneo, caracterizada por su aspecto nodular, verrucoso y papilamatoso; causada por varias especies de hongos dematiáceos. Se localiza preferentemente en pies y piernas, pero puede presentarse también en miembros superiores, orejas, nariz, tórax y otras áreas. No son infrecuentes la elefantiasis de los miembros afectados y las lesiones satélites, resultantes estas últimas de diseminación linfática o de autoinoculación. Se han informado varios casos con diseminación a órganos profundos. La enfermedad tiene distribución amplia pero se ha encontrado más frecuentemente en regiones tropicales y subtropicales. Desde 1911 cuando Pedroso identificó el primer caso de la enfermedad en el Brasil, las publicaciones se han sucedido con regularidad (1).

Dr. Juan P. Velásquez B.: Profesor Asistente, Sección de Dermatología, Departamento de Medicina Interna; **Dra. Angela Restrepo M.:** Profesora, Laboratorio de Micología, Departamento de Microbiología y Parasitología; y **Dr. Gonzalo Calle V.:** Profesor Titular, Sección de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

Solicitud de separatas al Dr. Velásquez

Aunque la cromomicosis no es una entidad que conduzca a la muerte, es raro conseguir su curación cuando está avanzada, siendo necesario en ocasiones, la amputación del miembro afectado. Por lo tanto, constituye un problema terapéutico, aún no resuelto totalmente (2).

Entre los agentes etiológicos implicados se encuentran representantes de 3 géneros y varias especies de mohos negros, a saber: *Fonsecaea pedrosoi*, *F. compactum*, *F. dermatitidis*, *Phlophora verrucosa*, *Cladosporium carrioni* y otros (3, 4). Estos microorganismos tienen un habitat exógeno y requieren un traumatismo para lograr albergarse en los tejidos del huésped.

La enfermedad no es infrecuente en Colombia, donde los informes escritos señalan más de 100 casos (5-10). Existe, además, un cierto número de observaciones conocidas por informaciones personales, las que indican que el total de pacientes duplica probablemente la cifra anterior. El presente trabajo tiene por objeto el hacer conocer una nueva serie de casos diagnosticados entre 1962 y 1974, en la Sección de Dermatología y el Laboratorio de Micología de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

MATERIAL Y METODOS

El diagnóstico de la entidad se realizó siem-

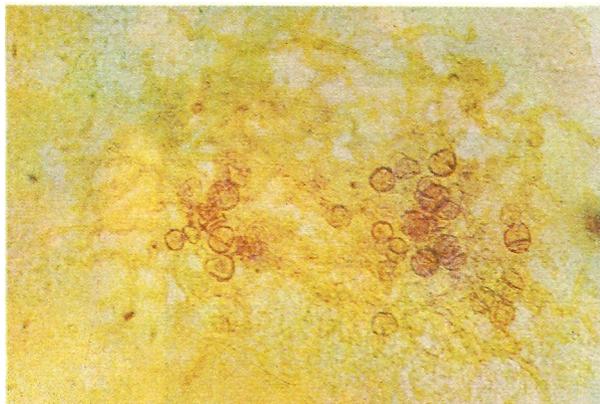


Figura 1 - Examen directo (KOH) de escamas. Observar las células de Medlar de color café y la producción de micelios septados. 400 X.

pre por medio de exámenes directos y cultivos del material patológico (pus, costras, exudados, material de curetaje, biopsias). Para los primeros se depositó una pequeña cantidad del material entre lámina y laminilla, adicionando KOH al 20% y procediendo al calentamiento suave, a la llama, de la preparación. Por medio de la observación microscópica se localizaron las células de Medlar, las cuales tienen entre 4 y 12 micras de diámetro, son de color marrón y presentan particiones, pero no gemaciones. Algunas veces estas células dan lugar a filamentos miceliares (11).

Los cultivos fueron realizados en cajas de Petri con el medio de Sabouraud modificado con antibióticos y antimicóticos (Mycocel Agar, BBL), el cual fue inoculado directamente con los varios productos patológicos. La incubación se hizo a temperatura del laboratorio (20^o-28^oC) por un mes, con observaciones semanales. Las colonias de mohos negros y de crecimiento lento (12-20 días) compatibles con los agentes etiológicos de la entidad y que hubiesen crecido en los sitios de siembra, fueron estudiados por microcultivos hechos en el medio de agar sémola de maíz (con meal agar, Difco Laboratories), a fin de observar su esporulación, de la cual depende la clasificación. En el caso concreto de *F. pedrosoi*, la esporulación característica consiste en conidioforos ramificados (esporulación tipo cladosporium), en conidioforos simples con esporulación terminal (tipo acroteca) o bien, cualquiera de los anteriores acompañado de conidioforos tipo fialide (3,4),

Tabla 1 - Edad y Sexo

Edad (Años)	No. Casos	%	Sexo	No. Casos	%
Menor de 10	0	—	Masculino	44	91.7
11-20	1	2.1	Femenino	4	8.3
21-30	3	6.2			
31-40	8	16.7			
41-50	9	18.8			
51-60	11	23.0			
61 y más	10	20.9			
Sin dato	6	12.5			
TOTALES:	48	100.0		48	100.0

Fuera de los exámenes de laboratorio se obtuvieron datos sobre el paciente, tales como edad, sexo, ocupación, duración de la enfermedad y aspecto clínico de las lesiones,

RESULTADOS

Aspectos de laboratorio. Mediante el examen directo se comprobó la cromomicosis en 48 pacientes, lográndose aislar el agente etiológico en 45 de ellos. En todos los casos, el microorganismo aislado correspondió a *F. pedrosoi*. La Figura 1 muestra el aspecto de las células de Medlar observadas al examen directo.

Aspectos epidemiológicos. La Tabla 1 permite observar como 44 pacientes (91,7%) pertenecía al sexo masculino y 4 (8.3%) al femenino. Además muestra la distribución por edades, notándose que 38 pacientes (79,1%) eran individuos mayores de 30 años. La edad mínima fue de 12 años y la máxima de 75. En 6 casos, la edad del paciente fue inadvertidamente omitida del cuestionario. La totalidad de los pacientes, aún los del sexo femenino, estaban ocupados en faenas de campo,

Aspectos clínicos. La evolución de la enfermedad (Tabla 2) fue muy variable, encontrándose extremos de 5 meses y 40 años. No obstante, un poco más de la mitad de los pacientes, 26 o sea 54.1%, mostró una evolución mayor de 5 años. Cinco pacientes no lograron precisar el momento de la iniciación de sus lesiones.

Con respecto al área anatómica comprometida (Tabla 3) la mayor parte, 40 pacientes (83%) presentó lesiones en miembros inferiores, obser-

CROMOMICOSIS

Tabla 2 - Evolución de la enfermedad

Evolución (Años)	No. Casos	%
Menos de 1	3	6.3
1 - 5	14	29.2
6 - 10	10	20.7
11 - 15	5	10.4
16 - 20	3	6.3
21 - 25	5	10.4
26 o más	3	6.3
No recuerdan	5	10.4
TOTALES	48	100.0

vándose 8 casos en los cuales existía compromiso de miembros superiores o de otras áreas.

El aspecto clínico de las lesiones fue muy variable. Se apreciaron lesiones verrucosas secas y pedunculadas; áreas con compromiso de tipo difuso en placa, o bien, lesiones botonosas, tumorales y exudativas. Se presentan a continuación, los resúmenes de 6 historias clínicas con el objeto de ilustrar el polimorfismo de la entidad.

Caso No. 1: J.C.R. (historia clínica 125255, H.U.S.V.P.).

Paciente de 51 años, sexo masculino, profesión agricultor, procedente de Planeta Rica (Córdoba). La enfermedad comenzó hace 15 años iniciándose con una pequeña formación verrucosa en región externa de artajo pequeño del pie derecho, la cual ha aumentado, invadiendo casi todo el dorso del pie, región anterior y dorsal de pierna derecha. Las lesiones son vegetantes, fungosas secas, no rezumantes, de color rosado y de mal olor. Con el transcurso de los años, el miembro inferior derecho ha llegado a producir linfoedema, sobre el cual se implantan lesiones vegetantes y fibrosas, numulares, eritematoescamosas, costrosas, en pierna y pie; hacia la rodilla presenta edema blando, eritema, calor y dolor (Figuras 2, 3, 4).

Tabla 3 - Area anatómica comprometida

Area Comprometida	No. Casos	%
Miembro inferior	40	83.3
Miembro superior	4	8.4
Otras áreas	4	8.4
TOTALES:	48	100.0



Figuras 2, 3 y 4- Caso No. 1, dorso pie, talón, región aquiliana y málleo interno: lesiones verrucosas, secas mamelonadas que por confluencia forman lesión nodular sobre varias áreas.

Caso No. 2: A.H.H. (historia clínica 587004, H.U.S.V.P.).

Paciente de 42 años, sexo masculino, profesión agricultor y residente en Monte Libano (Córdoba) quien consulta por lesiones que se iniciaron hace 8 años. Presenta a nivel del tercio medio e inferior de pierna derecha, lesiones levantadas cicatricia-



Figura 5 - Caso No. 2, dorso de pié y tercio inferior de pierna: lesiones cicatriciales y verrucosas con centro hipocrómico atrófico.



Figuras 8, 9 y 10 - Caso No. 4, pié, pierna, rodilla y muslo: lesiones secas constituidas por verdaderas excreciones, entremezcladas con áreas hipocrómicas, atróficas y retráctiles.



Figuras 6 y 7 - Caso No. 3, pié y pierna, lesiones húmedas ulcerativas, recubiertas por secreción sero-purulenta. En algunos sitios se observan nódulos que se abren al exterior en la primera etapa de la ulceración.

les y vegetantes. Al parecer éstas empezaron en forma de pequeños islotes, secos, papilomatosos, con algunas escamas que han engendrado, en conjunto, una verdadera lesión de aspecto cicatricial de 30x15 cm. (Figura 5). Este proceso es ocasionalmente pruriginoso.

Caso No. 3: J.J.M.G. (historia clínica 754964, H.U.S.V.P.),

Hombre de 60 años, agricultor procedente de Chinchiná (Caldas). Las lesiones se iniciaron hace 13 años con una lesión verrucosa a nivel de la región maleolar externa y un poco anterolateral. El proceso se fue extendiendo por toda la región maleolar y se hizo ulcerativo, apareciendo lesiones similares, ascendentes, en diferentes sitios de la pierna, tercio medio y area gemelar llegando hasta el tercio medio del muslo, lo cual se acompañó de febrículas. Las lesiones cutáneas están caracterizadas por ser francamente ulcerativas con borde activo verrucoso en miembro inferior izquierdo, pero de predominio en dorso de pié, area maleolar; en forma escalonada en la parte anterior y posterior se extienden lesiones aisladas, siempre con la característica ulcerativa húmeda de halo eritematovioláceo y con tendencia a hacerse "terebrantes" (Figuras 6, 7). Estas lesiones producen prurito y dolor.

Caso No. 4: G.O. (historia clínica 722713, H.U.S.V.P.).

Paciente de 79 años, profesión jardinero, residente en Medellín pero procedente de Betania (Antioquia). La primera consulta se verificó 17 años después de iniciado el proceso, el cual ocurrió en el dorso del pié derecho al parecer después de chuzarse con la espina de una planta. En el sitio del trauma se fue formando una lesión pequeña, botonante, verrucosa, apareciendo paulatinamente lesiones similares verrucosas y secas que se han extendido hasta cubrir la mayor parte de la extremidad inferior derecha. Posteriormente y además de las lesiones verrucosas, se han formado lesiones aisladas y confluentes nodulares que forman cordones eritematosos; algunas de ellas se presentan con aspecto tumoral (Figuras 8, 9, 10).

Caso No. 5: B.J.R.P. (historia clínica 610124, H.U.S.V.P.).

Hombre de 45 años, agricultor y procedente de Angostura pero residente en Tarzo (Antioquia). Su proceso se inició hace 6 años como una verruga en el dorso del pié izquierdo. Al parecer se cortó con una madera, lo cual ocasionó una lesión de borde levantado, escamocostrosa, inicialmente del tamaño de una moneda de 10 centavos. La lesión se ha constituido en una placa

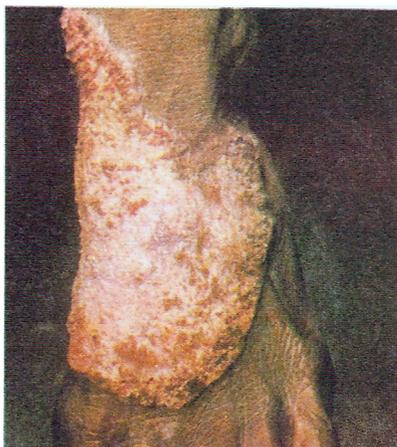


Figura 11 - Caso No. 5, dorso pié; lesión seca, verrucosa de borde activo, en "Placa".

seca, verrucosa que ha crecido en forma centrifuga con bordes levantados, infiltrados, escamocostrosos. Se aprecia sobre la lesión alguna pigmentación negruzca (Figura 11). La lesión es pruriginosa.

Caso No. 6: F.A.R.S. (historia clínica 413794, H.U.S.V.P.).

Paciente de 30 años, procedente de Monte Líbano (Córdoba). La consulta se verificó a los 3 años de comenzada la enfermedad, la cual se inició con una pequeña vesícula en pié izquierdo, pruriginosa que se convirtió en pústula y luego formó costra y se fue extendiendo prácticamente por toda la parte anterior de la pierna. Hay bordes activos, costrosos y verrucosos, quedando el centro con piel cicatricial atrófica y nodular. Estas lesiones son pruriginosas. Al controlar el paciente en su tercer ingreso al hospital, se puede anotar que el proceso que anteriormente solo llegaba hasta la rodilla, ya ha avanzado hasta el tercio inferior del muslo (Figuras 12, 13).



Figuras 12 y 13- Caso No. 6, pierna, rodilla y muslo: lesiones ulcerativas costrosas, con cicatrización periférica retráctil

DISCUSION

Se acepta que la primera manifestación de la cromomicosis es la formación de una pequeña

pápula, sin reacción inflamatoria ni dolor, que persiste por largo tiempo requiriendo 2 o 3 años para hacerse verdaderamente notoria. La mayoría de los enfermos consultan 5-12 años después de la iniciación de las lesiones, cuando la piel aparece cubierta de vegetaciones, de masas tumorales y ulceraciones supurativas, de olor característico y desagradable (1, 2, 7, 12-14).

El cuadro clínico de la cromomicosis al igual que en otras dermatosis infecciosas crónicas, puede variar de acuerdo a la duración de la enfermedad, el grado de virulencia del agente infectante, a la forma como reacciona inmunológicamente el huésped y finalmente, al sitio donde tiene lugar el proceso patológico (1,2, 13). Ello explicaría la variabilidad de las lesiones exhibidas por cada paciente, circunstancia notoria en nuestros casos. Si bien la cronicidad y apetencia por "miembros inferiores son notorias, el aspecto clínico induce a considerar en el diagnóstico diferencial entidades tales como tuberculosis cutánea, piodermitis vegetante, esporotricosis, etc.

La clasificación de la cromomicosis en varias formas clínicas no es fácil; son prueba de ello los múltiples sistemas que, al respecto han sido publicados. Según el aspecto dermatológico, Romero y Trejos (15) han propuesto una variedad verrucosa seca y otra vegetante húmeda. Pardo Castello (16) clasifica así 1- Verrucosa o papilomatosa; 2- Tuberculoide; 3- Psoriasiforme; 4- Sifiloide y 5- Cicatricial y elefantíase. Carrión (17) hace énfasis en el polimorfismo de la lesión y la diferencia de otras entidades producidas por mohos negros, pero no intenta su clasificación por la forma clínica.

Todo lo anterior revela que la clasificación clínica no es definitiva y por ello, en este trabajo no se hizo énfasis especial en catalogar los casos de acuerdo a uno u otro sistema.

Desde el punto de vista de la distribución por sexos, que mostró relación de 9 hombres por 1 mujer, es este hallazgo normal en la cromomicosis (1, 7, 10, 12). Quedaría por explicar la mayor resistencia del sexo femenino, que no puede atribuirse totalmente al factor ocupacional ya que las campesinas desempeñan frecuente-

mente labores agrícolas. Esto fue comprobado en la presente serie, donde los 4 pacientes, del sexo femenino ejercían fuera de los oficios domésticos, ocupaciones de tipo agrícola.

En cuanto a la distribución por edades, se halló que 79.1% de los pacientes tenían más de 30 años. Ello se explica parcialmente por la lenta evolución de la enfermedad, la que en esta serie, fue mayor de 5 años en la mayoría de los casos (54.1%). Otro factor que juega un papel importante, es la falta de tratamiento adecuado, lo cual hace que los pacientes tengan que soportar la afección por años (1, 2, 12, 14).

Con respecto a la localización y de acuerdo a lo ya conocido, fue predominante (83.3%) el compromiso de los miembros inferiores (1, 2, 14).

Desde el punto de vista del laboratorio, el simple examen directo demostró ser eficaz, ya que reveló las características células de Mediar en todos los casos; sin embargo algunos autores (2,12) señalan una mayor eficacia de la biopsia la que, por examinar una más representativa porción del tejido, detecta el microorganismo más frecuentemente.

El cultivo es indispensable ya que sin él la determinación del agente etiológico es imposible. Aunque en esta serie y debido a contaminación secundaria no fue posible recuperar el germen causal en todos los 48 casos, el cultivo debe intentarse siempre. Fué interesante observar como *F. pedrosoi* fue el único agente aislado de los 45 casos positivos al cultivo. Esto contrasta un poco con otros informes nacionales en los cuales aunque predominó el *F. pedrosoi*, se aislaron también mohos de otras especies (7, 10). En otros países latinoamericanos especialmente en Venezuela, uno de los agentes predominantes es el *C. carrioni* (18-20) que aún no ha sido descrito entre nosotros. Lo anterior revela diferencias en el habitat de los agentes causales los que, posiblemente, poseen micronichos restringidos (18).

RESUMEN

Entre 1962 y 1974 se diagnosticaron 48 pacientes con cromomicosis. Los hallazgos más importantes en este grupo fueron: A. Predominio

muy marcado del sexo masculino (91.7%), B. Frecuencia alta de pacientes mayores de 30 años (79.1%), C. Tiempo de evolución mayor de 5 años en 54.1% de los casos, D. Compromiso mucho más frecuente de miembros inferiores (83.3%) y E. Aislamiento de *F. pedrosoi* como único agente etiológico en los 45 casos comprobados por cultivo.

SUMMARY

Forty-eight cases of chromomycosis diagnosed between 1962-1974, were studied; the most important findings were the following: A. Practically all patients were males (91.7%), B. Over two thirds (79.1%) of the patients were 30 years of age and older, C. The lesions had evolved for 5 or more years in 54.1% of the cases, D. The lower extremities were the sites most often involved (83.3%) and E. The only etiologic agent isolated from the 45 cases proven by culture, was *F. pedrosoi*.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen sinceramente la eficaz ayuda prestada por las siguientes técnicas de laboratorio: Mariela Q. de Mejía, Luz, H. Moncada, Ivone Correa, Herta Vélez, Lucía S. de Uribe, Gisela de Espinosa y Amelia J. de Carmona.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Al-Doory, Y.: Chromomycosis. Mountain Press Publishing Co., Missoula, Montane, 1972.
- 2.- Hildick - Smith, G., Blank, H. and Sarkany, C.I.: Fungus Diseases and their treatment. Little, Brown and Co., Boston, pp. 321-326, 1964.
- 3.- Silva, M.: Growth characteristics of the fungi of chromoblastomycosis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 89: 17-29, 1960.
- 4.- Carrion, A.L. and Silva, M.: Taxonomic criteria for fungi of Chromoblastomycosis with reference to *F. pedrosoi*. Int. J. Dermatol. 10: 35-43, 1973.
- 5.- Serrano, M.: La Blastomycosis. Rev. Med. Cirug. 7: 343-426, 1943.
- 6.- Méndez, A.: La Blasfomicosis suramericana y otras micosis en Colombia. Rev. Hosp. Samaritana (Bogotá) 1: 3-21, 1950.
- 7.- Duque, O.: Cromoblastomycosis. Revisión general y estudio de la enfermedad en Colombia. Ant. Med. 11: 499-521, 1961.
- 8.- Restrepo, A., Calle, G., Sánchez, J. and Correa A.: A review of medical mycology in Colombia, S.A. Mycopath. 17: 93-110, 1962.
- 9.- Peña, C.E.: Cromoblastomycosis; estudio clínico patológico de 17 casos. Rev. Fac. Med. Univ. Nal. 34: 55-59, 1966.
- 10.- Rocha, H. y Gutiérrez, G.: Cromomycosis. A propósito de 35 casos observados en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá. Rev. Fac. Med. Univ. Nal. 38: 50-65, 1972.
- 11.- Rippon, J.W.: Medical Mycology: the pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. W. B. Saunders, Philadelphia. pp. 229-247, 1974.
- 12.- Brygoo, E.R. et Segretain, G.: Etude clinique, épidémiologique et mycologique de la chromoblastomycose à Madagascar. Bull. Soc. Path. Exot. 53: 443-475, 1960.
- 13.- Fitzpatrick, T.B., Arnd, K.A., Eisen, A.Z., Van Scott, E.J. and Vaughan, J.H.: Dermatology in General Medicine. Mc.Graw Hill, New York, pp. 1787-1789, 1971.
- 14.- Céspedes, R.: Chromomycosis, in "The pathological anatomy of the Mycosis", R. D., Baker, Editor, Springer Verlag, Berlin, pp. 691-699, 1971.
- 15.- Romero, A. y Trejos, A.: La Cromoblastomycosis en Costa Rica. Rev. Biol. Trop. 1: 95-115, 1953.
- 16.- Pardo, V., Rio, I. and Trespacios, F.: Chromoblastomycosis in Cuba. Arch. Dermat. Syph. 45: 19-23, 1942.
- 17.- Carrion, A.L.: Chromoblastomycosis and related infections. New Concepts, differential diagnosis and nomenclature implications. Int. J. Dermatol. 14: 27-32, 1975.
- 18.- Mayorga, R.: Prevalence of subcutaneous mycosis in Latin America. Proc. 1st Internal. Symp. Mycosis. PAHO Sci. Publ. No. 205, pp. 18-28, 1970.
- 19.- Campins, H. y Schary, M.: Cromoblastomycosis: Comentarios sobre 34 casos con estudio clínico y micológico. Gaceta Med. Caracas 61: 127-151, 1953.
- 20.- Arellano, F.: Cuatro casos de cromomycosis por *C. carrionii* y su tratamiento, Dermatol. Ibero-Amer. 3: 305-308, 1968.

En este artículo se hace la revisión de 19 casos de pacientes fallecidos por paludismo, que cumplían los criterios para el diagnóstico de encefalopatía malarica. Se realiza una descripción de los aspectos demográficos de los pacientes, se resumen las manifestaciones clínicas, con particular énfasis en las neurológicas. Son de particular interés las descripciones anatomopatológicas, tanto macroscópicas como microscópicas, del sistema nervioso central. Los autores hacen especial énfasis en la correlación entre la severidad del cuadro clínico neurológico y la afección vascular y desmielinizante encontrada en los estudios histológicos.

ENCEFALOPATIA MALARICA

UNA FORMA DE VASCULOMIELINOPATIA DISEMINADA-ESTUDIO DE 19 CASOS.

G. TORO, S. DE ONATRA, L. SANIN

INTRODUCCION

Cuando se mira la distribución de la Malaria en el mapa del mundo y se confronta al mismo tiempo con la historia de la enfermedad uno podría aceptar que éste es un mal ligado a la guerra y a la paz. La perspectiva de no poder ofrecer algún dato nuevo en este terreno aumenta cuando se revisan las descripciones clásicas (1-7).

El trabajo en malaria tropieza con inconvenientes tan serios como aquellos inherentes a la biología misma del Plasmodium y de sus vectores, lo cual permite pensar que la solución completa del problema no está próxima y ésto a pesar de que ya va a cumplirse un siglo (6 de Noviembre de 1880) desde que Alphonse Laveran descubriera el parásito y Ronald Ross (1895-1898) el papel

del mosquito en la transmisión de la enfermedad (1).

En Colombia, trabajos realizados hace ya casi medio siglo sobre paludismo resultaron muy fecundos, como por ejemplo, el practicado en el Valle del Magdalena (1934) por el Departamento Nacional de Higiene (8). Estudios epidemiológicos demuestran que el 83% de nuestro país tiene condiciones ecológicas favorables para la persistencia del paludismo (9, 10) y que en los últimos diez años la prevalencia de infección ha aumentado del 27 al 50%. Por otra parte entre nosotros, las cifras de morbilidad indican que el paludismo ocupa el 10o. lugar y las de mortalidad le dan el 40o. puesto (9). En la actualidad el 73.3% de las infecciones obedece al Plasmodium falciparum (11), el cual es responsable de los casos graves o fatales de la enfermedad (12 - 14) y lo es también de la encefalopatía malarica (13 - 15). Nuestro estudio concuerda plenamente con esta última afirmación.

Si bien es cierto que pudiesen ocurrir todavía hoy las doce formas clínico-neurológicas descritas por Castellani y Chalmers en 1919 (2), pensamos que en la práctica y al menos en nuestro medio es posible y resulta útil circunscribir notablemente el perfil neuroclínico.

Trabajo realizado en colaboración entre el Instituto Nacional de Salud y los Hospitales San Juan de Dios y Militar Central de Bogotá.

Dr. Gabriel Toro González: Miembro del Grupo de Patología del Instituto Nacional de Salud y Profesor Asociado (Neuropatología) Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá; Dra. Susana M. de Onatra: Ex-Instructora de Patología, Hospital Militar Central. Instructora Asistente de Patología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá y Srta. Luz Helena Sanín A.: Estudiante 12° semestre. Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá, Becaria Instituto Nacional de Salud.

Solicitud de separatas al Dr. Toro.

Tabla 1 - *Distribución por edad, sexo, procedencia y profesión.*

GRUPOS DE EDAD	SEXO	PROCEDENCIA	PROFESION
10 - 20	Masculino	Llanos Orientales	Militar
21 - 30		Alto Magdalena	Agricultor
31 - 40		Pacífico	Oficios domésticos
41 - 50	Femenino	Carare - Opón	Desconocida
51 - 60		Putumayo	
61 - 70		Sin determinar	
71 - 80			

Cuatro años después de que Poser en 1969 introdujera a la literatura de las neurociencias el concepto de Vasculomielinopatía Diseminada (16), se nos presentó la oportunidad de observar y de analizar con él las alteraciones macroscópicas y comentar los hallazgos microscópicos de varios de los encéfalos de pacientes a los cuales se refiere este estudio y en principio estuvimos de acuerdo en que con tales hallazgos, la encefalopatía malárica es una Vasculomielinopatía Diseminada. Documentar este planteamiento es el propósito que motivó la realización de este trabajo.

MATERIAL Y METODOS

Entre 10.338 autopsias realizadas en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá en 20 años a partir de 1954 y 2.504 practicadas entre 1962 y 1974, en el Hospital Militar Central, solamente 19 (45.2%) de los 42 pacientes fallecidos por paludismo llenan los criterios de encefalopatía malárica fijados en el presente estudio.

Como este trabajo demuestra que a nivel microscópico el componente neurológico de la malaria es una encefalopatía que reproduce bien la imagen de las vasculomielinopatías diseminadas, pudimos incluir los casos 1 y 18 sin historia clínica, pues el uno llegó muerto al hospital y era sordomudo el otro. Por idéntica razón podemos decir que la correlación que intentamos es patológica-clínica y partimos para ello de un grupo de casos en todos los cuales el diagnóstico histopatológico es posible aún en ausencia de información clínica. En las 23 necropsias de malaria

que descartamos porque faltaban los cambios histopatológicos de encefalopatía, tampoco estaba presente el cuadro neurológico y/o mental que se describe en la Tabla 4.

RESULTADOS

Como se indica en la Tabla 1, de los 19 pacientes estudiados, 15 (80%) son hombres, predominio que se relaciona con una mayor exposición del varón por su labor extradomiciliar; este factor explica también que, la mayoría de casos (60%) se presente entre la segunda y la quinta década de la vida.

Siete de los 19 casos provenían de los Llanos Orientales y 7 del area Carare-Opón, estos últimos eran, militares en ejercicio en esa zona. La evolución de la enfermedad fue aguda con un tiempo promedio de hospitalización de apenas 4.4 días, con un máximo de 14 días y mínimo de 1 día. El promedio de evolución total de la enfermedad fue de 17.8 días, la mínima de 1 día y sólo en 1 paciente la evolución alcanzó 90 días. Los trastornos generales (Tablas 2 y 3) fueron los comunmente observados en la malaria: fiebre (91.4%), trastornos gastrointestinales (64.7%), hepato y esplenomegalia (29.4%), ictericia (41.1%) y en forma casi constante anemia, albuminuria y hematuria. En 13 de 15 pacientes, la investigación de hemoparásitos dió resultado positivo y en todos ellos (100%), se trataba de *P. falciparum*, una sola vez asociado con *P. vivax*. El líquido cefalorraquídeo examinado en 6 casos fue normal en 3, en 2 hubo aumento de proteí-

Tabla 2 - *Manifestaciones Clínicas.*

SIGNOS Y SINTOMAS EN 17 CASOS *	No.	%
Fiebre	16	91.4
Cefalea	8	47.0
Ictericia	7	41.1
Coluria	2	11.7
Gastrointestinales	11	64.7
Vómito	10	58.8
Diarrea	3	17.6
Vómito + Diarrea	2	11.7
Otros	8	47.0
Hepatomegalia	2	11.7
Esplenomegalia	1	5.8
Hepatoesplenomegalia	5	29.4

* De los 2 restantes no hay datos clínicos y el diagnóstico se hizo post-mortem

Tabla 3 - *Laboratorio*

Cuadro Hemático	Hemoparásitos	P. de orina	L. C. R.	E. E. G.
Practicados 12	Practicados 15	Practicados 6	Practicados 6	Practicados 3
Anemia 12	Positivo 13	Normal 1	Normal 3	Normal 0
Leucocitosis 5	Negativo 2	Anormal: 5	Anormal: 3	Anormal: 3
V. S. G. ↑ 6	Falciparum 12	Albuminuria	Proteínas ↑	Lentific.
	Falc. + Vivax 1	Hematuria	Glucosa ↓	Bajo Volt. Disritmia

nasy en 1 baja notoria de la glucosa. El electroencefalograma practicado en 3 casos mostró lentificación difusa en todas las derivaciones, bajo voltaje y en una ocasión disritmia (Tabla 3).

El examen neurológico practicado en 17 casos, reveló en todos ellos trastorno de conciencia gradual entre la confusión y el coma, compromiso de pares (41.1%) especialmente del III y un caso tuvo síndrome de Parinaud; en la mitad de los pacientes se presentó síndrome convulsivo asociado con trastornos motores en el 41%. Se notó alteración de los reflejos (hipo e hiper) en el 70.6% y signo de Babinsky en el 35.3%. En el 64.7% estaban ausentes los cutáneos y apare-

cieron reflejos anormales tipo Hoffman y succión en el 17.6% (Tabla 4).

Las alteraciones del sistema nervioso autónomo se refieren a incontinencia de esfínteres (35%), a alteraciones del reflejo fotomotor (29%) y en un caso se observó síndrome de Horner.

En la mitad de los casos se hizo diagnóstico clínico de malaria con compromiso del sistema nervioso y en una tercera parte de malaria simplemente. En el diagnóstico clínico diferencial fueron consideradas otras entidades esencialmente inflamatorias como meningoencefalitis y encefalitis viral, por la presencia en el 35% de signos meníngeos francos.

Tabla 4 - Manifestaciones Neurológicas

Número de casos		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	Total		
Conciencia	Obnubilación																					9	
	Coma																						8
Pares	III																						6
	V																						3
	VII																						1
S. Motor	Plejía																						7
	Convulsión																						4
Autónomo	Esfínteres																						6
	Fotomotor																						5
Sensibilidad																							1
Psiquiátricos																							1
Menígeos																							6
Reflejos	Aumento ó disminución																						12
	Babinski																						6
	Otros																						3
Afasia-Dispraxia																							1

 Hallazgo positivo

Tabla 5 - Hallazgos Macroscópicos del S. N. C.

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	Total	%	
Edema																					16	84.2
Congestión																					6	31.5
Imagen petequial																					9	47.3
Griş pizarra																					4	21.0
Lesión focal																					5	26.3
Lesión difusa																					13	68.4
Opacidad Menin.																					3	15.7
Autopsia No.	286/61	025/65	119/66	326/66	063/67	417/69	135/73	076/74	037/73	113/68	187/71	085/68	058/70	126/70	115/72	032/72	247/71	211/68	054/71			
Hospital	HSJD	HMC																				

 Hallazgo positivo

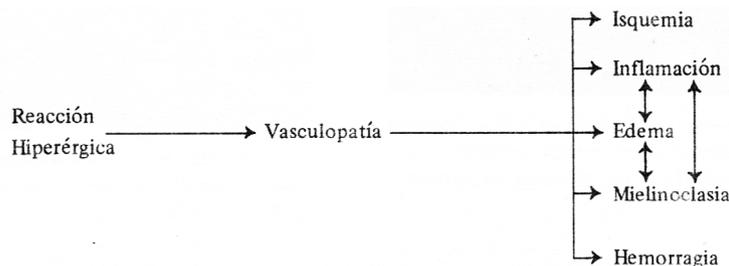
Se pensó en hepatitis viral en 1 caso y 2 murieron sin diagnóstico. Nuestro caso 6 y una paciente procedente de Granada (Meta), que vimos en Marzo/75, no incluida en este estudio, inducen a subrayar que ante un cuadro muy definido de excitación psicomotora en un paciente

que proceda de area malárica, es tentativamente justo responsabilizar al P. falcíparum. El estudio postmortem demostró de manera constante pigmento malárico en los órganos del sistema reticuloendotelial y con gran frecuencia (68.4%) hepatoesplenomegalia. Como entidades asociadas

Tabla 6 - Hallazgos Microscópicos del S.N.C.

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	Total	
A. VASCULOPATIA																					
Edema Perivascular			■																		1
Extravasación de plasma				■													■	■			3
Engrosamiento endotelial			■			■															2
Microtrombosis hialina			■	■	■		■	■	■				■	■	■						10
Necrosis pared venosa							■		■												3
Hemorragia perivascular				■	■		■	■	■	■	■			■	■		■	■			11
B. MIELINOCLASIA																					
Desmielinización perivascular				■	■				■				■	■							5
Gliosis reactiva	■	■	■	■		■	■		■	■		■	■	■					■		12
Granuloma malárico	■	■		■								■	■							■	6
C. REACCION INFLAMATORIA																					
Cel. redondas										■	■		■								3
D. OTROS																					
Pigmento				■	■		■	■	■			■	■	■	■	■	■		■		12
Plasmodium					■		■									■			■		4

■ Hallazgo Positivo



Gráfica 1- Tomada de: *Disseminated Vasculomyelinopathy.* - Charles M. Poser.

se observaron edema pulmonar en 3 casos, úlceras de stress en 2, en un caso neumonía y en otro infarto pulmonar.

En las Tablas 5 y 6 se detallan los hallazgos macro y microscópicos del sistema nervioso central en los 19 pacientes. Fue muy alta (84.2%) la frecuencia de edema, existió imagen petequeial casi en la mitad de los casos y hubo congestión severa en el 31.5%. En 4 casos (21%) la coloración gris pizarra fue muy intensa en la corteza

cerebral y un poco menor en los núcleos basales y corteza cerebelosa (Figuras 1, 2, 3). Las lesiones fueron difusas en 13 casos (68.4%).

Como se resume en la Tabla 6, los elementos del cuadro histopatológico de la encefalopatía malárica son estos: vasculopatía, mielinoclasia, infiltrados celulares y otros. La vasculopatía fue el elemento principal y se observó microtrombosis hialina en 10 casos (56.6%) (Figuras 4, 5) acompañada en dos ocasiones de endoteli-



Figura 1 - La coloración gris pizarra del encéfalo de la izquierda contrasta nítidamente con la del control de la derecha.

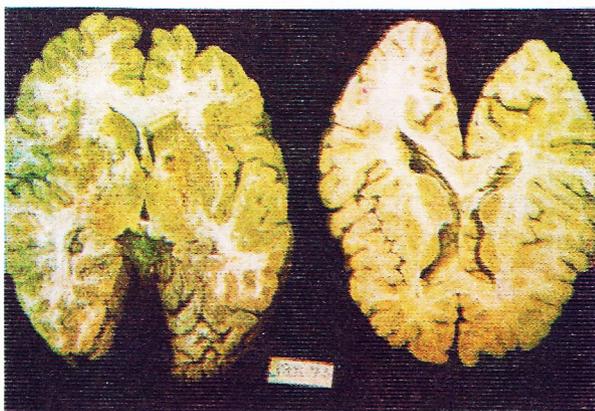


Figura 2 - La superficie del corte post-fijación en formol muestra muy bien la diferencia de color entre el encéfalo malárico (Izq.) y el normal (Der.). Es muy obvio el aspecto difusamente petequial de la sustancia blanca.



Figura 3 - Coloración gris pizarra de la corteza del cerebro (prefijación) en caso de muy severa encefalopatía malárica. La hemorragia petequial perivenosa difusa de la sustancia blanca es muy marcada.

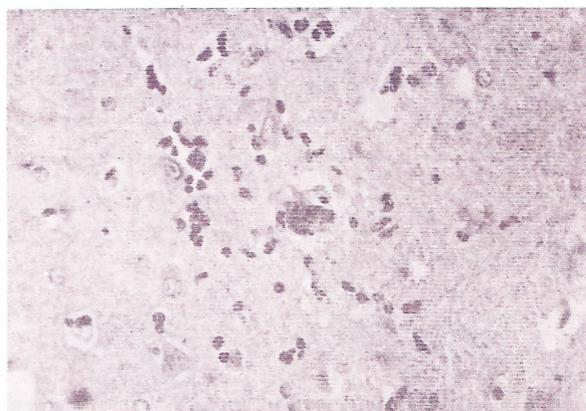


Figura 4 - Microtrombosis hialina de una vénula terminal. Se observa también la fase inicial de extravasación de eritrocitos. H. & E. 400 X.

tis y en 3 casos de necrosis de la pared venosa (Figura 6). Aproximadamente el 15% del grupo en estudio tiene los cambios morfológicos de la coagulación intravascular. La hemorragia perivascular presente en 11 casos fue con frecuencia tan severa que ya macroscópicamente era obvia (Figuras 2, 3, 7). Sólo 3 casos mostraron notoria infiltración perivascular de células redondas (Figura 8). El 26% tenía desmielinización perivascular (Figura 9) y una gliosis reactiva se observó en 12 casos, pero sólo en 6 se reconoció la formación de "granuloma malárico" y 3 de estos tenían la mayor evolución clínica. La gliosis reactiva, la endotelitis y el edema fueron los únicos

hallazgos en el paciente que presentó el cuadro de excitación psicomotora (Caso 6). Comparativamente, un cuadro neurológico definido sólo es bien patente en los casos en los cuales se combina la lesión mielínica con la vascular (Gráfica 1) o sea en aquellos donde una vasculomielinopatía severa resume el cuadro histopatológico (Casos 4, 5, 7, 13 y 14).

DISCUSION

Las estadísticas de compromiso neurológico en malaria varían entre 1.2 y 8.4% (14, 17, 18)

ENCEFALOPATIA MALARICA

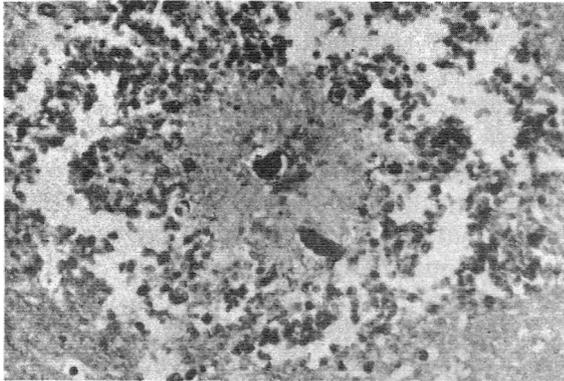


Figura 5 - Además de la microtrombosis hialina se reconoce claramente la necrosis de la pared venosa y la formación de una densa petequia anular perivenosa. H. & E. 450 X.

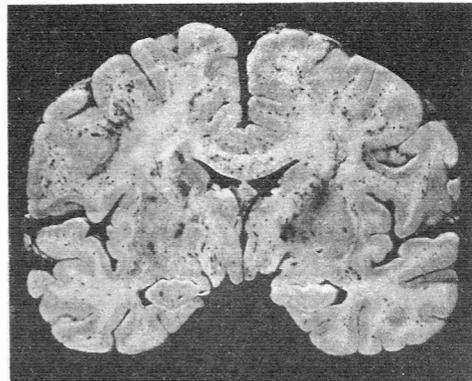


Figura 7 - Es uniformemente severo el cambio petequeial en el centro semioval, en las fibras comisulares y en las fibras capsulares en un caso en el cual el síndrome clínico de encefalopatía malarica fué muy rápidamente progresivo.

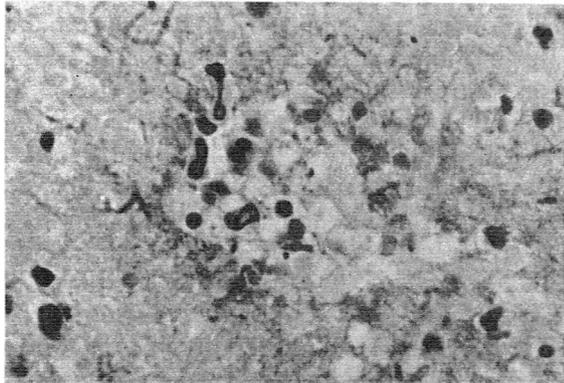


Figura 6 - La necrosis anular de la pared venosa impide reconocer sus contornos pero permite observar la salida transparietal de células sanguíneas. H. & E. Inmersión 1.000 X.

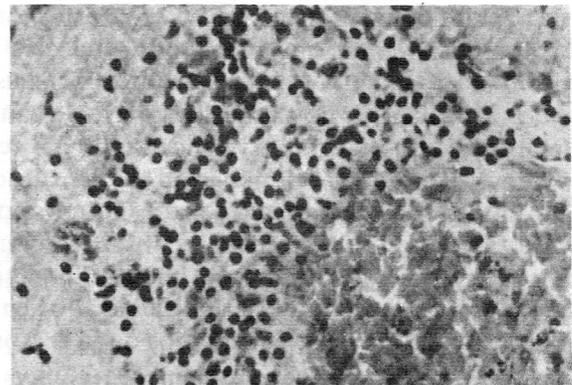


Figura 8- Infiltración muy notoria de células redondas en el espacio perivascular. H. & E. 450 X.

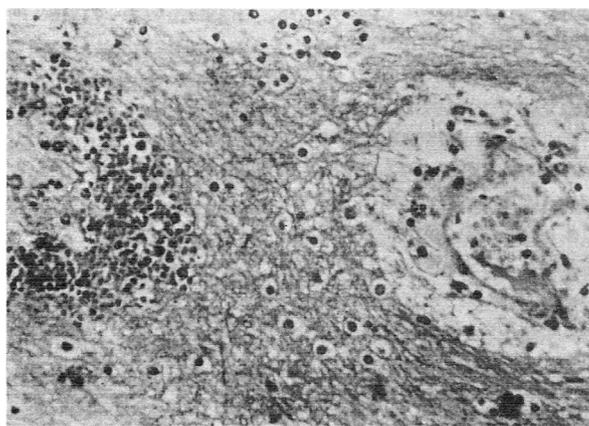


Figura 9 - Se muestra como en la reacción vasculomielinopática es posible ver, incluso en el mismo campo microscópico grados extremos de hemorragia y de isquemia. Está patente a la derecha la lesión anular de la mielina perivenosa. H. & E. 450 X.

y se describe como complicación muy selectiva del *P. falciparum*. Parece que el factor resistencia a la droga que alcanza en algunas estadísticas cifras del 35% (9), la adaptabilidad genética del vector (18) y el grado de parasitemia (12, 14) juegan, papel importante para que en la malaria se presente lesión cerebral. Otro factor inherente al huésped, puede influir también en cuanto a la mayor morbilidad y mortalidad por *P. falciparum*, se trata de la formación de anticuerpos que se retrasa en el caso de esta especie del parásito, a diferencia del vivax en el cual entre cero y 6 días después de detectarse el parásito en sangre periférica se encuentran niveles altos que persisten constantes hasta por tres semanas y posteriormente bajan pero en forma moderada, siendo detectables durante muchos meses (14, 19).

Para Thomas (20) y Neva (14) el diagnóstico de encefalopatía malárica podría hacerse en base a la presencia de parásitos y de síntomas y signos neurológicos no explicables por otra causa. Betancur (18), Fall (21) y Thomson (22) refiriéndose al esquema clínico neurológico describen una gama muy variada. Daroff (17) propone en su trabajo estos cinco perfiles: 1- Alteraciones de conciencia, 2- Síndrome mental orgánico agudo, 3- Trastornos de la motilidad, 4- Signos neurológicos focales y 5- Cambios de la personalidad. En su estudio, exclusivamente clínico de 19 enfermos, lo mismo que en la serie nuestra de igual número de casos, primaron ampliamente los trastornos de conciencia.

Russell piensa que la mortalidad por la malaria en la segunda guerra mundial se debió esencialmente a la encefalopatía (17) y aunque en la literatura la tasa de mortalidad para encefalopatía malárica oscila entre 0 y 47% su pronóstico debe considerarse incierto. Creemos que hay evidencia de que también el pronóstico de la lesión encefálica está íntimamente ligado a la eficacia de la terapia antimalárica para la cepa de *Plasmodium* responsable, pero no entenderíamos en base a nuestros hallazgos histopatológicos la ausencia de secuelas en el caso de muy severa vasculomielinopatía que no resultara fatal. Neva (14) ha relacionado íntimamente el pronóstico y la densidad de la parasitemia.

Ya en 1894 Marchiafava y Bignani (23) enumeran con claridad morfológica las lesiones

más corrientemente descritas como clásicas causadas por *P. falciparum* en el sistema nervioso central. En 1914 Margulis (citado por Thomson) atribuye a estasis y a trombosis de los capilares vecinos el origen de los nódulos que luego Dürck y otros consideran verdaderos granulomas. Thomson y Annecke (22) mencionan que Dürck y Marinescu entre 1917 y 1925 postularon que la lesión granulomatosa es el resultado de un proceso inflamatorio defensivo contra las "toxinas maláricas" y que los casos no fatales invariablemente dejan secuelas. Se han invocado otras teorías sobre los cambios patológicos básicos, como por ejemplo que la disfunción cerebral es causada por trombosis o taponamiento de los vasos cerebrales por pigmento y eritrocitos infectados y por proliferación endotelial, o que se trata de un consumo anormal de fibrinógeno (24), o simplemente que los cambios son el resultado de la anemia y del déficit para el transporte de oxígeno por los glóbulos rojos parasitados (14, 17); que los eritrocitos parasitados presentan mayor adhesividad lo cual llevaría a una oclusión vascular que se agregaría a un aumento de permeabilidad capilar dando como resultante edema cerebral (25) que sería de tipo tanto vasogénico como cito-tóxico (26). Por otra parte de acuerdo con Miller (12), se piensa que la lesión inicial ocurre en la barrera hematoencefálica con aumento de su permeabilidad y que la oclusión vascular es secundaria, favorecida por los cambios funcionales encontrados en los glóbulos rojos tales como aumento de su viscosidad, pérdida de su elasticidad y de su poder para formar "pilas de monedas" en la luz capilar. Maegraith (27) considera que el bloqueo de los vasos sanguíneos cerebrales ocurriría como fenómeno final, iniciado con el aumento de permeabilidad de membrana en el período de alta parasitemia, como sucede en otros procesos inflamatorios.

Las anomalías en la coagulación de la sangre, coagulación intravascular, de acuerdo con Dennis (28) jugarían un papel importante en la fisiopatología de la encefalopatía malárica y no es posible todavía juzgar qué papel pueda tener en este proceso la presencia del plasmodium dentro de las plaquetas, descrita recientemente por Fajardo (29) en el animal de experimentación.

Thomas (20) anota que Wright utilizando hamsters a los cuales practicó timentomía tem-

prana no pudo producir lesiones cerebrales en malaria experimental y supuso entonces que esta circunstancia pudiese estar ligada a la presencia de un autoanticuerpo; probablemente hay relación muy estrecha entre la deficiencia inmunitaria y la ausencia de manifestaciones neurológicas en los niños con kwashiorkor que contraen malaria, según observó el mismo Thomas.

En 1969 Poser introduce el concepto de vasculomielinopatía diseminada y es nuestro propósito demostrar que la encefalopatía malárica debe ser considerada como una reacción hiperérgica cuyo cambio anatómico básico es la lesión de la unidad vena-mielina. Se considera sistema vasculomielínico a aquel integrado por un soporte vascular y el complejo neurona-axón, célula de Schwann y mielina. La alteración en cualquiera de sus partes lleva a la mielinoclasia (desmielinización perivenosa) pero el punto de partida para el caso de las reacciones hiperérgicas son los cambios en la pared venosa; tal lesión sería causada por una reacción inmunológica tipo hipersensibilidad retardada (IV de Gell y Coombs). La lesión incluye todo el sistema pudiendo alterar vénulas, capilares y/o arteriolas hasta su oclusión, produciendo las manifestaciones clínicas de acuerdo con el sitio lesionado. Las reacciones no se suceden en orden estricto y pueden ser concomitantes; su espectro histopatológico, que Poser resumió hace 7 años (Gráfica 1), a nuestro modo de ver compendia todas las lesiones encontradas en nuestros 19 casos, teniendo que agregar solamente el pigmento y el parásito (Tabla 6).

En las Figuras 2 a 9 es muy fácil reconocer todos los cambios de la reacción hiperérgica que tienen como base alteraciones vasculomielinopáticas. El edema tuvo un grado muy variable, pero fue siempre más frecuente y severa la mielinoclasia y sólo en tres casos un infiltrado de células redondas muy denso se observó en el espacio perivenoso; unas veces se vió isquemia y en otras ocasiones primó la hemorragia, alteraciones que con frecuencia se asociaron en un mismo caso, e incluso en un mismo campo microscópico (Figura 9). La microtrombosis hialina, la necrosis de la pared venosa con salida transparietal de eritrocitos y de material como plasma, también se demostraron en forma muy patente (Figuras 4, 5, 6).

Es importante destacar que en la encefalopatía malárica, a semejanza de lo que hemos visto en otras leucoencefalopatías difusas (30, 31), el estudio histopatológico de un caso fatal puede mostrar solamente edema con lesión insignificante de la mielina perivenosa, mientras en otro puede primar francamente la hemorragia y/o la desmielinización perivenosa; a veces lo más aparente es el infiltrado de células redondas, pero no son raros los casos en los cuales un estudio metódico del neuroeje pone en evidencia la suma de todos los elementos resumidos en la Gráfica 1.

El "granuloma malárico" que observamos en 6 casos (Figuras 10, 11), en esencia está constituido por acúmulos de tamaño variable de células gliales, en el centro de los cuales a veces se puede reconocer un capilar o una vénula. Creemos que sin duda son buenas las descripciones que desde la época de Margulis, Dürck y Marinescu se vienen haciendo de este elemento, pero nos parece discutible que constituya un verdadero granuloma.

Con frecuencia se puede demostrar la presencia de microplacas desmielinizadas de límites muy indefinidos, en las cuales parece haber confluencia de varias lesiones perivenosas (Figura 12). También el infiltrado de células redondas es a veces muy difuso y muy denso (Figura 13), lo cual sumado a una marcada celularidad, frecuente en el espacio subaracnoideo (Figura 14) ha hecho que no raramente se aplique el término meningoencefalitis al componente cerebral de la malaria. Como se observa en la Tabla 6, aproximadamente 2 de cada 3 casos muestran pigmento al estudio microscópico del sistema nervioso (Figura 15).

Acerca del papel que pudiese tener la lesión hepática para explicar la encefalopatía de los pacientes con malaria no tenemos ninguna respuesta, pero subrayamos que no existe semejanza alguna entre el cuadro histopatológico que hemos descrito y las alteraciones del encéfalo en pacientes que fallecen después de un coma hepático prolongado, una semana o más, lesión muy bien descrita por Adams y Foley (32).

El aspecto coagulación intravascular no fue cuidadosamente analizado en este estudio, realizado básicamente en forma retrospectiva y notamos además que la literatura en relación con este punto es todavía escasa.

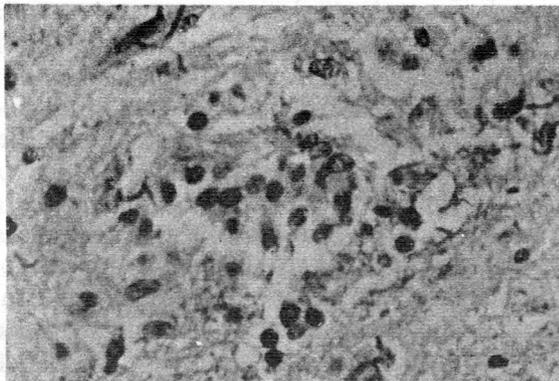


Figura 10-Grupo de células gliales que están reuniéndose y constituyen la fase inicial de formación del llamado granuloma malarico. H. & E. 650 X.

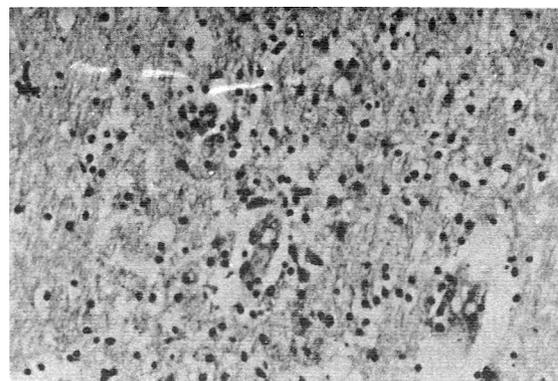


Figura 13 Infiltración difusa de células redondas. Esta es la imagen que a veces ha sido denominada cerebritis y aún encefalitis. H. & E. 250 X.

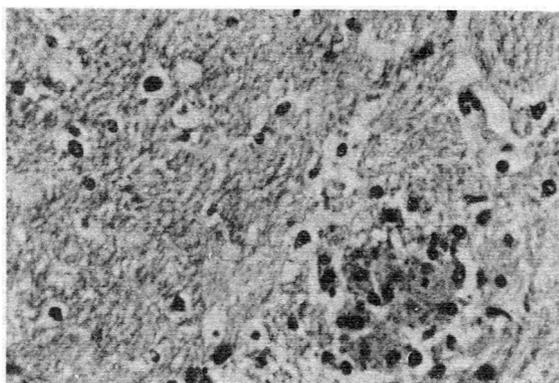


Figura 11 -"granuloma malarico" completamente constituido. H. & E. 400 X.

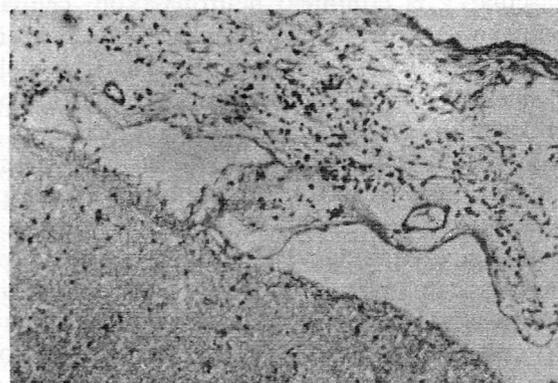


Figura 14 - Hiper celularidad marcada del espacio subaracnoideo en relación estrecha con la presencia a veces de 50-100 y más células en el L.C.R. de pacientes con encefalopatía malarica. Este cambio es responsable de que no excepcionalmente sea planteado un diagnóstico clínico diferencial con formas varias de meningitis. H. & E. 100 X.

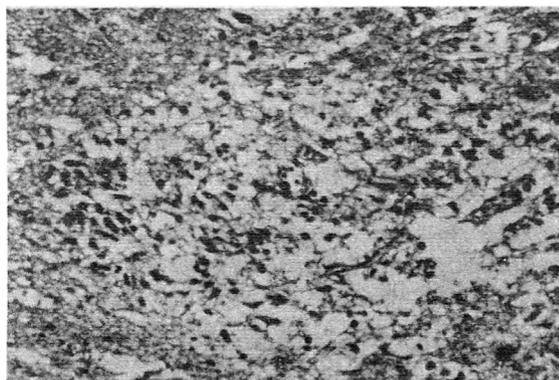


Figura 12-Area de desmielinización de límites indefinidos y que parece ser el resultado de la confluencia de varias lesiones periventriculares. H. & E. 250 X.

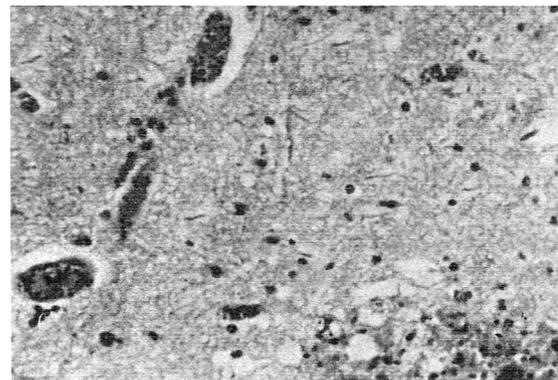


Figura 15-Corresponde al caso de la Figura 1 y se nota que es muy abundante el pigmento en forma de gránulos finos y homogéneos. H. & E. 250 X.

Queremos enfatizar finalmente que, por lo menos en una mayoría de casos, existe una estrecha correlación entre la severidad del cuadro clínico y el grado de las lesiones histopatológicas y que enfocando el componente cerebral de la malaria como un proceso que afecta esencialmente la unidad vaso-mielina, de la manera como en este trabajo se ha expuesto, resulta más fácil comprender el dramatismo que caracteriza su síndrome clínico.

RESUMEN

Los autores revisan las 10.338 necropsias practicadas en el Centro Hospitalario San Juan de Dios de Bogotá, en 20 años a partir de 1954 y las 2.504 practicadas entre 1962 y 1974 en el Hospital Militar Central de Bogotá. De 42 pacientes fallecidos por paludismo, 19 casos, (45.2%) llenan los criterios de Encefalopatía malarica fijados en este estudio. Se demuestra que a nivel microscópico el componente neurológico de la malaria es una encefalopatía que reproduce fielmente la imagen de las vasculomielinopatías diseminadas y pone en evidencia que con gran frecuencia hay estrecha correlación entre el grado de las lesiones histopatológicas y la severidad del cuadro clínico. Por primera vez en la literatura se intenta relacionar directamente el dramatismo del síndrome clínico que presenta la encefalopatía malarica con el hecho histopatológico, bien ilustrado en este estudio, de que la alteración anatómica fundamental es difusa y es selectivamente a nivel de la unidad vaso-mielina.

SUMMARY

A review of 10.338 autopsies comprising a 20 year period (1.954 - 1.974), at the University Hospital of San Juan de Dios and of 2.504 during 12 years (1.962 - 1.974) at the Hospital Militar Central, both from Bogota, was made by the authors.

Nineteen (45.2%) from 42 cases dying from malaria fulfilled the diagnostic criteria of malarial encephalopathy presented in this study.

The authors believe that this is the first attempt to correlate the severity of the clinical syndrome of the malarial encephalopathy with the histopathological picture, which consist in a

diffuse and selective damage to the vaso-myelin unit of the brain as is well illustrated in this study.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Deaderick, W. H.: A practical study of Malaria, W. B. Saunders, 1909.
- 2.- Castellani, A. and Chalmers, A. J.: Manual of tropical medicine. Third-Ed. William-Wood and Co., 1919, pp. 1129.
- 3.- Manson-Bahr, Ph. H.: Manson's tropical diseases. Thent ed. Cassell and Co., 1935. pp. 1.
- 4.- Nocht, B. y Mayer, M.: El Paludismo. Traducción de la 2a. Ed. Alemana Revisada. El Ateneo, Buenos Aires, 1938.
- 5.- Boyd, M. F. et al.: A Symposium of Human Malaria. The American Association for the advancement of science, Washington, D. C., 1941.
- 6.- Elmendorf, J. E. Jr. et al.: Practical Malaria survey and control procedures and their application to emergency situations. Army School of Malariology. U. S. A., 1944.
- 7.- Ash, J. E. and Spitz, S.: Pathology of tropical diseases. Saunders Co., 1945. pp: 206.
- 8.- Moreno, I., Cadena, M. A. y Gast, A.: Estudios sobre paludismo en el Valle del Magdalena. Depto. Nal. de Higiene. Ed. Cromos. Bogotá, 1934.
- 9.- Ferro, C. A.: Paludismo, Problema de Salud Pública. Trib. Med. Colombia 49: A3, 1974.
- 10.- Tiggert, W. D.: The Malaria Problem. Arch. Int. Med. 129: 605, 1972.
- 11.- Uribe, A. y col.: Malaria: Hallazgos clínicos hematológicos y hepáticos. Su tratamiento. Ant. Med. 19: 157, 1969.
- 12.- Miller, L. H., Chien, S. and Uranie, S.: Decreased deformability of Plasmodium infected red cells and its possible relation to cerebral malaria. Am. J. Trop. Med. Hyg. 21: 133, 1972.
- 13.- Restrepo, A.: Resurgimiento de formas graves de paludismo en Colombia. Ant. Med. 24: 233, 1974.
- 14.- Neva, F.: Malaria: Host Defense mechanisms and complications. Ann. Int. Med. 73: 295, 1970.
- 15.- Rigdon, R. A. and Fletcher, D. E.: Lesions in the brain associated with malaria: Pathologic study on man and experimental animals. Arch. Neurol. Psychiat. 53: 191, 1945.
- 16.- Poser, Ch. M.: Disseminated Vasculomyelinopathy. Acta Neurol. Scand. Suppl. 37: 45, 1969.
- 17.- Daroff, R., Deller, J., Kastl, A. and Blocker, W.: Cerebral malaria. JAMA 202: 679, 1967.
- 18.- Betancur, S., Ricaurte, B. y Ramírez, M.: Malaria cerebral. Revisión clínica de 30 casos. Informe preliminar. Ant. Med. 24: 27, 1974.

- 19.- Seitz, H. M.: Demonstration of malarial antigens in the sera of Plasmodium Berghei-infected mice. *J. Parasitol.* 58: 179, 1972.
- 20.- Thomas, L. D.: Clinical and histopathological correlation of cerebral malaria. *Trop. Geog. Med.* 23: 232, 1971.
- 21.- Fall, S. V. and Walker, A. S.: Fatal case of imported cerebral malaria in the U. S. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 66: 526, 1972.
- 22.- Thomson, J. G. and Annecke, S.: Observations on the Pathology of the central nervous system in malignant tertian malaria, with remarks on certain clinical phenomena. *J. Trop. Med. Hyg.* 29: 343, 1926.
- 23.- Marchiafava, E. and Bignani, A.: On Summer-autumn malarial fever. The New Sydenham Society, London, 1894.
- 24.- Devakul, K., Harinasuta, R. and Reid, H.: Labelled fibrinogen in cerebral malaria. *Lancet* 2: 886, 1966.
- 25.- Heineman, J.: The clinical syndrome of malaria in the U. S. *Arch. Int. Med.* 129: 607, 1972.
- 26.- Manz, H. J.: The Pathology of cerebral edema. *Human. Path.* 5: 291, 1974.
- 27.- Maegraith, B.: Complications of falciparum Malaria. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 45: 1.061, 1969.
- 28.- Dennis, L. H., Eichelberger, J. W., Inman, M. M. and Conrad, M. E.: Depletion of coagulation factors in Drug Resistant Plasmodium falciparum malaria. *Blood* 29: 713, 1967.
- 29.- Fajardo, L. F.: Malarial parasites in mammalian platelets *Nature* 243: 298, 1973.
- 30.- Toro, G., Vergara, I., Restrepo, M. y de Toro, G.: Leucoencefalopatía difusa aguda. Una forma de vasculomielinopatía diseminada. Estudio de 15 casos. *Acta Med. Col.* 1: 93 - 104, 1976.
- 31.- Toro, G. y Vergara, I.: Reacciones neuroparalíticas por vacunación antirrábica a base de tejido nervioso - cerebro de ratón lactante (CRL). Memorias del I Seminario Internacional y III Nacional de Rabia, 1-7 Sept., Cali, 1974. Cali - Colombia. Impreso OFFSET Servisalud, Valle, Cali, pp. 65 - 85.
- 32.- Adams, R. D. and Foley, J. M.: The neurological disorder associated with liver disease. *Metabolic and Toxic diseases of the Nervous System.* Vol. 32. Proceedings of the Association for Research in Nervous and Mental Disease. Williams and Wilkins, Co., Baltimore, 1953.

El *Senecio formosus* es una planta que se ha utilizado por vía tópica o ingerida en infusiones para el tratamiento del dolor y la inflamación en diferentes tipos de lesiones. A pesar de que desde hace más de 60 años existen informes de la afección hepática por la ingestión de esta sustancia, hoy en día se sigue promoviendo su uso y se dispone de variadas presentaciones comerciales. Este particular artículo describe un completo estudio fitoquímico de esta planta, el estudio farmacológico y anatomopatológico en animales de experimentación, así como el análisis clínico e histopatológico de

16 casos de enfermedad veno-oclusiva hepática en pacientes que ingirieron infusiones de árnica. El estudio fitoquímico, así como los modelos de experimentación en animales, permitieron establecer que la retrorsina, un alcaloide, es la principal responsable de su efecto hepatotóxico. Adicionalmente, se encontraron semejanzas entre las lesiones hepáticas en los animales de experimentación y los hallazgos en seres humanos. Un artículo único en la literatura médica, vigente después de 46 años.

EFECTOS ADVERSOS DE LOS EXTRACTOS DE LA PLANTA SENECIO FORMOSUS (ARNICA) EN EL HIGADO HUMANO Y EN EL ANIMAL DE EXPERIMENTACION (E. V-O. H.)

M. ARGÜELLO, G. TORO, J. E. OSPINA, F. C. MUÑOZ

Se realizó un estudio fitoquímico de la planta *Senecio formosus* "árnica" y se encontró que de los 7 alcaloides que contiene, el 50% lo constituye la retrorsina; la base química de este alcaloide pertenece al grupo de los ésteres de las 1 - hidroximetil -1:2-dehidro - 7 hidroxipirrolizidinas y es la responsable directa de la acción hepatotóxica de esta planta.

El estudio farmacológico experimental que practicamos en ratones demostró que las máximas lesiones se obtienen administrando por vía oral los alcaloides de las hojas y las lesiones en el animal experimental

fueron sensiblemente asimilables a las que observamos en 21 biopsias y 11 necropsias humanas. Esta es la primera experiencia que se realiza en animales con base en el *Senecio formosus*.

El estudio clínico, de laboratorio y los cambios histopatológicos al microscopio de luz establecen plena coincidencia en nuestros 16 casos colombianos y las series previamente descritas.

Se subraya la gran importancia de los estudios endoscópicos toda vez que se sospecha la posibilidad de una enfermedad veno-oclusiva del hígado consecutiva a la ingestión de infusiones de árnica.

Es ésta la segunda oportunidad en que se ha investigado ampliamente la ultraestructura de las alteraciones hepáticas producidas en el hombre por el *Senecio formosus*.

Podemos establecer que estos cambios son estrechamente comparables con los obtenidos experimentalmente en diversas especies animales.

INTRODUCCION

En nuestra medicina popular es común el uso de plantas aunque la mayoría de las veces se desconoce el fundamento científico de su eventual acción y se ignoran sus efectos

Dr. Milton Argüello J.: Profesor Titular de Medicina Interna, jefe Sección de Gastroenterología, Facultad de Medicina Universidad Nacional, Bogotá; Dr. Gabriel Toro G.: Profesor Asociado de Patología. Facultad de Medicina Universidad Nacional, Miembro del grupo de Patología del Instituto Nacional de Salud, Bogotá; Dr. Julio E. Ospina: Director Sección de Microscopía Electrónica, Instituto Nacional de Cancerología, Director Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá; Dra. Flor Cecilia Muñoz Q.: Químico Farmacéutico, Universidad Nacional de Colombia.

Trabajo ganador del Premio "Caja Nacional de Previsión- Gustavo Montejó" y Congreso Colombiano de Medicina Interna, 1.976, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Argüello.

tos colaterales; éste es concretamente el caso del *Senecio formosus* conocido comúnmente como "árnica".

El hábito tan común en nuestras gentes de usar el "árnica" en forma de cataplasmas o ingerida en infusiones y tinturas nos permitió en un lapso inicial de 5 años (1.964 - 1.968) observar los primeros 9 casos colombianos de los efectos nocivos para el hígado ocasionados por su ingestión (1). Decidimos entonces realizar este trabajo cuyos objetivos han sido, por una parte el estudio fitoquímico y farmacológico del *Senecio formosus* para determinar la naturaleza, hasta ahora desconocida, de las sustancias que posee y mediante la experimentación farmacológica, administrando a ratones los extractos de las hojas completas, de las hojas desengrasadas o los alcaloides totales presentes en ellas, identificar las sustancias responsables de su toxicidad estudiando las lesiones precoces producidas en el hígado del animal de experimentación. El otro propósito es presentar los aspectos clínicos, de laboratorio y los hallazgos histopatológicos en biopsia y/o en autopsia de los 16 casos humanos de Enfermedad Venooclusiva del Hígado (E.V -O.H.) consecutiva a la ingestión de "árnica", que en el lapso de 12 años (1.964 - 1.976) se han podido identificar en nuestro país.

En nuestra revisión sólo encontramos un antecedente sobre el estudio ultraestructural de biopsia de hígado humano con E.V-O.H. (2), aspecto al que hemos dedicado especial atención.

ESTUDIO FITOQUÍMICO DEL *SENECIO FORMOSUS*

Material y métodos

Material vegetal: se trabajó con el *Senecio formosus* H.B.K, clasificado por el Profesor Hernando García Barriga. El ejemplar correspondiente figura en el Herbario Nacional Colombiano Bajo el No. 135565 (Figura 1) y su clasificación botánica es: División: Embriofitas Sifonogamas. Clase: Dicotiledóneas. Orden: Campanulales. Familia: Compositae. Género: *Senecio*. Especie: *formosus*.

Nombres vulgares: Arnica, árnica falsa, árnica de Bogotá (Páramo de Choachí), ár-

nica de páramo (Páramo de Guasca), árnica colombiana.

Características: Es una planta herbácea, erecta, distribuida en los páramos de la cordillera oriental de Colombia, (también existe en Venezuela y Ecuador), en pisos térmicos entre los 2.800 y 4.000 metros de altura sobre el nivel del mar.

Recolección del material vegetal: se efectuó en el Páramo de Guasca a 3.000 metros sobre el nivel del mar, el 15 de Septiembre de 1.973 y en el Páramo de Palacio a 3.200 metros sobre el nivel del mar, el 6 de Diciembre de 1.973.

Preparación del material: Se separaron las hojas, el tallo, la raíz y las flores y se analizaron separadamente.



Figura 1. *Senecio formosus*, "árnica"

Análisis fitoquímico preliminar: Fue realizado con el polvo de las hojas, y con el polvo de la raíz y el tallo según la técnica de M.E. Wall (3); con el extracto obtenido de color verde oscuro, se practicaron las siguientes investigaciones.

Saponinas: Negativo (prueba de espu-

Tabla 1.-Pruebas cualitativas para los alcaloides del Senecio Formosus.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
HOJAS	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++	+	.	+
RAIZ Y TALLO	++	++	+++	++	+++	+++	++	+	.	.

++++ MUY ABUNDANTE
 +++ ABUNDANTE
 ++ POCO
 + MUY POCO
 - NADA

1.- VALSER
 2.- BERTRAN
 3.- MAYER
 4.- BOUCHARDAT
 5.- WAGNER

6.-DRAGENDORFF
 7.-SONNENSCHNEIDEN
 8.- HAGER
 9.- REINECKATO DE AMONIO
 10.- TRICLORURO

ma y de hemolisis de glóbulos rojos).

Flavonoides: Negativos.

Acidos y Fenoles: Positivos.

Taninos: Positivos.

Alcaloides: La Tabla 1 resúmelos reactivos utilizados y el resultado de los análisis.

Mediante este estudio se demostraron las mismas sustancias en las hojas, la raíz y el tallo, pero con mayor concentración en las hojas, por lo cual la experimentación se realizó con polvo de éstas.

Marcha fitoquímica según Floriani (4): Con el polvo de las hojas del Senecio formosus se llevó a efecto la marcha Fitoquímica de Floriani para plantas medicinales, modificada por Calderón (5) que consta de dos fases.

Primera fase: Con 50 gramos del polvo de hojas, expuesta durante 6 horas al baño de María con una mezcla de éter etílico y cloroformo se obtiene una solución, que luego se evapora; el residuo se divide en dos partes, una se trata con 15ml. de HCl al 15% y otra con 15ml. de NaOH al 2%.

Acidos orgánicos: Se investigaron en la solución alcalina y fueron positivos.

Otros análisis: Ceras (-), Grasas (+) Acidos grasos (+). Principios amargos (+) Resinas y Pigmentos (-) Alcaloides (+).

Segunda fase: 50 gramos de material pulverizado y tamizado se someten a una destilación por arrastre de vapor de agua. Se investiga:

Alcaloides volátiles (-)
 Acidos volátiles (-)

Aceite esencial (+) que se oxida rápidamente y es de olor repugnante.

La presencia de sustancias grasas y alcaloides se consideró el hallazgo más importante por lo cual se procedió a su extracción para efectuar con ellas el estudio toxicológico y farmacológico.

Extracción de las sustancias grasas: Probada la técnica cualitativa para extracción de sustancias grasas, se procedió a su determinación cuantitativa con 335.2 gr. del polvo de las hojas obteniéndose un residuo que pesó 23 gr. (extracción con éter de petróleo).

Extracción y purificación de los alcaloides: Según la técnica de Novelli (6), 300 gramos del polvo de las hojas se sometieron a una extracción en caliente con 3 porciones sucesivas de etanol al 95%, pero se observó que se perdía una cantidad considerable de los alcaloides, por lo cual se hicieron modificaciones al método para la determinación cuantitativa, obteniéndose en 200 gramos de polvo de las hojas 1.04 gr. de una mezcla de color amarillento cuyas características correspondían a las de los alcaloides totales.

Aislamiento y purificación del alcaloide principal: Para aislar el alcaloide principal, por cromatografía en capa fina, se aplicó extracto clorofórmico a los alcaloides totales en banda sobre 20 placas de sílice GEL G., de 500 micrones de espesor.

Las placas se desarrollaron con cloroformo - metanol - amoníaco 85:14:1v/v. Se

observó el comportamiento cromatográfico del compuesto y su pureza.

Al evaporar, a sequedad el extracto clorofórmico quedó el alcaloide principal en forma cristalina impura con una sustancia amarillenta, amarga y de naturaleza no alcaloide. Para eliminar estas impurezas se llevó a cabo una recristalización del alcaloide con etanol absoluto en caliente como lo recomiendan algunos investigadores. (7,8).

Cromatografía comparativa: Con muestras de los alcaloides del Senecio, retrorsina e integerrimina, gentilmente cedida por la Universidad de Sao Paulo, fue posible practicar cromatografía comparativa del extracto clorofórmico.

Resultados

El análisis fitoquímico preliminar demostró que se encuentran las mismas sustancias tanto en las hojas, como en la raíz y el tallo, pero en mayor proporción en las hojas por lo cual fueron escogidas para el presente estudio.

En la Tabla 2 observamos los resultados obtenidos en las marchas fitoquímicas efectuadas con las hojas del Senecio formosus.

Los extractos obtenidos con el alcohol etílico al 95% y acetona dieron resultados positivos para alcaloides, por lo cual se consideran estos los mejores solventes, mientras que la mezcla eter etílico-cloroformo (1:1) dió resultado negativo para precipitación de alcaloides.

El estudio cuantitativo de las sustancias grasas obtenidas correspondió a un 6.85% P/P del polvo de las hojas consideradas como sustancia seca. La determinación cuantitativa de los alcaloides obtenidos correspondió a un 0.52% p/p del polvo de las hojas consideradas como sustancia seca.

Se ensayaron diferentes absorbentes y solventes pero se observó que con el solvente para cromatografía, cloroformo-metanol-amoníaco, 60:10:0.5 V/V, y usando como Sílice Gel G, es posible identificar cinco alcaloides, pero en el solvente cloroformo-metanol-amoníaco, 85:14:1 V/V, empleando como soporte Sílice Gel G, el resultado fue superior ya que pudimos identificar siete alcaloides uno de los cuales, el alcaloide principal, constituye el 50% del total.

En la Tabla 3 observamos los resultados obtenidos con la cromatografía comparativa. El alcaloide principal corresponde a la mancha número cuatro y tiene características cromatográficas y reacción frente al revelador similares a las de la retrorsina patrón. El alcaloide presente en la mancha número seis presenta características cromatográficas y reacción frente al revelador similares a la integerrimina patrón. Lo anterior se observó en todos los sistemas de solventes usados.

En la Tabla 4 se observan los resultados obtenidos en las cromatografías del extracto clorofórmico del alcaloide principal.

Tabla 2. Marcha Fitoquímica con las hojas de Senecio Formosus.

SUSTANCIA	CONCENTRACION	SUSTANCIA	CONCENTRACION
TANINOS	+	SAPONINAS	-
ACIDOS ORGANICOS	+	HETEROSIDOS CARDIOTONICOS	-
FENOLES	+	FLAVONOLES	-
ESTEROLES INSATURADOS	+	RESINAS	-
ACIDOS GRASOS	+	CERAS	-
PRINCIPIOS AMARGOS	+	FITOSTECOL	-
ACEITES ESENCIALES	+	PIGMENTOS	-
ALCALOIDES	+ + +	ALCALOIDES VOLATILES	-
GRASAS	+ + +	ACIDOS VOLATILES	-

Tabla 3.- Resultados de la cromatografía

SOLVENTE:	CLOROFORMO - METANOL - AMONIACO 85:14:1 V/V		
PLACAS:	SILICA GEL G. 250 MICRONES.		
REVELADOR;	REACTIVO DE DRAGENDORFF.		
COMPUESTO	MANCHA No.	R.F.	COLOR
EXT. ALCALOIDES	1	0.0	NARANJA
	2	0.07	NARANJA
	3	0.11	NARANJA
	4	0.52	NARANJA
	5	0.74	NARANJA
	6	0.83	NARANJA
	7	0.91	NARANJA
RETRORSINA		0.51	NARANJA
INTEGERRIMINA		0.83	NARANJA

Tabla 4.-Cromatografía del alcaloide principal.

SOLVENTE: CLOROFORMO - METANOL - AMONIACO 85 14: 1 v/v			
PLACAS: SILICA GEL G. 250 MICRONES			
REVELADOR: REACTIVO DE DRAGENDORFF			
COMPUESTO	RF.	COLOR	COMENTARIOS
ALCALOIDE PRINCIPAL	0.52	ANARANJADO	SE COMPORTA COMO LA RETRORSINA PATRON.
RETRORSINA	0.52	ANARANJADO	
INTEGERRIMINA	0.83	ANARANJADO	

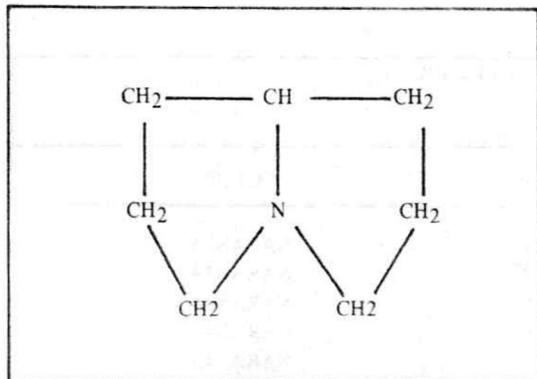
Al revelar varias placas de cromatografía bidimensional (para comprobar la pureza del compuesto aislado) con reactivo de Dragendorff se observó una sola mancha; al hacerlo con yodo-cloroformo se advirtió la presencia de una impureza no alcaloidal que acompaña al alcaloide principal, lo mismo que al evaporar a sequedad el extracto clorofórmico.

No se logró la precipitación del alcaloide principal después de su recristalización con etanol absoluto, lo cual puede deberse a la pequeña cantidad del alcaloide obtenido.

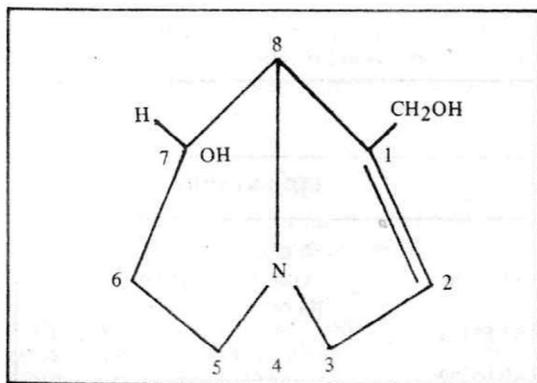
Una vez demostrado que el alcaloide principal contenido en las hojas del *Senecio formosus* (árnica) correspondía al retrorsina creímos terminado el estudio fito-químico anotando que los componentes de

esta especie contienen alcaloides que pertenecen al grupo de las pirrolizidinas (Gráfica 1), de las cuales se han descrito aproximadamente 50 pero no todas con acción hepatotóxica. Las que poseen esta acción, entre las que se encuentra el alcaloide principal obtenido del *Senecio formosus* (Gráfica 2), se caracterizan por ser ásteres de las 1-Hidroximetil-1:2-Dehidro-7 hidroxipirrolizidinas con ácidos hidroxilados o insaturados, conocidos como ácidos néricos, teniendo 4, 5 o 6 cadenas carbonadas y ramificadas.

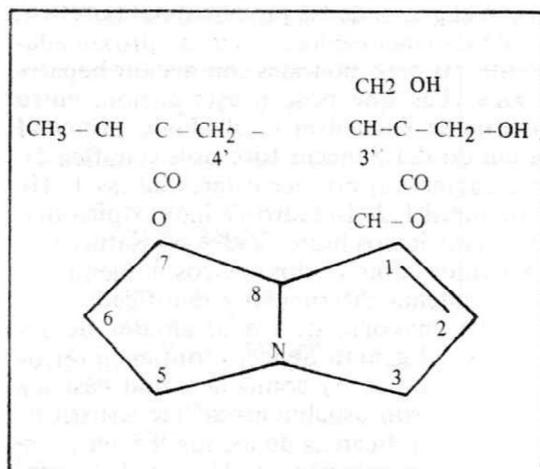
La mayoría de los alcaloides de las plantas del género *Senecio* contienen retrorsina (Gráfica 3) como la mitad básica y los ácidos son usualmente adípicos sustituidos. La significancia de los sustituyentes individuales en relación con la actividad hepatotóxica no se ha definido claramente aún.



Gráfica 1 PIRROLIZIDINA



Gráfica 2- R1TRORSINA



Gráfica 3- RETRONECINA ESTER CICLICO

ESTUDIO FARMACOLOGICO Y EXPERIMENTACION ANIMAL.

Material y métodos.

Con el objeto de comprobar la acción hepato-tóxica de los alcaloides del *Senecio formosus* y observar las lesiones iniciales en el hígado de los animales, se llevó a cabo una serie de experiencias en roedores y en un ovino.

Se emplearon ratones machos de aproximadamente 4 meses de edad que pesaban entre 27 y 30 gramos, colocados en cajas de metal y sometidos a una dieta a base de "Purina" para roedores.

Experimento No. 1: Toxicidad por vía oral del extracto acuoso del polvo de las hojas. Se trabajó con 20 ratones, divididos en dos grupos; a un grupo de 10 ratones se les dió como bebida una solución al 5% (con respecto al polvo de las hojas). Como promedio cada ratón ingirió 2ml. diarios, equivalentes a una dosis de 3.3gr./kg. En el otro grupo, tomado como patrón, se administró agua corriente como bebida.

Tres de los ratones que bebieron el extracto murieron al cabo de 4 semanas y sus hígados fueron extraídos para examen histopatológico.

A las 8 semanas, 2 ratones de los sobrevivientes que estaban tomando el extracto de la planta y 2 del grupo control fueron sacrificados y se extrajeron sus hígados con el mismo fin.

Experimento No. 2: Toxicidad por vía oral del extracto de las sustancias grasas. Se trabajó con 5 ratones, a 3 de los cuales se les dió por vía oral 0.5 ml. de solución acuosa al 5%. Dos ratones fueron dejados como controles. No se observó acción inmediata, se sacrificaron los ratones a las 4 semanas para estudio histopatológico del hígado.

Experimento No. 3: Toxicidad por vía oral del extracto de las hojas desengrasadas. Se utilizaron 20 ratones, con el mismo esquema del experimento No. 1, pero en esta ocasión se empleó el polvo de las hojas desengrasadas. Al cabo de 4 semanas, tres de los ratones que bebieron la solución murieron y sus hígados fueron extraídos para examen histopatológico.

A las 8 semanas dos de los ratones sobrevivientes que estaban tomando el extracto

to y dos del grupo control fueron sacrificados para estudio histopatológico de sus hígados.

Experimento No. 4: Toxicidad por vía intraperitoneal del extracto acuoso de las hojas. Se realizó con 5 ratones, a tres de los cuales se les inyectó por vía intraperitoneal solución isotónica al 1% respecto al polvo de las hojas con pH de 8.5 y dosis de 80mg Kg peso. Los otros dos ratones fueron dejados como patrones inyectándoles intraperitonealmente una solución salina con pH igual al de la solución acuosa de las hojas. Ocho semanas más tarde fueron sacrificados y sus hígados extraídos para examen histopatológico.

Experimento No. 5: Toxicidad por vía intraperitoneal del extracto alcohólico de las hojas. Se preparó extracto alcohólico a partir de 30 gr. del polvo de las hojas y se sometió a extracción con 300 ml. de etanol del 95% en un soxhlet durante 72 horas; el extracto alcohólico se evaporó y el residuo se disolvió en agua destilada para preparar una solución al 1% de pH neutro.

Se trabajó con 5 ratones, a 3 de los cuales se les inyectó por vía intraperitoneal 80 mg/Kg. de peso. Dos ratones fueron tomados como control inyectándoles intraperitonealmente una solución salina con pH igual al del extracto. Los ratones fueron sacrificados a las 8 semanas para estudio histopatológico del hígado.

Experimento No. 6: Toxicidad por vía oral de los alcaloides totales del polvo de las hojas. Se utilizó una solución de los alcaloides totales obtenida de la siguiente forma: 104gr. de los alcaloides totales obtenidos por el método de extracción ya descrito, se disolvieron en ácido cítrico al 1%, se neutralizaron con soda 0.1N, hasta un pH de 8 aproximadamente, se completó volumen, obteniéndose una solución alcaloidal al 0.1% con la cual se llevó a cabo el experimento.

Se tomaron 20 ratones, a 10 de los cuales se les colocó como bebida la solución de los alcaloides totales correspondiendo a una dosis diaria de 66.5 mg./Kg.

Diez ratones, utilizados como controles, bebieron agua corriente. La muerte de los animales que bebieron el extracto alcaloidal ocurrió a los 6, 22, 30 y hasta 50 días; en un término no superior a este último se sa-

crificaron dos animales de cada grupo para estudio histopatológico del hígado.

Experimento No. 7: Toxicidad por vía intraperitoneal de dosis únicas ascendentes de los alcaloides totales. Como en el estudio anterior se preparó una solución al 0.33% P/V. Se utilizaron 12 ratones, a 6 de los cuales se les inyectó por vía intraperitoneal la solución isotónica al 0.33% P/V de los alcaloides totales con las siguientes dosis:

Ratón No.	Dosis mg./Kg
1	30
2	60
3	100
4	120
5	240
6	480

Los 6 ratones restantes fueron dejados como patrones inyectándoles intraperitonealmente solución salina. A medida que fueron muriendo se les extirparon los hígados para examen histopatológico.

Experimento No. 8: Toxicidad por vía oral de una dosis única de los alcaloides totales. Se utilizó la misma solución de la experiencia anterior, se trabajó con 5 ratones a los cuales por medio de sonda gástrica se les administró 60 mg/kg. peso, luego se sacrificaron a los 30 días y se extirparon los hígados para estudio histopatológico.

Experimento No. 9: Se llevó a cabo con un ejemplar de la especie ovina al cual se le administró diariamente 1 gr./kg. peso de la planta por 25 días. El material seleccionado para estudio histopatológico, procesado en su etapa inicial por el Instituto Colombiano Agropecuario (I. C. A.), fue sometido luego en el Instituto Nacional de Salud y de acuerdo con el propósito central de este trabajo, a un grupo de técnicas histológicas especialmente orientadas a investigar las alteraciones en el retículo, los vasos, los canalículos, la célula hepática y demás elementos constitutivos del hígado. Se practicaron además de la tinción de hematoxilina-Eosina coloración para fibras reticulínicas, fibras elásticas, Tricromo de Masson y Hematoxilina-Acido fosfotúngstico (PTAH.). En muchos casos la necropsia fue total y en otros, incluyó, tres, cuatro o más órganos.

El material histopatológico se estudió a ciegas y posteriormente se confrontó con

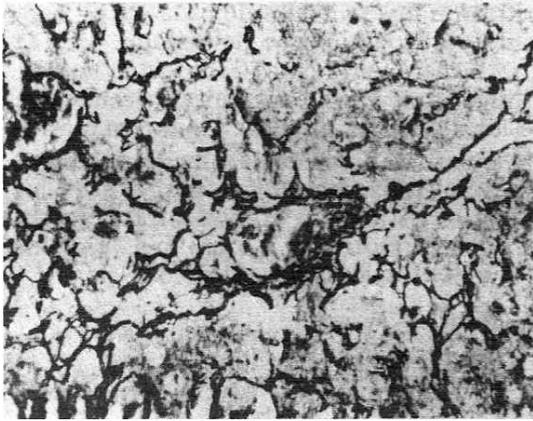


Figura 2.- Aumento de las fibras de reticulina y engrosamiento de la pared de una vena hepática pequeña en un ratón que recibió el alcaloide por vía oral durante 22 días. Tinción para retículo, 100 x Aprox.

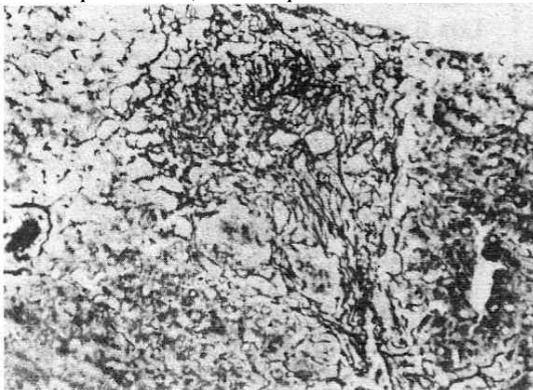


Figura 3.- Trama muy densa de fibras de reticulina con eliminación casi total de la luz de la pequeña vena que aparece en el centro, en un ratón que recibió por vía oral el alcaloide durante 30 días. Tinción para retículo, 100 x Aprox.

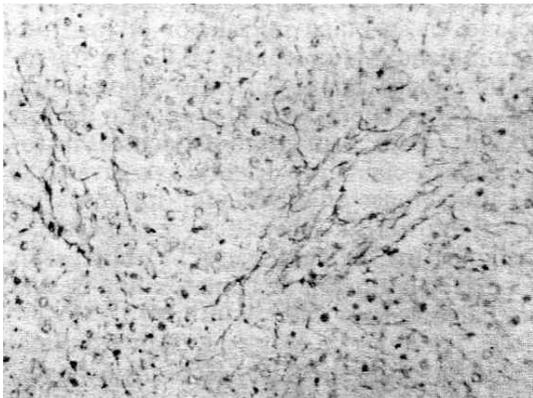


Figura 4.- Marcado engrosamiento de la pared y disminución proporcional de la luz de una vena hepática en el mismo animal de la Figura 3. Tinción para retículo, 250 x Aprox.

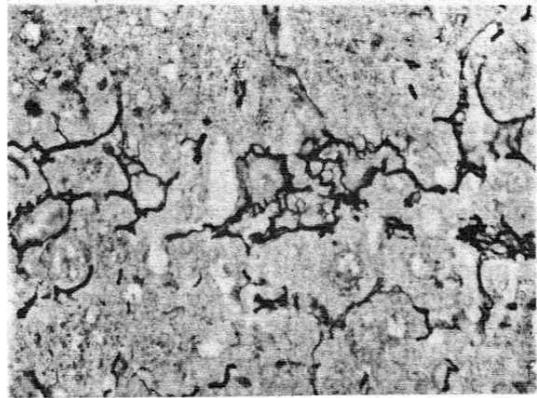


Figura 5.- Notoria fragmentación, cambios en el diámetro y amontonamiento de las fibras de reticulina, no solo en la contigüidad de las pequeñas venas que aparecen en el centro sino a distancia. Tinción para retículo, 250 x Aprox. Este ratón recibió el alcaloide por vía oral durante 30 días.

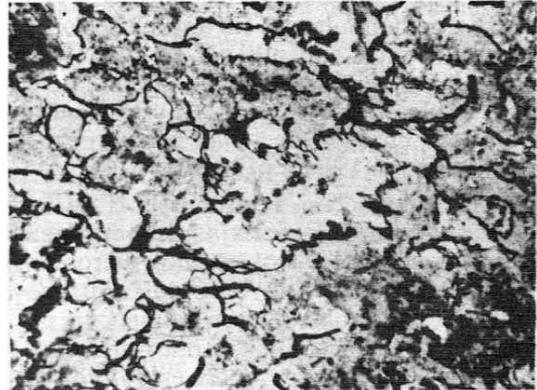


Figura 6.- La distribución anómala, fragmentación y colapso de las fibras de reticulina alcanzan la parte media del lobulillo. Tinción para retículo, 250 x Aprox. (Este ratón recibió el alcaloide por vía oral durante 30 días).

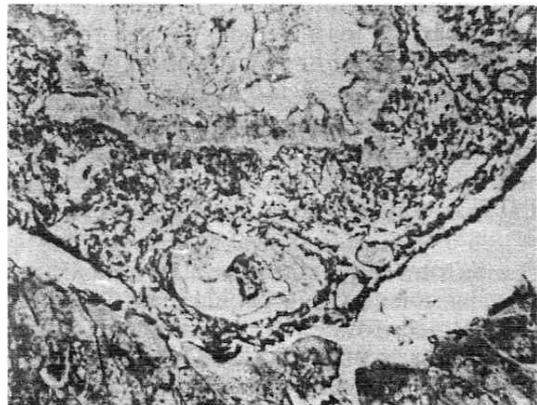


Figura 7.- El aumento marcado del espesor de la pared en este conducto biliar es fundamentalmente a base de fibras de reticulina. Tinción para retículo, 400 x Aprox. (Este ratón recibió el alcaloide por vía oral durante 30 días).

las condiciones de los diferentes experimentos.

Resultados

Nuestros hallazgos demuestran que los cambios máximos en el animal experimental se obtienen con el alcaloide de las hojas del *Senecio formosus*, administradas por vía oral; utilizando la vía intraperitoneal se producen alteraciones mínimas.

En nuestra experiencia las alteraciones básicas son exclusivas del hígado y lo principal es una alteración del retículo con aumento variable de las fibras de reticulina en la pared de las venas de menor calibre (Figuras 2, 3 y 4). Es notable la fragmentación de estas fibras con irregularidades en su diámetro, distribución anómala y franco colapso sobre todo en la zona del lobulillo contigua a las venas más afectadas pero también a mayor distancia alcanzando su parte media. (Figuras 5 y 6). Fué un hallazgo constante, comparable entre ratón y ovino en condiciones experimentales similares, que en el mismo animal alternen venas lesionadas con otras totalmente normales. Con frecuencia aproximada del 25% se observó un engrosamiento de la pared de los ductos biliares esencialmente a base de fibras reticulínicas (Figura 7) y otra vez alternan los ductos lesionados con ductos completamente normales. Los cambios hiperplásicos de la célula hepática, con frecuencia denominados megalocitosis y señalados como cambios básicos en la intoxicación con otras especies del *Senecio*, son en nuestro material discretos o inexistentes; fueron muy moderados en cinco animales que recibieron el tóxico por vía oral y solamente un ratón que mostraba frecuente necrosis hepatocelular tenía estos signos de regeneración. (Figura 8). Solo uno de los animales que recibió el extracto de las hojas por vía intraperitoneal hizo extensa oclusión séptica de la vena porta con varios infartos secundariamente infectados. Interpretamos esto como no relacionado con la acción tóxica de la planta sino más bien como efecto de trauma e infección en el curso del experimento.

No demostramos veno-oclusión en ningún órgano diferente al hígado, tal como lo habíamos notado en nuestros casos humanos. A nuestro modo de ver la coloración

más útil para el cambio veno-oclusivo es la de retículo.

Todas las lesiones histopatológicas que resumen lo positivo de nuestros hallazgos en este experimento las consideramos incipientes o tempranas y notamos semejanza de ellas con las alteraciones de biopsias obtenidas tempranamente en el curso de la E.V - O.H. en el hombre. Hemos ya planeado examinar los cambios tardíos en el animal experimental, la posibilidad de causar a largo plazo cirrosis y/o tumor y hacer comparaciones con etapas equivalentes de la lesión hepática en el hombre; igualmente aplazamos para entonces detallar las alteraciones clínicas que presenta el animal en las diferentes etapas de evolución.

La muerte de los animales cuando ocurrió espontáneamente no obedeció a la lesión hepática sino usualmente a una infección intercurrente, lo más común infección respiratoria y septicemia, tal vez facilitadas por una disminución de las defensas en el animal sometido a esta intoxicación.

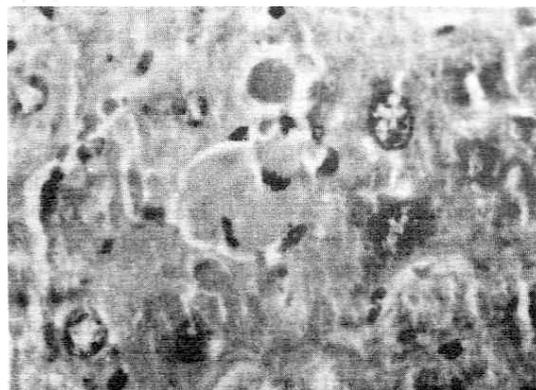


Figura 8.- El cambio nuclear claramente indicador de hiperplasia de los hepatocitos (megalocitosis) alterna en este ratón, que recibió el alcaloide por vía oral durante 50 días, con necrosis hepatocelular que se aprecia muy bien hacia el centro de la figura. Tinción H.E, 400 x Aprox.

RESEÑA HISTORICA

El primer informe sobre la acción tóxica de los *Senecios* fue dada en 1.883 por

Osler (9). En 1.904 Chase (10), en Sudáfrica, se refirió a una dolencia que atacaba a los caballos y sospechando que la lesión del hígado era producida por la ingestión de una planta del género *Senecio* (*S. burchellii* D.C.), reprodujo la lesión dando a los animales dicha planta en su alimentación.

Después de los trabajos de Watt (11) en 1.909 y de Cushny (12) en 1.911 se probó la responsabilidad de los alcaloides del *S. latifolius* en el daño hepático causante de la muerte de los animales de pastoreo en el Africa del Sur.

En los humanos, la primera descripción se refiere a la entidad conocida como "Bread Poisoning" por Albertyn en 1.918 según Willmot y Robertson (13); estos autores a su vez le atribuyen al *S. burchellii* D.C. y al *S. ilicifolius* Thun, plantas que contaminaban los cultivos del trigo utilizado en la fabricación del pan, la producción de cirrosis del hígado. Steyn en 1.930 amplió la investigación sobre el "Bread Poisoning" en su libro "The Toxicology of Plants in South Africa" (14) y concluyó que las especies del género *Senecio* eran las responsables de la enfermedad. Simultáneamente se desarrollaron otras investigaciones en relación con la enfermedad en el ganado, lo cual permitió identificar en Inglaterra y en Canadá el Ragwort (*S. jacobaea* L.) como causante de la enfermedad de Pictou, conocida en Nueva Zelanda como enfermedad de Winton. En Nebraska se señaló al *S. ridelli* como responsable de la "Walking Disease" de los caballos.

Un informe de 1976 (15) refiere numerosos casos humanos de E.V-O.H. en Afganistán consecutivos al consumo de pan hecho de trigo contaminado con semillas de *Heliotropium*; el examen de 7.200 habitantes de las aldeas afectadas mostró evidencia de enfermedad hepática en el 22.6%. Simultáneamente B.N. Tandon y colaboradores de Nereos Dehli (16) se refirieron a un brotesemejante, probablemente causado por consumo de cereales mezclados con semillas de la planta *Crotalaria spectabilis* que contiene alcaloides pirrolizidínicos, ocurrido entre noviembre y diciembre de 1.975 en el distrito de Sarguja en India y en el cual murieron el 42% de los 67 casos identificados.

En el continente americano hemos encontrado que especialmente Brasil (72-21) y después Argentina (4) y Venezuela (22) han dedicado atención al estudio de los *Senecios*.

En Colombia no existen trabajos respecto al *Senecio formosus* (árnica), ni sobre sus efectos nocivos. Por el contrario algunos autores lo consideran como planta medicinal. Enrique Pérez A. (23) dice que "es sudorífica, depuradora de la sangre y antisifilica", Santiago Cortés (24) la cita como "una planta empleada en baños calientes contra el reumatismo crónico". Según Eugenio Arias A. (25) "actúa como estimulante del sistema nervioso de la circulación de la sangre y de la respiración, es sudorífico, diurético y tiene múltiples efectos.

ANALISIS CLINICO E HISTOPATOLOGICO DE 16 CASOS COLOMBIANOS DE E.V-O.H.

Material y Métodos

El material para este estudio está constituido por 16 pacientes a los cuales se les diagnosticó E.V-O.H. En la historia clínica se hizo énfasis en el antecedente de ingestión de plantas de la especie *Senecio* y en el examen físico a las alteraciones relacionadas con el síndrome de hipertensión portal o al cuadro de insuficiencia hepática.

Se practicaron pruebas tendientes a establecer el funcionamiento hepático, en ocho casos laparoscopia y biopsia bajo control visual y en cinco esofagoscopia para poner en evidencia la presencia de várices esofágicas; para el estudio histopatológico del hígado se utilizaron tinciones de Hematoxilina-Eosina, coloración para fibras reticulínicas, fibras elásticas, Tricromo de Masson y Hematoxilina-Acido fosfotungstico (PTAH), especialmente orientadas hacia la investigación de las alteraciones en el retículo, de los vasos, los canalículos y las células hepáticas.

El estudio histopatológico en microscopio de luz fue realizado en 11 necropsias y 21 biopsias, éstas últimas practicadas en 13 pacientes; en siete biopsias se practicó estudio de ultraestructura; los tejidos fueron fijados en glutaraldehído al 2% en solución salina de Hank durante 6 horas a 4°C y fueron post-fijados en tetróxido de osmio al 2% en la misma solución, temperatura y tiempo.

Los tejidos fueron sometidos a la deshidratación habitual para microscopía electrónica, fijados en mezcla de Epón + Araldita: se cortaron con espesores de 500 Å en un ultramicrotomo Porter-Blum, luego se montaron en rejillas de 300 Mesh recubiertas con colodión al 0.5% reforzado con baño de carbón. Los cortes se examinaron en un microscopio electrónico JEM-7 Å con poder de aceleración de 80 Kv.

A continuación se hace un breve resumen de cada uno de los casos: 1. -H.C. 376455 H.S.J.D. Hombre de 36 años con antecedentes de ingestión de "árnica" durante varios años, quien 15 días antes de su ingreso presentó dolor en hipocondrio derecho y distensión abdominal.

Al examen físico se encontró tinte subictérico de escleras, ascitis y circulación colateral. En el servicio presentó hematemesis y melenas; cincuenta y dos días después de su ingreso falleció en coma hepático.

Laboratorio: Proteínas Totales 5.30 gms %. Alhúmina 2.45 gms%, Globulina 2.45 gms. %, Bilirrubina Total 1.43 mgrs.%, Bilirrubina Conjugada 1.14 mgrs.%, Transaminasas G.O. 96 U.,G.P.85 U. Fosfatasa Alcalina 5.8 U.B., Rx. V.D.A.: vórices esofágicas, duodeno deformado con posible nicho ulceroso. Biopsia Hepática compatible con cirrosis.

Autopsia 449-64: Vórices esofágicas, ascitis de 8.000 ml. El hígado con aspecto de nuez moscada, pesa 950 grs. y tiene la imagen histopatológica de E.V-O.H.

2.- H.C. 401173 H.S.J.D. Mujer de 25 años con antecedentes de ingestión de "árnica", quien 20 días antes de su ingreso presentó dolor en hipocondrio derecho, sensación de distensión abdominal y pérdida progresiva de peso.

Al examen físico se observan conjuntivas subictéricas, ascitis y circulación colateral. En el servicio presenta marcada ictericia y muere '34 días más tarde en coma hepático.

Laboratorio; Hemoglobina 10 grs. %, Hematocrito 26%, Proteínas Totales 5.8 gms %, Albúmina 3.45 gms. %, Globulina 2.35 gms. o/o, Bilirrubina Total 3.6 mgrs.%, Bilirrubina Conjugada 2.64mgrs. %.

Autopsia 292-65: Ascitis de 3.000 ml. El hígado, que semeja congestión pasiva crónica, pesa 1.050 grs y sus cambios histopatológicos corresponden a E.V-O.H.

3.-H.C. 15881 H.S.J.D. Hombre de 58 años quien tomó 4 tazas de infusión de "árnica" al día durante los últimos meses. 22 días antes de su ingreso presentó dolor en hipocondrio derecho, distensión abdominal y 15 días después edema de miembros inferiores.

Al exámen físico se encontró un paciente icterico, con ascitis, hepatomegalia, telangiectasias y cianosis. En el servicio presentó al séptimo día, hematemesis y melenas y posteriormente murió en coma hepático.

Laboratorio: Proteínas Totales 5.8 gms.%, Albúmina 3.8 gms.%, Globulina 2 gms.%, Bilirrubina Total 3.9 mgrs.%, Bilirrubina Conjugada 3.7 mgrs.%, Fosfatasa Alcalina 11 U.B.

Autopsia 027-67: Vórices esofágicas, ascitis de 1.500 ml. El hígado semeja la nuez moscada, pesa 1.000 grs. y tiene los cambios histopatológicos de E.V-O.H.

4.- H.C. 34862 H.S.I. Hombre de 57 años, bebedor de alcohol y de infusiones de "árnica", quién ingresa con antecedentes de dolor en hipocondrio derecho y distensión abdominal.

Al examen físico se encuentran ictericia generalizada, ascitis y hepatomegalia. Durante su control presenta episodios de precoma hepático y muere en coma hepático dos meses más tarde.

Laboratorio: Proteínas Totales 7.28 gms. %, Albúmina 4.08 gms. %, Globulina 3.20gms.%, Bilirrubina Total 4.75 mgrs.%, Bilirrubina Conjugada 2.20 mgrs.%, Fosfatasa Alcalina 10 U.B., Esofagoscopia: Vórices esofágicas. Dos biopsias hepáticas compatibles con E.V-O.H.

Autopsia 67-67: Vórices esofágicas, ascitis de 4.000 ml. El hígado semeja la congestión pasiva crónica, pesa 1.200 grs. y tiene los cambios histopatológicos de la E.V-O.H.

5.-H.C.299235 I.C.S.S. Hombre de 47 años, con antecedentes de ingestión de infusiones de "árnica" (3 tazas diarias durante 15 días) , quien dos meses antes de su ingreso presenta dolor en epigastrio y en dos ocasiones melenas: con diagnóstico de úlcera duodenal se practica laparotomía, encon-

trándose ascitis e hígado finamente nodular:

En el servicio aumenta la ascitis y muere en coma hepático siete días más tarde.

Laboratorio: Hemoglobina 17.8 grs. % Hematócrito 57%, Proteínas Totales 4.37 gms. %, Albúmina 3.2 gms %, Globulina 1.30 gms. %, Protrombina 11" (100%). Dos biopsias hepáticas compatibles con E.V-O.H.

Autopsia 021-67: Úlcera gástrica de 0.5 cms, en la pequeña curva; el hígado tiene aspecto de nuez moscada, pesa 1.250grs, y muestra los cambios histopatológicos de la E.V-O.H.

6.- H.C. 6531 H.S.J. Mujer de 50 años con antecedentes de ingestión de bebidas de yerbas que incluían "árnica" y cascabelitos, en la cual se diagnóstico I.C.C. por hipertensión arterial, habiendo sido tratada durante dos años; al estudio post-mortem se le diagnosticó E.V -O.H.

Autopsia 234-67 Se confirmaron los cambios de I.C.C., ascitis de 2.500 ml. El hígado es difusamente nodular, firme, pesa 2.000 grs. y microscópicamente muestra cirrosis y los cambios de la E.V -O.H en fase tardía.

7.- H.S.V.P. Niño de 2 años, quien ingresa con ascitis de 15 días de evolución, hepatomegalia, edema de miembros inferiores y prolapso rectal.

Muere sesenta y dos días más tarde por bronconeumonía. El diagnóstico de E.V-O.H. se hace post-mortem.

Laboratorio: Proteínas Totales 5.1 gms.%, Albúmina 3 gms.%, Globulina 2.1 gms.%, Bilirrubina dentro de límites normales. Biopsia hepática subcapsular, no adecuada, compatible con cirrosis.

Autopsia 2.439: Meningo-encefalitis purulenta, bronconeumonía, colitis balantidiana y ascitis; el hígado semeja la congestión pasiva crónica, pesa 475 grs. y tiene los cambios histopatológicos de la E.V-O.H.

8.- H.C. 103392 H.S.J. Mujer de 39 años, con antecedentes de ingestión de "árnica", quien tres meses antes de su ingreso presentó dolor en hipocondrio derecho y distensión abdominal.

Al examen físico se encontraron escleras subictéricas y ascitis. La laparoscopia mostró hígado de superficie nodular. La pa-

ciente fue dada de alta por mejoría y se controló con diuréticos.

Laboratorio: Proteínas Totales 6.8 gms.%, Albúmina 3.3 gms.%, Globulina 3.5 gms.%, Bilirrubina Total 2 mgrs.%, Bilirrubina Conjugada 0.2mgrs.%, Transaminasas G.O. 54 U.G.P. 18 U., Protrombina 14" (62%). Biopsias hepáticas (laparoscopia, laparotomía): Primera. compatible con cirrosis. Segunda: E.V-O.H.

9.- H.C. 45065 C.P.N. Hombre de 33 años, con antecedentes de haber tomado infusión de "árnica" en los últimos dos meses, quien seis días antes de su ingreso presentó dolor abdominal y vómito.

Al examen físico se encuentra abdomen distendido, doloroso a la palpación. Se intervino quirúrgicamente, encontrándose el hígado finamente nodular y severa ascitis. El paciente murió cinco días más tarde en coma hepático.

Laboratorio: Proteínas Totales 5.6 gms.%, Albúmina 2.04 mgr.%, Globulina 2.56 gms.%, Bilirrubina Total 0,6 mgrs.%, Transaminasas G.O. 152 U., G.P. 86 U., Protrombina 26" (26%). Biopsia hepática E.V-O.H. Autopsia: E.V-O.H.

10.- H.C. 615290 H.S.J.D. Odontólogo de 42 años a quien por endoscopia se le diagnosticó gastritis, por lo cual decidió tomar gotas de "árnica" durante dos meses, cuando presentó dolor en hipocondrio derecho, sensación de "abombamiento abdominal", pérdida de peso (aproximadamente 10 kilos en los últimos 2 meses) y desde ocho días antes de su ingreso ictericia generalizada.

Al examen físico se encontró un paciente enflaquecido, con tinte icterico generalizado y ascitis. En el servicio recibió diuréticos y disminuyó la ascitis. La laparoscopia mostró hígado congestivo, con zonas de color pardo oscuro, hipervascularización del ligamento redondo y ascitis. En la gastroscopia se observaron pliegues engrosados, congestivos, con pequeñas ulceraciones superficiales. Continuó los diuréticos después del egreso y murió 8 meses más tarde en coma hepático.

Laboratorio: Hemoglobina 15.0 grs.% Hematócrito 45%, Leucocitos 8.800, Proteínas Totales 5.2 gms. %, Albúmina 3.1 gms.%, Globulina 2.1 gms.%, Bilirrubina Total 2.8 mgrs. %, Directa 2.2 mgrs. %,

Transaminasa G.O. 52 U., G.P. 88 U., Fosfatasa Alcalina 45 U.K.A., Protrombina 13" (77%). Biopsia de hígado compatible con E.V.-O.H. Estómago: mucosa gástrica congestiva.

No se practicó autopsia.

11.- H.C. 626273 H.S.J.D. Agricultor de 48 años con antecedentes de ingestión de infusiones de "llantén y árnica", quien tres meses antes de su ingreso presentó dolor en hipocondrio derecho y quince días más tarde ascitis y edema de miembros inferiores: recibió tratamiento a base de diuréticos con discreta mejoría.

Al examen físico se encontró un paciente enflaquecido, icterico, con ascitis y edema de miembros inferiores. La laparoscopia mostró hígado finamente granular con zonas de color pardo oscuro que alternan con zonas congestivas, ligamento redondo hipervascularizado y ascitis. El esofagograma demostró várices esofágicas, y la gastros-copia mucosa gástrica congestiva con pequeñas ulceraciones superficiales.

Dos días antes de morir en coma hepático el paciente presentó vómito abundante, deshidratación y estertores en ambos campos pulmonares.

Laboratorio: Hemoglobina 17.2grs.%, Hematocrito 50%, Leucocitos 4.300, Albúmina 3.9 gms. %, Bilirrubina Total 2.2 mgrs. %, Directa 1.2 mgrs. %, Transaminasas G.O. 58 U., S.G.P. 60 U., Fosfatasa Alcalina 4 U.K.A., Protrombina 17" (40%) Biopsia hepática: Congestión centrolobulillar.

Autopsia 143-72: Ascitis de 2.000 ml, hígado que semeja nuez moscada, pesa 1.250 grs. con cambios histopatológicos de la E.V.-O.H.

12.- H.C. 464302 H.S.J.D. Mujer de 32 años, quien dos meses antes de su ingreso presentó amenorrea, por lo cual ingirió infusiones de yerbas entre ellas "árnica"; quince días después presentó dolor en hipocondrio derecho, adinamia y "abombamiento abdominal".

Al examen físico se encontró una paciente enflaquecida con ascitis. Se administraron diuréticos. La laparoscopia mostró hígado congestivo, con zonas de color pardo oscuro, hipervascularización del ligamento redondo y ascitis.

La paciente salió voluntariamente y reingresó a los 14 días con cuadro de aborto incompleto y coma hepático. Se practicó raspado uterino y tratamiento para el coma; quince días más tarde murió en coma hepático.

Laboratorio: Hemoglobina 14 grs.%, Hematocrito 43%, Leucocitos 8.200, Proteínas 4.6 gr. %, Albúmina 3.6 gms.%. Globulina 1.0 gms. %, Bilirrubina Total 0,80 mgrs. %. Biopsia hepática; congestión lobulillar.

Autopsia 491-72: Ascitis de 4.000 ml El hígado semeja la congestión pasiva crónica, pesa 1.000 grs. y tiene los cambios histopatológicos de la E.V.-O.H. (Figura 11).

13.- H.C. 691220 H.S.J.D. Mujer de 32 años, quien ingirió infusión de "árnica" por recomendación de un farmacéutico (6 pocilios) un mes antes de su ingreso y veinte días más tarde sintió dolor en hipocondrio derecho y sensación de "abombamiento abdominal".

El examen físico reveló ictericia de escleras y ascitis. En el servicio presentó múltiples episodios de hematemesis y melenas tratados con sonda nasogástrica de Sengstaken-Blackemore y transfusiones.

Debido al gran volumen de ascitis (Figura 9), a pesar del tratamiento diurético, en ocasiones se le dificultaba la respiración y fue necesario practicar paracentesis. El esofagograma reveló várices esofágicas confirmadas por la esofagoscopia, (Figura 10). La laparoscopia mostró hígado con zonas de color pardo oscuro que alternan con otras de color rosado, ascitis y ligamento redondo hipervascularizado. Finalmente presentó hematemesis severa y murió en estado de shock.

Laboratorio: Hemoglobina 11.9 grs. %, Hematocrito 38%, Leucocitos 9.000, Proteínas 4.7 gms. %, Albúmina 2.7 gms.%, Bilirrubina Total 2.67mgrs.%, Directa 1.75 mgrs.%, Transaminasas G.O.52 U.G.P. 34 U., Fosfatas a Alcalina 27 U.K.A., Protrombina 15" (45%). Dos biopsias hepáticas fueron diagnósticas de E.V.-O.H.

Autopsia 318-74: Várices esofágicas, ascitis de 8.000 ml. El hígado semeja la congestión pasiva crónica, pesa 1.630grs, y presenta los cambios histopatológicos de la E.V.-O.H.

14.- H.C. 705259 H.S.J.D. Mujer de

30 años, dibujante, quien por amenorrea 18 meses antes de su ingreso ingirió durante 4 días un pocilio diario de infusión de "árnica" 12 meses antes durante 9 días un pocillo diario, lo cual repitió por la misma causa y en la misma cantidad 3 meses antes, cuando presentó dolor en hipocondrio derecho, enflaquecimiento, sensación de "abombamiento abdominal" y tinte icterico.

Dos meses antes de su ingreso, por maniobras abortivas se practicó raspado uterino extrayéndose restos ovulares y al punccionar el fondo de saco de Douglas se obtuvo líquido ascítico. El examen físico además de lo mencionado demostró edema de miembros inferiores.

La laparoscopia mostró hígado aumentado de tamaño, congestivo con zonas de color pardo oscuro, ligamento redondo hipervascularizado y ascitis. La esofago gastroduodenoscopia fue normal. Al salir del hospital la paciente tiene ascitis, se recomienda continuar el tratamiento con diuréticos. Muere un año más tarde en coma hepático.

Laboratorio: Hemoglobina 15.8 grs.%, Hematocrito 50%, Leucocitos 8.900, Bilirrubina Total 1.53 mgrs.%, Directa 0.93 mgrs.%, Transaminasas G.O. 66 U., GP. 50 U., Fosfatas Alcalina 11 U.K.A., Protrombina 12" (100%). Dos biopsias hepáticas: primera inadecuada; segunda compatible con E.V-O.H.

No se practicó autopsia.

15.- H.C. 708204 H.S.J.D. Hombre de 52 años de edad, vendedor ambulante, con glaucoma para el cual tomó una copa diaria de infusión de "árnica", manzanilla, mejorana y yerbabuena durante 10 meses, presentando dolor en hipocondrio derecho y sensación de "abombamiento abdominal".

Al examen físico se aprecian escleras subictéricas, ascitis y edema maleolar. La laparoscopia reveló un hígado congestivo con zonas de color pardo oscuro que alternaban con otras rosadas y de superficie finamente granular; en la esofago-gastro-duodenoscopia hay várices esofágicas. La gammagrafía (Figura 12) muestra disminución global de captación. El paciente continuó siendo controlado con diuréticos, persistiendo discreto grado de ascitis hasta un año después de su ingreso.



Figura 9.- Caso 13 de E. V-O.H., mujer de 32 años, con gran distensión abdominal debido a la ascitis. Nótese además el esturpe.



Figura 10.- Esofagoscopia de la misma paciente de la Figura 9, en la cual se aprecian las várices esofágicas.

Laboratorio: Hemoglobina 17 grs.%, Hematocrito 50%, Leucocitos 5.800, Proteínas Totales 6.8 gms.%, Albúmina 3.4 gms.%, Bilirrubina Total 3.3 mgrs.%, Directa 1.95 mgrs.%, Fosfatas Alcalina 19 U.K.A., Protrombina 20" (30%). Dos biopsias hepáticas fueron compatibles con E.V-O.H.

16.- H.C. 525750 H.S.J.D. Mujer de 54 años, quien por presentar várices en miembros inferiores tomó 3 pocillos diarios de infusión de "árnica" durante 15 días, después de lo cual presentó dolor en hipo-



Figura 11.-Aspecto macroscópico del hígado que semeja el de la congestión pasiva crónica (Caso 12).

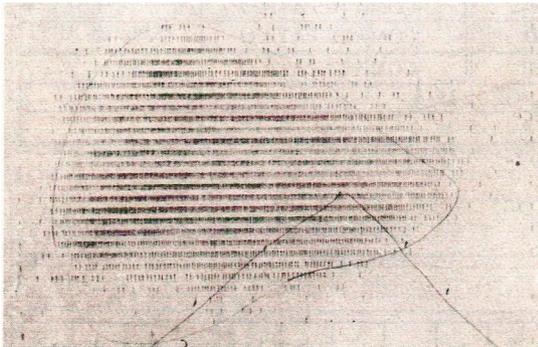


Figura 12.- Gamagrafía hepática que muestra disminución global de la captación. (Caso 15).

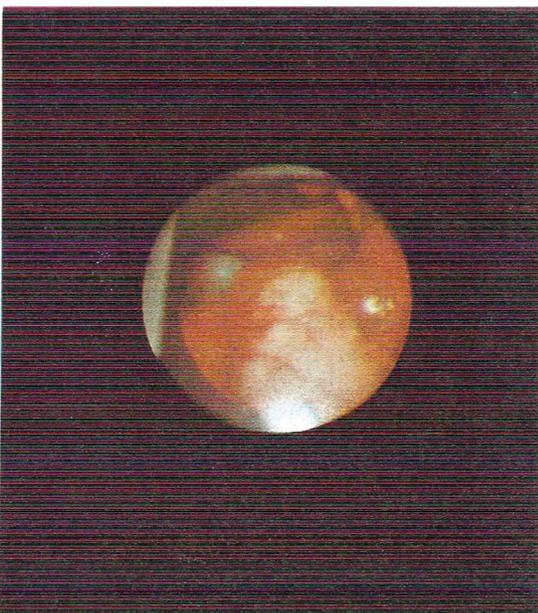


Figura 13: Laparoscopia que muestra en primer plano un quiste de ovario, al fondo se observa el lóbulo derecho del hígado congestivo y la vesícula de aspecto normal. (Caso 16).

condrio derecho, sensación de "abombamiento abdominal" y tinte icterico generalizado.

El examen físico, además de la ictericia, mostró ascitis. Por laparoscopia se observó hígado aumentado de tamaño, congestionado, de color pardo oscuro que alternaba con zonas de color rosado, ascitis y un quiste pediculado de ovario (Figura 13) el cual posteriormente fue resecado sin complicación. La esofago-gastro-duodenoscopia mostró várices esofágicas y gastritis.

La paciente se encuentra asintomática 5 meses después de su egreso, controlada con diuréticos.

Laboratorio: Hemoglobina 16 grs.%, Hematocrito 50% Leucocitos 6.000, Bilirrubina Total 4.64 mgrs. %, Conjugada 2.74 mgrs. %, Transaminasas G.O. 80 U., G.P.70 U., Fosfatasa Alcalina 20.5 U.K.A., Protrombina 13" (80%). Tres biopsias hepáticas: primera insuficiente; segunda compatible con E.V-O.H.; tercera.V-O.H.

Resultados

Los 16 casos estudiados de Enfermedad Venoso-Oclusiva del Hígado incluían mujeres y 9 hombres; 1 paciente de dos años, otro de 25 años, 7 con edades entre 30 y 40 años, 3 entre 40 y 50 años y 5 entre 50 y 60 años. En 15 casos se pudo establecer el antecedente de ingestión de "árnica" y en el restante (caso 7) el diagnóstico se hizo en el estudio post-mortem. No se pudo precisar la cantidad exacta, ni el tiempo durante el cual fue ingerido el tóxico. Algunos pacientes manifestaron haber tomado la infusión durante uno o varios años (casos 1 y 6), otros por varios meses (casos 3, 9, 10 y 15) y finalmente otros manifestaron haberlo tomado en cantidad variable en un lapso inferior a un mes (casos 5, 12, 13, 14 y 16); en los restantes no fue posible establecer el tiempo de ingestión del "árnica" (Tabla 5).

En la Tabla 6 se observa que el principal motivo de consulta fue la ascitis, manifestada como una sensación de "abombamiento o distensión abdominal" presente en todos los casos y en segundo lugar el dolor en hipocondrio derecho en 14 pacientes (88%).

Tabla 5. Enfermedad Venoso-Oclusiva del hígado.

CASO No.	T. INGESTION ARNICA	INICIACION SINTOMAS	EVOLUCION	CAUSA DE MUERTE	TIEMPO TOTAL ENFERMEDAD
1	AÑOS	15 D.	52 D.	COMA HEPATICO	67 D.
2		20 D.	34 D.	COMA HEPATICO	54 D.
3	MESES	22 D.	9 D.	COMA HEPATICO	31 D.
4			60 D.	COMA HEPATICO	
5	15. D.	7 D.	7 D.	COMA HEPATICO	14 D.
6	AÑOS		24 M.	I. C. C.	
7		15 D.	62 D.	MENINGOENCEFALITIS	77 D.
8	5 A.	3 M.	MEJORIA		
9	2 M.	6 D.	5 D.	COMA HEPATICO	11 D.
10	2 M.	2 M.	8 M.	COMA HEPATICO	10 M.
11		3 M.	40 D.	COMA HEPATICO	4 M.
12	-DE 1 MES	45 D.	81 D.	COMA HEPATICO	4 M.
13	6 D.	10 D.	107 D.	COMA HEPATICO	4 M.
14	12 D.	3 M.	12 M.	COMA HEPATICO	15 M.
15	10 M.	10 M.	CONTROL 12 M.		
16	15 D.	15 D.	CONTROL 5 M.		

NOTA A: AÑOS
 D: DIAS
 M: MESES

Tabla 6. Enfermedad Venoso-Oclusiva del Hígado-Cuadro Clínico.

No. DE CASOS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
SEXO	M	F	M	M	M	F	M	F	M	M	M	F	F	F	M	F
ASCITIS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
DOLOR HIPOCONDRIO DERECHO	+	+		+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ICTERICIA	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+
EDEMA	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-

Al examen físico se encontró ictericia en el transcurso de la enfermedad en 11 pacientes (68%) y edema de miembros inferiores en 4(25%). Trece pacientes (81%) murieron, de éstos once (68%) lo hicieron en coma hepático, una en insuficiencia cardiaca congestiva (caso 6) y otro con meningoencefalitis purulenta y bronconeumonía (caso 7).

Además en los casos 3,5 y 13 se presentó hemorragia digestiva que posiblemente influyó en la causa de la muerte. Tres pacientes fueron dados de alta por mejoría, dos de los cuales continúan bajo control médico y tratamiento con diuréticos (casos 1 y 5 y 16), 1 año y 5 meses respectivamente.

Desde el punto de vista de laboratorio se encontró discreto grado de anemia al ingreso en 5 pacientes, en 3 de ellos relacionada con hemorragia de vías digestivas altas. Se encontró un descenso moderado en las cifras totales de proteínas en once pacientes (Tabla 7), en cuatro cifras normales y en uno no fue consignado el dato.

En 6 pacientes estaba prolongado el tiempo de protrombina en 3 normal y en los restantes no se estableció.

Las transaminasas se encontraron discretamente elevadas en los 10 casos en que se valoraron; igualmente estuvieron elevadas

Tabla 7 Enfermedad Venoso-Oclusiva del hígado: Exámenes paraclínicos.

No. DE CASOS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
PROTEINAS	↓	↓	↓	-	↓		↓	-	↓	↓	↓	↓	↓	↓	-	-
PROTROMBINA					-		↓	↓	-	↓	↓	↓	↓	-	↓	-
TRANSAMINASAS	↑						↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
BILIRRUBINA	↑	↑	↑	↑			-	↑	-	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
F. ALCALINA	↑		↑	↑						↑	-	↑	↑	-	↑	↑
VARICES ESOFAGICAS - Rx	+		+							-	+		+	-	-	-
VARICES ESOFAGICAS ENDOSCOPIA				+							+		+	-	+	+
LAPAROSCOPIA								+		+	+	+	+	+	+	+

Tabla 8- Resultado de 21 Biopsias hepáticas practicadas en 13 de los 16 casos de E. V-O.H.

No. CASOS	No. BIOPSIAS	DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO
1	1	COMPATIBLE CON CIRROSIS
2		
3		
4	2	AMBAS COMPATIBLES CON E.V-O.H.
5	2	1o. DILATACION VENOSA CENTROLOBULILLAR 2o. COMPATIBLE CON E.V -O.H.
6		
7	1	COMPATIBLE CON CIRROSIS (B.SUPCAPSULAR)
8	2	1o. COMPATIBLE CON CIRROSIS 2o. E.V -O.H.
9	1	E.V -O.H.
10	1	COMPATIBLE CON E.V -O.H.
11	1	CONGESTION CENTROLOBULILLAR
12	1	CONGESTION CENTROLOBULILLAR
13	2	1o. E.V -O.H. 2o. E.V -O.H.
14	2	1o. B. INADECUADA 2o. COMPATIBLE CON E.V -O.H.
15	2	AMBAS COMPATIBLES CON E.V -O.H.
16	3	1o. B. INADECUADA 2o. COMPATIBLE CON E.V -O.H. 3o. E.V-O.H.

y las cifras totales de bilirrubina, fundamentalmente a expensas de la conjugada, en 12 de los 14 casos. La fosfatasa alcalina mostró aumento en 8 de 10 casos en que fue cuantificada.

En 8 pacientes se pudo practicar estudio radiológico del esófago, cuatro de los cuales presentaron imágenes compatibles con várices esofágicas. En seis casos se practicó esofagoscopia y 5 de ellos presentaron várices esofágicas.

Finalmente se practicaron ocho laparoscopias en las cuales se encontró hipervascularización del ligamento redondo, ascitis, hígado de aspecto congestivo con zonas de color pardo oscuro y superficie hepática finamente granular en dos casos y nodular en otro.

En la Tabla 8 consignamos los resultados de un total de 21 biopsias hepáticas practicadas en 13 pacientes. En uno de ellos la biopsia fue inadecuada (subcapsular) y compatible con cirrosis; en 9 (75%) de los 12 restantes se confirmó el diagnóstico de E.V-O.H., en 2 se encontró congestión centrolobulillar y en 1 cirrosis. En el caso No5 la E.V-O.H., evolucionó hacia la cirrosis lo cual fue confirmado en otra biopsia.

La ventaja de la muestra obtenida por laparoscopia en comparación con la tomada con aguja es obvia, por permitir la observación macroscópica del hígado, la selección del área, mejor calidad y mayor volumen de la muestra que además puede ser múltiple.

Un 75% de positividad en el análisis de la biopsia hepática es un resultado que nos lleva a la conclusión de que este estudio es un excelente auxiliar en el diagnóstico de la E.V-O.H., entidad que hasta hace poco más de una década no encontrábamos en nuestro país; sin omitir subrayar una vez más que para su correcta interpretación es de mucha ayuda pensar en esta enfermedad toda vez que estemos frente al caso de un paciente con hipertensión portal.

En el estudio post-mortem el diagnóstico de E.V-O.H. no ofrece dificultades al microscopio de luz; a esta conclusión llegamos después de procesar 11 necropsias. El

aspecto macroscópico semeja la congestión pasiva crónica (Figura 11) que algunas veces pudo ser observada macroscópicamente en la biopsia (Figura 14). Solo un paciente tenía cirrosis (Figura 15).

El peso del hígado fue en general subnormal y lo hemos anotado en el resumen de cada historia clínica; el peso promedio en 9 de las 11 necropsias fue de 1.258 grs.

Nuestros hallazgos microscópicos en este grupo humano podemos resumirlos como sigue: Congestión centrolobulillar en todos los casos y necrosis centrolobulillar en el 80%. El cambio principal, y definitivo para el diagnóstico, es el engrosamiento subintimal de las venas centrolobulillares (Figuras 16-21) y en la mitad de los casos un cambio semejante, a veces de menor grado, en las venas sublobulillares (Figuras 22-24). Aproximadamente en la mitad de las necropsias existe engrosamiento de los canalículos biliares (Figura 25).



Figura 14. Aspecto macroscópico que semeja la congestión pasiva crónica en biopsia obtenida con aguja de Menghini. (Caso 16).

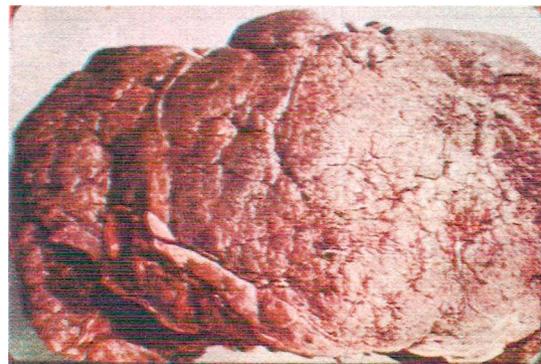


Figura 15.- Cirrosis hepática en E. V-O.H. (Caso 6).

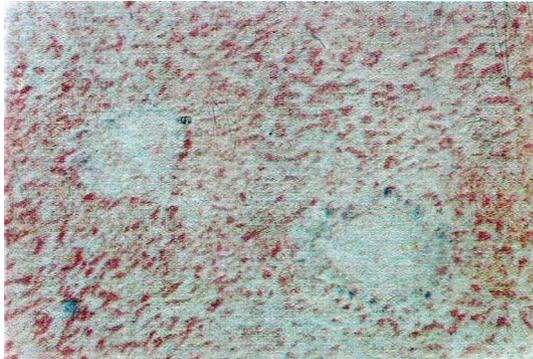


Figura 16.- Venas centrolobulillares con edema subintimal e incipiente proliferación de tejido fibroso en su periferia. Tricromo de Masson, 100 x Aprox.

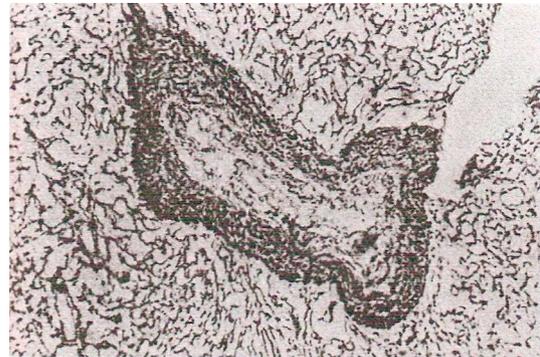


Figura 19.- Vena centrolobulillar con abolición total de la luz. Se reconocen bien múltiples y pequeñas fibras de reticulina en el material subintimal. Tinción para retículo, 250 x Aprox.

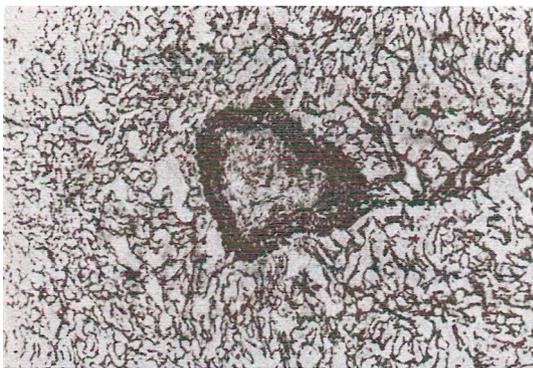


Figura 17.- Vena centrolobulillar con abolición total de la luz por edema subintimal. Nótese la presencia de minúsculas fibras de reticulina también bajo la íntima. Tinción para retículo, 250 x Aprox.

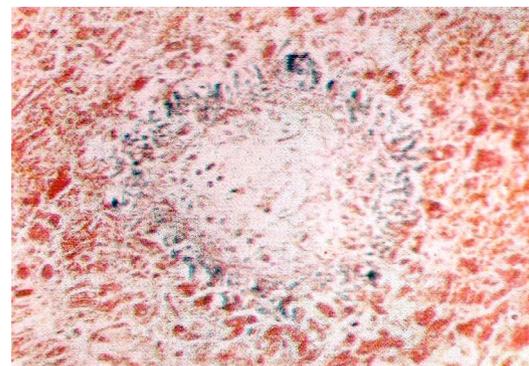


Figura 20.- La oclusión de esta vena centrolobulillar es casi total y unas pocas células redondas y macrófagos aparecen en el material subintimal. Es obvia la fibrosis en la periferia de la vena. Caso sub-agudo de E. V-O.H. Tricromo de Masson, 400 x Aprox.

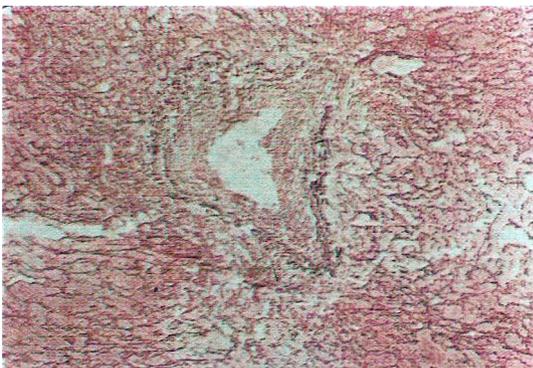


Figura 18.- Oclusión parcial de una vena centrolobulillar en un caso sub-agudo de E. V-O. H. Tinción para retículo, 250 x Aprox.

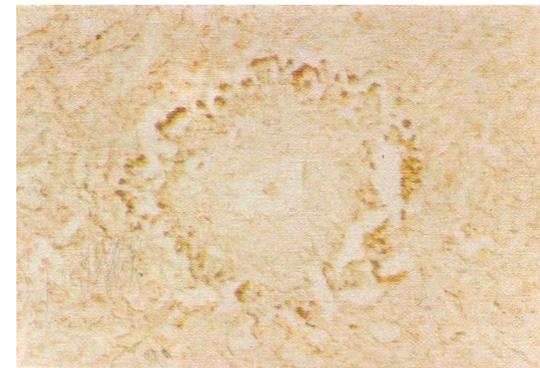


Figura 21.- Vena centrolobulillar de características muy similares a las de la Figura 20 en tinción para retículo, 400 x Aprox.



Figura 22.- Vena sublobulillar casi totalmente ocluida. El retículo forma un verdadero anillo periférico y no se ve en el material subintimal. Caso agudo de E. V-O.H. Tinción para retículo, 400 x Aprox.

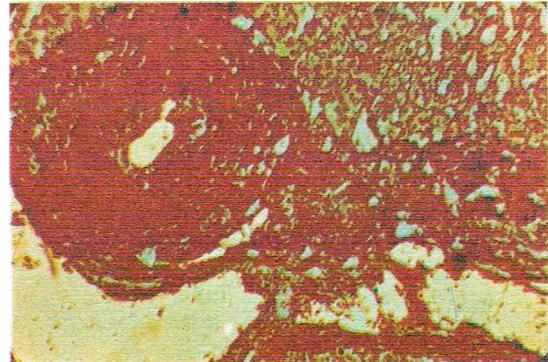


Figura 25.- Aumento notorio del espesor de la pared de un canalículo biliar. Tinción para retículo, 400 x Aprox.

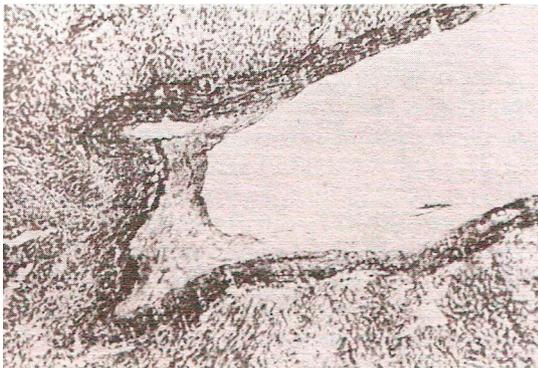


Figura 23.- El depósito del material subintimal es segmentario en esta vena sublobular. Tinción para retículo, 250 x Aprox.

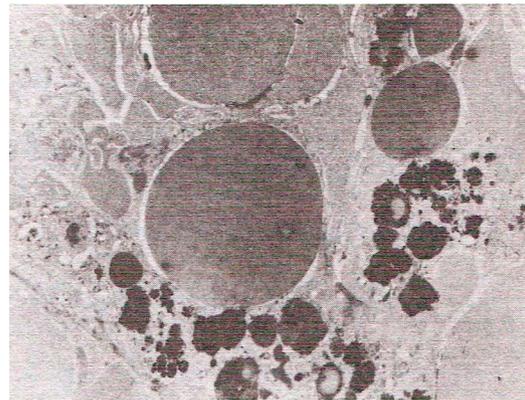


Figura 26.- Zona de trombo; abundantes eritrocitos y segmentos de células degeneradas con lisosomas. 4.600x.



Figura 24.- La oclusión de esta vena sublobulillar es casi total. En el material subintimal se observan algunas células redondas. Caso sub-agudo de E. V-O.H. Tinción para retículo, 250 x Aprox.

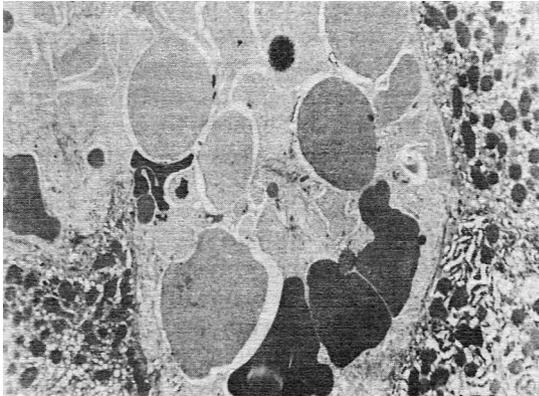


Figura 27.- Zona de trombo; eritrocitos y fibrina, desaparición de los espacios de Dissé y aplanamiento de la superficie del hepatocito relacionada con aquel. Las mitocondrias de los hepatocitos son muy densas y el retículo endoplásmico está dilatado. 3.200 x.

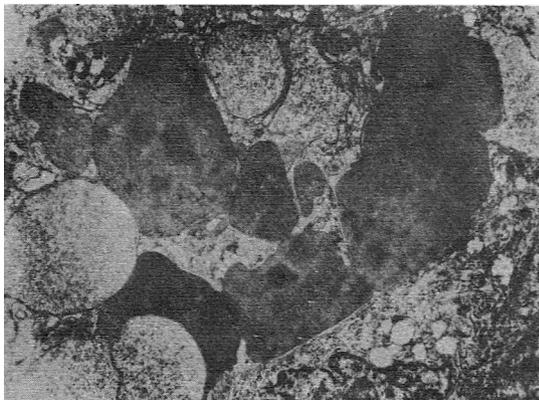


Figura 28.- Zona de trombo; eritrocitos y segmentos de células degeneradas. Hacia la parte superior se observa una célula endotelial con vesículas y vacuolas voluminosas. 4.450 x.

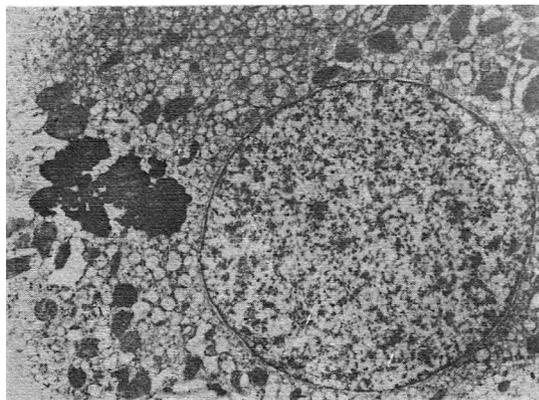


Figura 29.- Hepatocito con cambio mitocondrial, similar al descrito, lisosomas densos. 4.300 x.

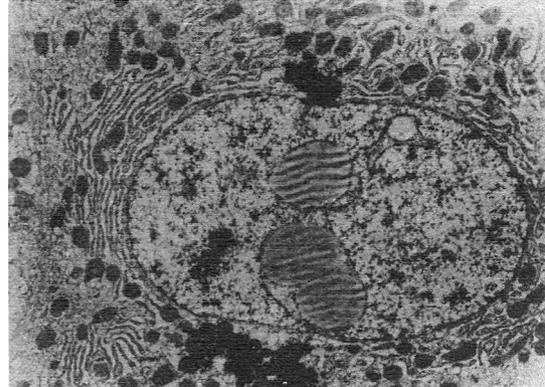


Figura 30.- Núcleo de hepatocitos con bolsillos citoplasmáticos intranucleares. 4.535 x.



Figura 31.- Hepatocitos con abundante lipofuscina y cuerpos densos de aspecto lisosómico. 3.700 x.

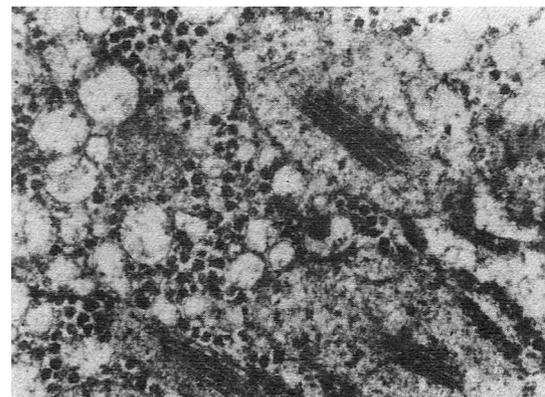


Figura 32.- Se observan mitocondrias con figuras de tipo mielínico paralelas al eje mayor del organito, el cual muestra disminución de las crestas. 33.000 x.

Un hallazgo común fue la presencia de depósitos de glucógeno, en ocasiones muy densos, distribuidos en forma anárquica en el citoplasma o a lo largo de las paredes del retículo endoplásmico rugoso (Figuras 34 - 36) Las células endoteliales mostraron diversos grados de degeneración, caracterizados por citoplasma y núcleos densos, también se apreció destrucción de la membrana nuclear en las células de Kupffer con abundantes lisosomas muy densos a los electro-

DISCUSION

Después de casi un siglo de conocerse la acción tóxica para el hígado de plantas

del género *Senecio* (9) y posteriormente identificarse sus alcaloides (26) como causantes de dicha acción, creímos conveniente estudiar e identificar las sustancias que se encuentran en el *Senecio formosus*, para luego demostrar su acción por experimentación en animales.

A partir del trabajo de Löefgren en 1.897 (27) multitud de investigaciones han sido realizadas con el propósito de identificar las principales sustancias químicas de un gran número de especies escogidas entre las 1.300 que comprende el género *Senecio* (28-52) y al mismo tiempo probar su acción farmacológica y sus efectos tóxicos en diferentes especies animales.

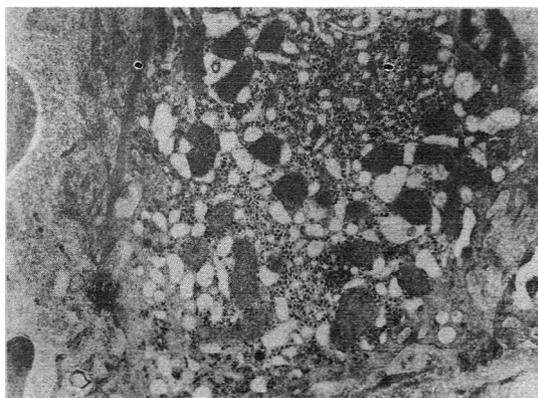


Figura 33.- Hepatocitos con abundante glucógeno disperso en el citoplasma. Se observan mitocondrias muy densas. El borde citoplasmático sinusoidal muestra aplanamiento y disminución de las microvellocidades lo cual conlleva una pérdida de la función del espacio de Dissé. 8.900x.

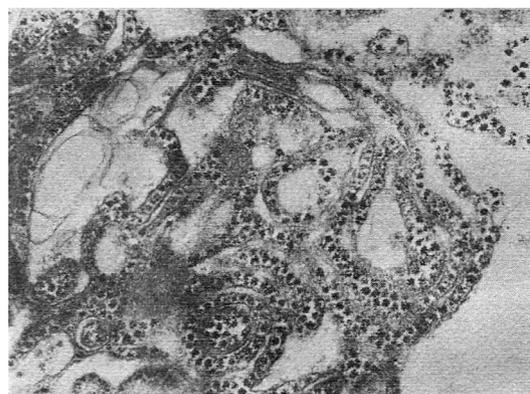


Figura 35.- Depósitos de glucógeno relacionados con membranas del retículo endoplásmico liso. 24.000 x.

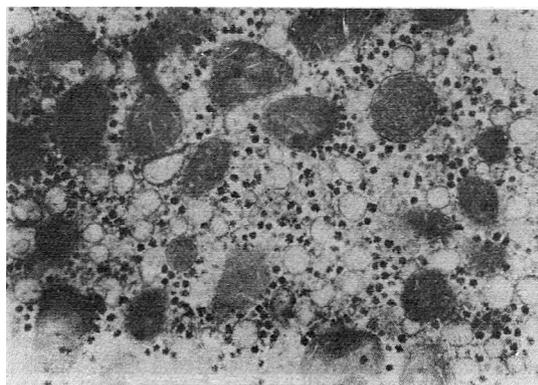


Figura 34.- Mitocondrias densas una de ellas con inclusión paracristalina; el glucógeno es abundante. 24.000 x.

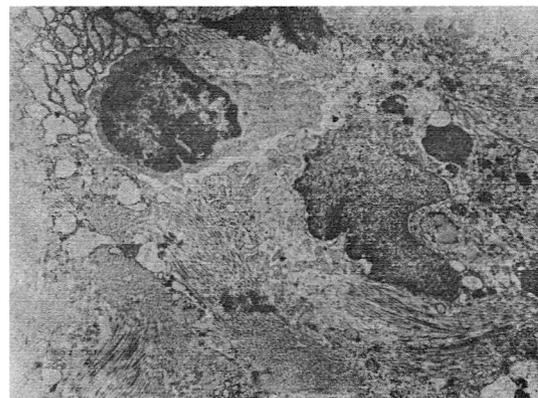
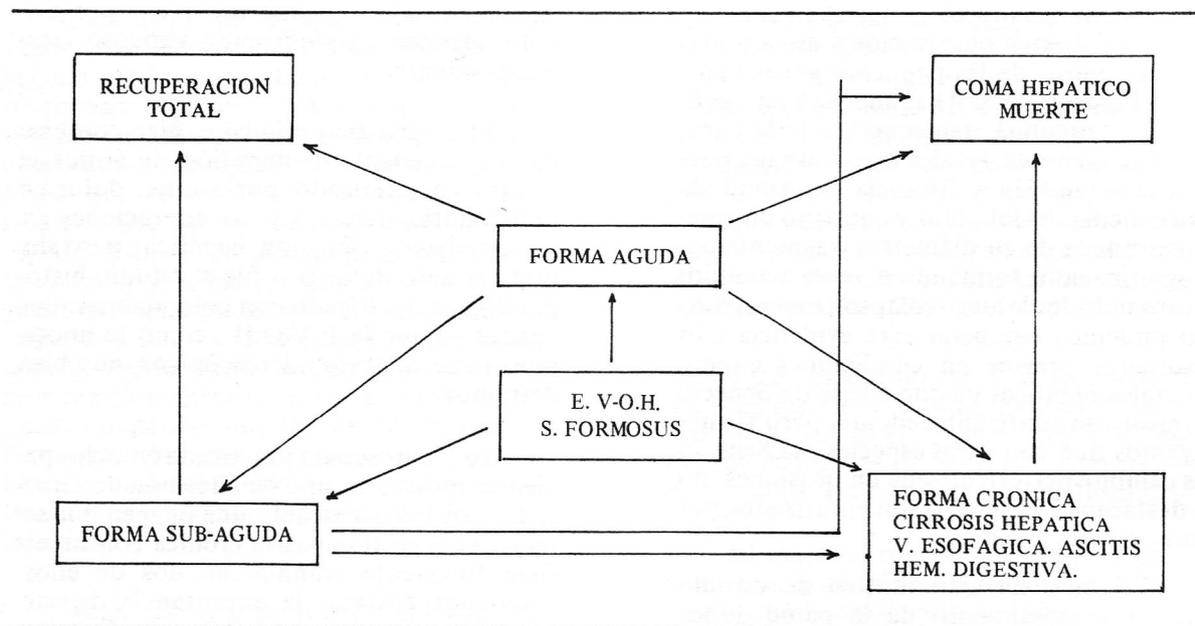


Figura 36.- Célula de Kupffer con destrucción de la membrana nuclear y de membranas citoplasmáticas. 4.300 x.



Gráfica 4.- EVOLUCION DE LA E.V-O.H.

No obstante esta voluminosa y bien documentada literatura, este esquema de estudio no había sido realizado para el Senecio formosus, por lo cual queremos apenas mencionar que los experimentos que llevamos a cabo utilizando la cromatografía decapa fina, demostraron estrecha similitud entre el Senecio formosus y las otras especies del mismo género en las cuales el principal alcaloide es la Retrorsina identificada desde 1.931 por Manske (48); con este mismo método, en nuestro estudio (Tabla 3) se pudieron demostrar en menor concentración otros seis alcaloides.

Se demostró, antes de proceder a ensayar su acción farmacológica, que la base química responsable directa de la acción hepatóxica, los ásteres de las 1-Hidroximetil-1:2-dehidro-7 hidroxipirrolizidinas con ácidos hidroxilados o insaturados, estaba presente en esta planta. Es valioso para los anales de la química el hecho de que la estructura del anillo pirrolizidínico se conoció cuando su presencia fue descubierta en los alcaloides del Senecio (8).

Es de anotar la ausencia de una variación significativa en la concentración de los componentes químicos en relación con las

diferentes épocas del año en que fue recolectado el material.

La enfermedad veno-oclusiva del hígado se ha podido reproducir experimentalmente con alcaloides de diferentes especies del género Senecio y en diversas especies animales entre ellas, roedores, bovinos, equinos, porcinos y caprinos (53-85)

Siendo la base química de la acción tóxica de los Senecios esencialmente igual podría ocurrir que la variación en las descripciones que se nota con frecuencia en la literatura (10, 12, 61-63, 65, 71, 75, 78, 80, 85 - 92), obedezca más al factor subjetivo de la interpretación que al cambio microscópico en sí.

En la casi totalidad de los trabajos se hace énfasis sobre el hallazgo de megalocitosis o sea hiperplasia como fenómeno reparativo y en otros cambios celulares, específicamente degeneración y necrosis de hepatocitos (54, 61, 67, 86, 90, 91).

Nosotros logramos producir las máximas lesiones del hígado administrando por vía oral los alcaloides de las hojas del Senecio formosus, pero aún en estos animales una alteración hepatocelular grave fue excepcional y el número de células afectadas morfo-

lógicamente no superó nunca el 1 - 2% (Figura 8). Nuestra observación básica, a más de la estenosis de las pequeñas venas hepáticas (Figuras 2,3 y 4), se localizó en las fibras de reticulina, tanto en las de la pared vascular como en las del área contigua perivenosa y también a distancia alcanzando la parte media del lobulillo y consistió en cambios bruscos de su diámetro, fragmentación y aglutinación, formando a veces acúmulos y causando desde luego colapso (Figuras 5,6) No podemos comparar esta evidencia con resultados previos en condiciones experimentales idénticas ya que a base de *Senecio formosus* no existe antecedente, pero sí subrayamos que con otras especies del *Senecio* los cambios del retículo que en ocasiones no se destacan (55, 61, 90) son enfatizados por otros autores (54,86).

También ha sido motivo de estudio (86) el engrosamiento de la pared de los ductos biliares (Figura 7), que con intensidad variable observamos en la cuarta parte de los animales que recibieron por vía oral el alcaloide. La colestasis, poco frecuente, suele ser mínima y lo mismo sucede con la metamorfosis grasa. Con el microscopio de luz no encontramos microtrombosis bien definida como lesión primaria. Finalmente queremos hacer constar que las lesiones causadas por el *Senecio formosus* tienen estrecha semejanza en el ratón y el hombre.

En 15 de los 16 pacientes con enfermedad veno-oclusiva del hígado se puso en evidencia el antecedente de ingestión de *Senecio formosus* (árnica) sin que al parecer hubiese relación estrecha entre el curso de la enfermedad y la cantidad del tóxico ingerido; lo cual está de acuerdo con el conocimiento que tenemos de personas que han ingerido infusiones de esta planta y no han desarrollado la E.V-O.H. En la tabla 9 se aprecia que pacientes que tomaron el tóxico por seis, doce y quince días, evolucionaron hacia la muerte mientras pacientes como el octavo y el decimoquinto, que manifestaron haberlo tomado por varios meses, llegaron a la fase crónica. El último ha sido controlado desde el punto de vista clínico y de laboratorio durante un año".

La causa por la cual ingirieron el tóxico no siempre se pudo establecer, en dos casos

fue para provocar el aborto, en tres por gastritis, glaucoma y síndrome y varicoso respectivamente.

El diagnóstico clínico se hizo con base en el antecedente de ingestión de árnica, el cuadro caracterizado por ascitis, dolor en hipocondrio derecho y las alteraciones en las pruebas de función hepática; pero sin duda el dato definitivo fue el estudio histopatológico del hígado con coloraciones adecuadas ya que la E.V-O.H., como lo anotamos, tiene cambios microscópicos muy bien definidos.

La laparoscopia practicada en ocho pacientes mostró en uno de ellos hígado cirrótico y en los otros siete una imagen que semejaba congestión pasiva crónica con superficie finamente granular en dos de ellos. Queremos destacar la importancia de este procedimiento que no había sido descrito antes en esta enfermedad y que nos orientó hacia ella por su aspecto casi inconfundible, dándonos además información sobre el estado de evolución del daño hepático y permitiendo tomar biopsia bajo visión directa de la zona que consideramos más afectada. Otro examen endoscópico de valor fue la esofagoscopia ya que desde el punto de vista radiológico no siempre es fácil demostrar la presencia de várices esofágicas en pacientes con ascitis y en mal estado general, condiciones que podrían explicar la mayor efectividad del procedimiento endoscópico.

En la Gráfica 4 vemos la evolución clínica habitual de la E.V-O.H. Once de nuestros pacientes (68%) ingresaron en la fase aguda que se caracteriza por rápido desarrollo de la ascitis, dolor abdominal y en ocasiones edema de miembros inferiores. Nueve de éstos (82%), fallecieron en coma hepático, uno por infección y el otro pasó a la forma crónica.

Tres pacientes (19%) fueron clasificados como sub-agudos y sus síntomas se desarrollaron, progresivamente, predominando la ascitis y un discreto grado de insuficiencia hepática. De estos pacientes dos pasaron a la forma crónica y uno murió en coma hepático cuarenta días después de su ingreso.

Finalmente en la fase crónica se incluyeron dos pacientes (12.5%) con cuadro clínico similar al producido por otros tipos de cirrosis hepática, en los cuales el diagnóstico se orientó hacia la E.V-O.H. por el antecedente de ingestión de árnica y se confirmó por el estudio histopatológico. La laparoscopia en uno de estos casos mostró hígado nodular, en el otro hígado finamente granular y la esofagoscopia várices esofágicas. El primer paciente fue controlado durante dos años y el segundo continúa en control desde hace un año. No encontramos relación entre las pruebas de funcionamiento hepático, que fueron practicadas en forma seriada durante el tiempo de hospitalización y en los controles por consulta externa, y la evolución y pronóstico de la enfermedad.

Mientras en general se considera a la E.V-O.H. como patrimonio de la niñez (93-98) 15 de los 16 pacientes ((94%) que estamos analizando fueron adultos, lo cual tiene semejanza con lo descrito por Parker (99).

En dos pacientes se practicaron estudios inmunológicos para buscar anticuerpos antinucleares en las biopsias hepáticas con resultados negativos.

El tratamiento inicialmente se basó en el control de la ascitis cuantificando en forma periódica el balance hidroelectrolítico. En los pacientes con hemorragia digestiva se investigó la causa y se trató con transfusiones de sangre total, succión nasogástrica y en un caso con sonda de Sengstaken-Blackemore. Para el coma hepático se administraron neomicina o sulfas no absorbibles por vía oral, enemas evacuadoras, laxantes, líquidos parenterales y se hizo control hidroelectrolítico estricto; se observaron mejorías transitorias pero sin que se variara el curso fatal de la enfermedad.

En el caso décimotercero en la fase aguda, previo estudio hematológico, se administraron inmunosupresores y en otros corticosteroides, en forma esporádica, sin alteración en el curso de la enfermedad ni en el resultado de los estudios histopatológicos del hígado.

Descontando la alta frecuencia de cirrosis que la E.V-O.H. produce en Jamaica, hasta el punto de que entre 77 cirróticos 23 tenían esta etiología (100), y haciendo abstracción de los hallazgos que obtuvimos en estudios endoscópicos por no haber sido objeto de investigaciones previas, concluimos que nuestros casos no se apartan de los cánones clásicos ni clínicamente, ni por las alteraciones que presentan en su función hepática (86,99-102).

Estamos convencidos de que utilizando el esquema de estudio delineado en este trabajo la E.V-O.H. consecutiva a la ingestión de infusiones de *Senecio formosus* puede en todos los casos ser diagnosticada.

El material responsable de la oclusión venosa es homogéneo pero tiñe muy débilmente con la coloración de Hematoxilina—Eosina, hasta el punto de que en base a esta técnica el diagnóstico puede sospecharse, pero en ningún caso es concluyente. La tinción para retículo es la más útil y la de Tricromo de Masson ofrece alguna ayuda. A medida que avanza el proceso es más fácil reconocer las pequeñas fibras de reticulina en medio del material grueso subintimal que ocluye la luz; este hallazgo ya lo habían anotado entre otros Stirling, Bras y Urquhart (103) y no contradice la demostración hecha por ellos mismos con técnicas de fluorescencia, que define el material subintimal como fibrina.

No se ha aclarado hasta el momento y no tenemos una buena sugerencia acerca del mecanismo íntimo de la oclusión venosa, el cual no parece muy condicionado por la dosis ni por la duración de la exposición al tóxico.

Dos factores que se han citado son el espasmo, que no es visible en el microscopio y la trombosis que no identificamos con el microscopio de luz y que sin duda requiere posterior valoración, dadas las pocas observaciones que existen desde el punto de vista de su ultraestructura.

Sobre el particular Hill, Rhodes, Stafford y Abu plantearon inquietudes cuando

denominaron a esta entidad hepatitis serosa en 1.953 (93). No hacemos referencia, por haber sido analizadas antes, a las propiedades hepatotóxicas que tienen los ésteres de las 1-hidroximetil-2-dehidro-7-hidroxi-pirrolizidinas.

En cuanto a la cronología, Allen, Carstens y Olson notaron sincronismo entre la aparición del daño vascular y las alteraciones parenquimatosas en su trabajo experimental en *Macaca speciosa* (54). Tal vez Hill (86) sea en nuestra revisión bibliográfica quien mayor énfasis ha hecho al referirse a la hiperplasia ductal en material experimental. Selzer y Parker (104) y después Leiger (105) analizaron previamente la posible relación y semejanza entre E.V-O.H. y síndrome de Budd-Chiari; nuestros otros hallazgos patológicos en hígado concuerdan plenamente con descripciones previas (106-109).

Ninguno de nuestros casos presenta veno-oclusión en otro órgano diferente al hígado, habiendo revisado con especial atención el pulmón en todas las necropsias buscando alguna coexistencia entre ésta y la entidad que Heath describió en 1.966 como enfermedad veno-oclusiva pulmonar (110).

Los hallazgos de ultraestructura tienen similitud con los descritos por Brooks y col. (2) a excepción de que ellos no mencionan los fenómenos tromboticos que ilustramos en algunas de nuestras electromicrografías. La lesión de las células endoteliales es muy prominente y consiste en un aumento de las pequeñas fenestraciones que comunican los espacios sinusoidales con los espacios de Dissé; no podemos valorar la importancia de este cambio en relación con la aparición del trombo. Los depósitos de glucógeno están presentes en todos nuestros casos. Las lesiones mitocondriales, como se sabe, frecuentes y muy poco específicas en patología hepática, han sido descritas anteriormente en E.V-O.H. (2) y pudimos reconocerlas con facilidad. Comparando los resultados de los trabajos de Putzke y col. (111), de Allen, Carstens y Olson en *Macaca speciosa* (54), de Aizelius y Schoental en ratas (53) y de Bras, Berry y Gyorgy en ternera (55), hemos de aceptar, que existen

estrechas semejanzas de la imagen ultraestructural del animal experimental y el hombre, en la enfermedad veno-oclusiva del hígado en el hombre.

Es de interés la disminución de las microvelocidades de los hepatocitos que dan sobre el espacio de Dissé, con la reducción de esta zona e inclusive aplanamiento y casi obliteración de la misma. Como este espacio es una zona abierta de intercambio sangre-hepatocito, su disminución debe acarrear dificultad en este mecanismo fisiológico, el cual tal vez trata de compensarse con un aumento de las fenestraciones endoteliales.

SUMMARY

A phytochemical study of the *Senecio formosus* plant, "árnica", was done and it was found that retrorsine constitutes 50% of the 7 alkaloids that it contains.

The chemical base of this alkaloids belongs to the ester group of 1-hydroxime-thy 1-1: 2-dehydro-7-hydroxypyrrolizidine and is directly responsible for the hepatotoxic action of this plant.

The experimental pharmacologic study practiced on mice showed that the maximal lesions were due to the alkaloids of leaves given by mouth; the lesions in the experimental animal were sensibly comparable to those observed in 21 human biopsies and 11 autopsies. This in the first experiment realized in animals with *Senecio formosus*. The laboratory and clinical studies as well as the histopathologic changes by light microscopy establish a full coincidence between our 16 Colombian cases and the series previously described.

Endoscopic studies are important each time a veno-occlusive disease of the liver is suspected after ingestion of árnica infusions.

This is the second opportunity in which the ultrastructure of the hepatic alterations produced in man by *Senecio formosus* has been fully investigated. It can be established

that these changes are closely comparable to those obtained experimentally indifferent animal species.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Vélez, M., Toro, G., Amaya, L., Llórente, M., Cadena, D., y Restrepo, C.: Enfermedad Venó-Oclusiva del hígado. Estudio de 9 casos. Revisión del Tema Trib. Med. (Colombia) VII: 1-21, 1.968.
- 2.- Brooks, S.E.H., Miller, C.G., McKenzie, K. Audretsch, J.J., and Bras, G.: Acute Venó-Oclusiva Disease of the liver, fine Structure in Jamaican Children. Arch. Path. 89:507-520, 1.970.
- 3.- Wall, M.E.: J. Am. Pharm. Ass., 43:1, 1.954, según Calderón, E.: Guía para el análisis de Plantas y Notas Prácticas sobre Fitoquímica. Conferencias Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, 13, 1.963.
- 4.- Floriani, L.: Análisis Químico de los Vegetales, Editorial Vázquez, Buenos Aires, P- 59, 1.938.
- 5.- Calderón, E.: Guía para el análisis de plantas y notas prácticas sobre fitoquímica. Conferencias Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, 38, 1.963.
- 6.- Noveli, A., de Varela, A.: Alcaloides de Senecio en Argentina; Senecio brasiliensis. Anales Assoc. Quim. Argentina, 33:176, 1.945.
- 7.- Motidome, M., Carvalho, P.: Alcaloides do Senecio Brasilensis Less. Fac. Farm. Bioquim. S. Paulo, 4: 13-44, 1966.
- 8.- Moraes, E. De C.F.: Contribuyo ao Estudo Químico-Toxicológico Do Senecio Brasiliensis Less., Tesis de Libre Docencia, Fac. de Farm. Odont.Univ. S. Paulo, 49, 1.951.
- 9.- Osler, W.M.: Report on Pictou Disease Investigation. Veterinarian, 56:478, 1.883.
- 10.- Chase, W.H. The Molteno Gattle Disease, Arg. 25: 675, 1.904.
- 11.- Watt, H.E.: Alkaloid of Senecio latifolius, J. Chem. Soc. 95:466, 1.909.
- 12.- Cushmy, A.R.: On the action of Senecio alkaloids and the causation of the hepatic cirrhosis of cattle, Pharm. 2:531, 1.910-11.
- 13.- Wilmot, F.C. and Robertson, G.M.: Senecio Disease or cirrhosis of the liver caused by Senecio poisoning. Lancet 2: 848, 1.920.
- 14.- Steyn, D. G.: The toxicology of plants in South Africa, Central News Agency, South Africa, 1.934.
- 15.- Mohabat, O., Younos, M.S., Merzadi, A.A., Srivastava, R.N., Sedig, G. G., Aram, G.M.: An outbreak of hepatic Venocclusivedisease in North-western Afghanistan. Lancet 2:269-271, 1.976.
- 16.- Tandon, B.N., Tandon, H.D., Tandon. R.K., Narn-dranathan, M., Joshi, Y.K.: An epidermic of veno-occlusive disease of livers in Central india. Lancet 2: 271-272, 1.976.
- 17.- Dias Da Silva, R.A.: Farmacopeia dos Estados Unidos do Brasil. Sao Paulo, 884, 1.926
- 18.- Rocha e Silva: O problema das plantas tóxicas no Estado de Sao Paulo, o Biológico, 6:59 e 254, 1.940.
- 19.- Moraes Melo, E.M. e Sampaio Fernandes, J.: Contribuyo ao estudo das plantas tóxicas brasileiras. Min. Agr. R. Jan., 1.941.
- 20.- Rocha e Silva: Ensaio com 27 plantas consideradas suspeitas. Arq. Do Inst. Biol. 14:15, 1.943.
- 21.- Almeida Costa, O.: Plantas tóxicas para gado. Rev. de Flora Medicinal, ano XVI, No. 1 Janeiro 1.949.
- 22.- Aristeguieta, L.: Compositae. Edición Special del Instituto Botánico, Universidad Central de Venezuela, Caracas, 10, parte segunda, 324, 1.964.
- 23.- Pérez, A.E.: Plantas útiles de Colombia. Tercera redacción, Librería Colombiana, Camacho Roldan & Cia Ltda., Bogotá, 302, 1.956.
- 24.- Cortés, S.: Flora de Colombia, Segunda Edición. Librería del Mensajero, Bogotá, 202, 1.919.
- 25.- Arias, E.: Plantas Medicinales. Editorial Bedout, 5a. Ed. Medellín, Colombia, p. 88-89, 1.966.
- 26.- Grandval, A. et Lajoux. H.: Comptes rendus, 120: 1120, 1.895, in Henry, T. A. "Plant alkaloids" 3rd ed. London p. 614, 1.949:
- 27.- Löefgren, A.: Familia compositae de Flora Paulista, Boletín de Com. Geof. e Geolog, de Sao Paulo, No. 12, 1.897.
- 28.- González-Fragoso, D.R., Lusier, P.A., S.J. y Font-Ouer, D.P.: Historia Natural Tomo III Botánica 5a. Ed. Instituto Gállach de Librería y ediciones Barcelona, 314, 390, 440, 1.960.
- 29.- Adams, R., Warren, F.L., Kropman, M., Govindas-hari.T.R. and Looker, J.: The identity of beta-longilebine with retrorsine, J.Am. Chem. Soc., 71: 1.953, 1.949.
- 30.- Adams, R. and Hamlin, K.E.: Structure of monocrotaline; the proof of primary and secondary hydroxyl groups in retronecine, a derivative of 1-methyl-pyrrolizidine, J. Am. Chem. Soc., 53:228, 1.941.
- 31.- Adams, R., Carmack, M. and Mahan, J.H.: Structure of monocrotaline; structure of retronecine and related bases. J. Am. Chem. Soc., 64:2593, 1.942.
- 32.- Adams, R., and Leonard, N.J.: Structure of monocrotaline, proof of the structure of retronecine, J. Am. Chem. Soc., 66:257, 1.944;
- 33.- Adams, R. and Rogers, E.F.: Structure of monocrotaline; retronecine, a derivative of 1-Methyl-Pyrrolizidine, J. Am. Chem. Soc., 53:228, 1.941.
- 34.- Adams, R. and Rogers, E.F.: The Structure of monocrotaline, the Alkaloid in Crotalaria spectabilis and Crotalaria retusa, J. Am. Chem. Soc., 61 : 2815, 1.939.
- 35.- Adams, R. and Mahan, J.E.: Structure of monocrotaline; Proof of the Double Bond in retronecine, J. Am. Chem. Soc., 65:2009, 1.943.

- 36.- Adams, R. and Rogers, E.F.: Structure monocrotaline; the structure of retronecine, platynecine and retronecanol, *J. Am. Chem. Soc.*, 63:537, 1.941.
- 37.- Adams, R. and Gianturgo, M.: The Alkaloids of *Crotalaria Juncea*, *J. Am. Chem. Soc.*, 78: 1919, 1.956.
- 38.- Adams, R. and Mahan, J.E.: Basicity studies of tertiary vinyl amine. *J. Am. Chem. Soc.*, 64:2588, 1.942.
- 39.- Aschina, Y.: *Arch. Pharm.*, 251:355, 1.903, según Manske y Holmes en "The Alkaloids", Vol. 1 New York, p. 116, 1.950.
- 40.- Mclean, E., Bras, G. and Gyorgy, P: Venocclusive lesions in livers of rats fed *Crotalaria fulva*, *Brit. J. Exp. Path.* 40:242, 1.964.
- 41.- Blackie, J.J.: The alkaloids of the genus *Senecio*. *Pharm. J.* 138:102, 1.937.
- 42.- Barger, G. and Blackie, J.J.: Alkaloids of *Senecio*, *J. Chem. Soc.* 584, 1.937.
- 43.- Henry, T.A.: The plant Alkaloids, 4a. Ed. p. 601, Londres, 1.949.
- 44.- Konovalova, R. and Orekhov, A.P.: Alkaloids of species of *Senecio*. *Bull. Soc. Chem.* 54:2037, 1.937.
- 45.- Kelly, E.A. and Lynn, E.V.: Chemical study of *Senecio aureus*, *J. Amer. Pharm. Assoc.* 20:755, 1.931.
- 46.- Konovalova, R.A., and Orekhov, A.: Alkaloids of *Senecio* species; degradation of senecionine, *Bull. Soc. Chem.* 54:1285, 1.937.
- 47.- Menschikov, G.P., and Zhdanovich, J.: Über die Alkaloide von *Heliotropium Lasiocarpum*, V. Mitteil: Über *Lasiocarpin*, *Ber.*, 69:1110, 1.936.
- 48.- Manske, R.H.F.: The alkaloids of *Senecio* Species, *Canadian. J. Research*, 5:651, 1.931.
- 49.- Noveli, A., Molfino, J., Giunti, M.H.: *Senecio brasiliensis* (Possiva planta tóxica). *Semana Médica*, 2. 646, Buenos Aires, Stembro, 1.944.
- 50.- Orekhov, A., Konovalova, R.A., and Tiedebel, W.: *Senecio* Alkaloids: platyphylline, *Ber.*, 63-B, 1886, 1.930.
- 51.- Occhioni, P.: Contribucao para o conhecimento das plantas tóxicas brasileiras. *Bol. Min. Agr. Dezembro*, 1.944.
- 52.- "Senecio and related alkaloids". Eli Lilly and Company research awards. Vol. V., No. 3, Winter, 1.949.
- 53.- Afzelius, B.A., Schoental, R.: The Ultrastructure of the Enlarged Hepatocytes Induced in Rats, with a Single Oral Dose of Retrorsine, a Pyrrolizidine (*Senecio*) Alkaloid, *J. Ultrastruct. Res.*: 20:328-345, 1.967.
- 54.- Allen, J.R. Carstens, L.A. and Olson, B.E.: Venocclusive disease in *Macaca Speciosa* Monkeys. *Am. J. Path.* Vol 43:653, 1.967.
- 55.- Bras, G., Berry, D.M., and Gyorgy, P.: Plantas as aetiological factor in V. O. D. of the liver. *The Lancet*, 1:960-962, 1.957.
- 56.- Bull, L.B., Dick, A.T. y col.: The acute toxic effects of heliotrine and lasiocarpine, and their N-oxides, on the rat. *J. Path. Bact.* 75:17-25, 1.958.
- 57.- Bull, L.B., Dick, T.A.: The chronic pathological effects on the liver of the rat of the pyrrolizidine alkaloids heliotrine, lasiocarpine and their N-oxides. *J. Path. Bact.* 78:483-502, 1.959.
- 58.- Bull, L.B.: The histological evidence of liver damage from pyrrolizidine alkaloids: megalocytosis of the liver cells and inclusion globules, *Aust. Vet. J.* 31:33-40, 1.955.
- 59.- Chen, K.K., Harris, P.N. and Rose, G.L.: The action and toxicity of platyphylline and seneciophylline, *J. Pharm. Exper. Therap.*, 68:130, 1.940.
- 60.- Chen, K.K., Harris, P.N. and Schulze, H.A.: The toxicity of lasiocarpine, *J. Pharm. Exper. Therap.* 68:123, 1.940.
- 61.- Davidson, J.: The action of retrorsine on rat's liver, *J. Path. Bact.* 40:285-295, 1.953.
- 62.- Downing, D. T., Peterson, J.E.: Quantitative Assessment of the persistent antimetabolic effect of certain hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids on rat's liver, *Aust. J. Exp. Biol. Med. Soc.* 46:493-502, 1.968.
- 63.- Gilruth, J.A.: Cirrhosis of the liver (Winton disease in horses), *Veterinarian*, 75:436, 1.902.
- 64.- Goldenhershel. *Amer. Rev. Soviet. Med.*, 1:155 (1.943), según Henry en "The Plant Alkaloids" 4a. Ed., p. 614, London, 1.949.
- 65.- Harris, P.N., Anderson, R.C. and Chen, K.K.: The action of alloxan, senecionine, sulfadiazine and thiouracil in the hamster, *J. Pharm. Exper. Therap.* 87:382, 1.946.
- 66.- Harris, P.N., Anderson, R.C. and Chen, K.K.: The action of riddelline, *J. Pharm. Exper. Therap* 78 : 372, 1.943.
- 67.- Harris, P.N., Anderson, R.C. and Chen, K.K.: The action of senecionine integerrimine jacobine, longilobine and spartiodine, *J. Pharm. Exper. Therap* 75: 69, 1.942.
- 68.- Harris, P.N., Anderson, R.C. and Chen, K.K.: The action of carthamidine, *J. Pharm. Exper. Therap.* 79:133, 1.943.
- 69.- Harris, P.N., Anderson, R.C. and Chen, K.K.: The action of isatidine, pterophine and scleratine, *J. Pharm. Exper. Therap.*, 75:83, 1.942.
- 70.- Harris, P.N., Anderson, R.C. and Chen, K.K.: The action of monocrotaline and retronecine; *J. Pharm. Exper. Therap.* 73:78, 1.942.
- 71.- Hill, K.R. and Stephenson, C.F.: Hepatic veno-occlusive disease produced experimentally in rats by the injection of monocrotaline, *Lancet*, 1:623, 1.958.
- 72.- Kirk-Othmer: *Encyclopedia of chemical Technology*, Vol. 1, p. 500, New York, 1.947.
- 73.- Lebeau, P. et Courtois, G.: *Traite de Pharmacie Chimique*, Tome IV, Paris, 1.947.

- 74.- Lindo, V. and Bras, G.: Further Investigations on the toxicity of *Crotalaria fulva* in Jamaica. West Indies. Med. J. 15:34-39, 1967.
- 75.- Mathews, F.P.: Poisoning of cattle by species of groundsel, Tex. Agr. Exp. Stat. Bull., 481, 1933.
- 76.- Manske, R.H., and Holmes, H.L.: The Alkaloids, Vol. 1, p. 107, New York, 1950.
- 77.- Manske, R.H.F.: The alkaloids of *Senecio* species, Canadian, J. Research, 17-B, 1, 1939.
- 78.- Peterson, J.E.: Effects of the pyrrolizidine alkaloid, lasiocarpine N-oxide, on nuclear and cell division in the liver of rats. J. Path. Bact. 89:153-171, 1965.
- 79.- Rosenfeld, I. and Beath, O.A.: Pharmacological action of *Senecio riddellini*, J. Amer. Pharm. Assoc. 36:331, 1947.
- 80.- Rose, C.L., Fink, R.D., Harris, P.N. and Chen, K.K.: The effect of hepatotoxic alkaloids on the Prothombin time of rats. J. Pharm. Expert. Therap. 83:265, 1945.
- 81.- Rose, C.L., Harris, P.N. y col.: Some pharmacological actions of supinine and lasiocarpine. J. Pharm. 126:179, 1959.
- 82.- Shimoyama, Y.: Apoth, Zig. 7:453, 1.892, según Manske y Holmen en "The alkaloids", Vol. 1, New York, p. 116, 1950.
- 83.- Schoental, R., Mattocks, A.R.: Hepatotoxic activity of semisynthetic analogues of pyrrolizidine alkaloids, Nature, 185:842, 1960.
- 84.- Teixeira de Carvalho, G.S. e Mauge, G.C.: Acao tóxica do *Senecio brasiliensis* Less. Fac. Med. Vet. Vol. III, dez. 1946.
- 85.- Wakim, K.G., Harris, P. and Chen, K.K.: The effects of senecione on the monkey. J. Pharm. Exper. Therap. 87:38, 1946.
- 86.- Hill, K.R.: Discussion on seneciosis in man and animals. Proceedings of the Royal Society of Medicine. 53: 281, 1959.
- 87.- Pethick, W.H.: Special report on pictou cattledisease, Dept. Agr. Canadá, 8, 1906
- 88.- Schoental R., Magee, P.N.: Further observation on the subacute and chronic liver changes in rats after a single dose of various pyrrolizidine (*Senecio*) alkaloids. J. Path. Bact. 78:471-482, 1959.
- 89.- Schoental, R., Magee, P.N.: Chronic liver changes in rats after a single dose of lasiocarpine, a pyrrolizidine (*Senecio*) alkaloid. J. Path. Bact. 74:305, 1957.
- 90.- Selzer, G., Parker, R.G.F. and Sapeika, N.: An experimental study of senecio poisoning in rats. Brit. J. Exp. Path. 32:14-20, 1951.
- 91.- Stoner, H.B., Magee, P.N.: Experimental studies on toxic liver injury. Brit. Med. Bull. 13:102-106, 1957.
- 92.- Van Es, L., Cantwell, L.R., Martin, H.M. and Kramer, I.: On the nature and cause of "The Walking Disease" of Northwestern Nebraska, Univ. Nebr. Res. Bull., 43, 1929.
- 93.- Hill, K.R., Rhodes, K, Stafford, J.L., and Aub, R.: Serous hepatitis; A pathogenesis of hepatic fibrosis in Jamaican children. Brit. Med. J., Jan. 17: 117-122, 1953.
- 94.- Kapoor, S.K., Singh, M., and Kumar, V.: Venocclusive disease of liver. Indian Pediat. 9:225-228, 1972.
- 95.- Safouh, M., Shehata, A. and Elwi, A.: Hepatic vein occlusion disease in Egyptian Children. Arch. Path. 79:300-306, 1965.
- 96.- Stuart, K.L. and Bras, G.: Venocclusive disease of the liver. Quart. J. Med. New Series XXVI: 291-315, 1957.
- 97.- Al-Hasany, M. and Mohamed, A.S.: Venocclusive disease of the liver in Iraq. Arch. Dis. Child. 45: 722-724, 1970.
- 98.- Mc. Farlane, A.L., and Branday, W.J.: Hepatic enlargement with ascites in children. Brit. J. Med., 1: 838, 1945.
- 99.- Parker, R.G.F.: Occlusion of hepatic veins in man. Med., 38:369, 1959.
- 100.- Bras, G., Brooks, S.E.H. and Walter, D.C.: Cirrhosis of the liver in Jamaica, J. Path. Bact. 82:503-512, 1961.
- 101.- Bras, G., Jelliffe, D.B. and Stuart, K.L.: Venocclusive disease of liver with nonportal type of cirrhosis, occurring in Jamaica. Arch. Path. 57:285-300, 1954.
- 102.- Stuart, K.L. and Bras, G.: Clinical observations on venocclusive disease of the liver in Jamaican adults. Brit. J. Med., Vol.11: 348, 1955.
- 103.- Stirling, G.A., Bras, G. and Urguhart, A.E.: The early lesion in venocclusive disease of the liver. Arch. Dis. Child. 37:535-538, 1962.
- 104.- Selzer, G., Parker, R.G.F.: *Senecio* poisoning exhibiting as Chiari's Syndrome. Amer. J. Path. 27: 885-907, 1951.
- 105.- Leger, L. et al: Venocclusive disease of the liver and Budd-Chiari Syndrome. Presse Med. 78:1561-1564, 1970.
- 106.- Bras, G. and Hill, K.R.: Venocclusive disease of the liver. The Lancet. July 28, p.161-163, 1956.
- 107.- Carter, R.L.: Some implications of hepatic venocclusive disease. Path. Microbiol. (Basel) 35:215-219, 1970.
- 108.- Grases, P.J., y Beker, S.: Venocclusive disease of the liver. Amer. J. Med. 53:511-516, 1972.
- 109.- Hill, K.R., Markson, L.M., and Schoental, R.: Discussion on Seneciosis in Man and Animals. Proc. Roy. Soc. Med. 53:281-288, 1960.
- 110.- Heath, D.: Pulmonary venocclusive disease. Circulation 34:242, 1966.
- 111.- Putzke, H.P. et al.: Fine Structure of the liver in experimental Venocclusive disease. Exp. Path (Jena) 6:325-332, 1972.

Este editorial corresponde a la Conferencia Lombana Barreneche, presentada en la sesión inaugural del VI Congreso Colombiano de Medicina Interna, en agosto 1980. En este texto, "tras muchas cavilaciones y no pocos insomnios", el doctor Hernando Sarasti, expresidente de la Asociación Colombiana de Medicina Interna, expone tres interesantes temas. El primero, hace referencia a ciertos aspectos de la vida del profesor José María Lombana Barreneche, personaje icónico de la medicina interna en Colombia, ampliamente reconocido por sus juiciosas observaciones de los pacientes y la talentosa aplicación del método deductivo. El segundo tema es el advenimiento del desarrollo de la genética y la biología

molecular -ramas de la ciencia que no alcanzó a conocer el doctor Lombana Barreneche-, las cuales permiten comprender que con la administración de fármacos en la práctica clínica se busca de alguna manera suplir un defecto genético o retrasar el proceso (en ocasiones temprano) de senescencia. Finalmente, considerando que la medicina tiene sus fundamentos en la biología, parece lógico clasificar las especialidades médicas básicas de acuerdo con las fases del ciclo biológico: la gineco-obstetricia estaría a cargo de la fase reproductiva, la pediatría a cargo de la fase de desarrollo y la medicina interna asumiría la fase del post-desarrollo.

EDITORIAL

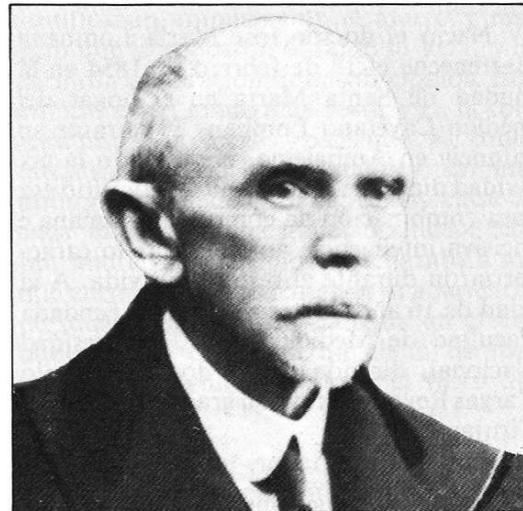
¿QUE ES UN INTERNISTA?

H. SARASTI

Es para mí un gran honor, un serio compromiso y una enorme satisfacción dirigirme a ustedes durante esta sesión inaugural del VI Congreso Colombiano de Medicina Interna.

Continuando una tradición de varios años, las directivas de la Asociación Colombiana de Medicina han encomendado a quien les habla, la tan tentadora como difícil misión de exponer ante ustedes aspectos generales y filosóficos de nuestra especialidad, en la "Conferencia Lombana Barreneche".

Distinguidos colegas como los doctores Gabriel Toro Mejía, Adolfo De Francisco, William Rojas y Oscar Gutiérrez, me han precedido en esta conferencia y cada uno de ellos ha aplicado, su inteligencia y variados talentos al análisis de diversas fa-



Profesor José María Lombana Barreneche

cetas filosóficas, humanísticas y sociales de la medicina interna.

Tras muchas cavilaciones y no pocos insomnios, quisiera exponer tres temas fundamentales. El primero hace referencia a aspectos humanos y científicos de la vida del profesor José María Lombana Barreneche. El segundo es un conjunto de especulaciones sobre la medicina desde un

Dr. Hernando Sarasti O.: Expresidente de la Asociación Colombiana de Medicina Interna; Departamento de Medicina, Centro Médico Los Andes, Bogotá.

Conferencia "Lombana Barreneche" presentada en la sesión inaugural del VI Congreso Colombiano de Medicina Interna, agosto 6-9, 1980.

Solicitud de separatas al Dr. Sarasti.

Acta Médica Colombiana Vol. 5 N° 3 (Julio-Agosto-Septiembre 1980).

ángulo biológico y, el tercero, el concepto del internista y su ubicación dentro del complejo esquema de la medicina contemporánea. Hablaré de su campo específico de acción, de sus misiones básicas, de sus estrategias y de sus inevitables frustraciones.

Comenzando con nuestro primer tema, y al analizar la figura del doctor Lombana Barreneche, es necesario, antes que todo, rendir un cordial homenaje a los doctores Laurentino Muñoz y Roberto De Zubiría, solitarios cultivadores de la historia médica colombiana. Con afecto y devoción por nuestras tan lamentablemente ignoradas tradiciones médicas, han recopilado la única información disponible sobre este insigne clínico y maestro y se han hecho así acreedores a la gratitud de todos los internistas colombianos.

Nació el doctor José María Lombana Barreneche el 1° de febrero de 1854 en la ciudad de Santa Marta en el hogar del médico Cayetano Lombana y, durante su infancia en Ambalema, observando la actividad diaria de su progenitor, adquirió esa rara combinación de compasión humana e incisiva inteligencia analítica que lo caracterizaron durante el resto de su vida. A la edad de 16 años ingresó a la recién fundada Facultad de Medicina de la Universidad Nacional, dirigida por el doctor Antonio Vargas Reyes y obtuvo su grado de Médico y Cirujano en 1874.

Se trasladó nuevamente a la ciudad de Ambalema en donde ejerció su profesión durante 15 años. En este período, su fama como clínico se extendió por todo el país y en uno de sus viajes a Bogotá fue invitado por un grupo de estudiantes de medicina a dictar una clase en una farmacia cercana al Claustro de Santa Inés. Puso en evidencia el doctor Lombana la erudición adquirida en largos estudios autodidácticos, su sentido clínico y su capacidad de análisis y dejó fuertemente impresionado al juvenil auditorio. En 1891 fue nombrado profesor

de Anatomía Patológica y comenzó así una carrera docente que se prolongó durante casi 40 años y a través de la cual se convirtió en mentor e inspirador de sucesivas generaciones médicas.

Dentro del tiempo limitado de que disponemos, solamente es posible seleccionar unas pocas anécdotas del doctor Lombana para presentar ante ustedes algunos rasgos de su fascinante personalidad.

Fue testigo y obligado participante en dos de nuestras guerras civiles, la de 1876 y la de 1899; en esta última, como médico de los ejércitos que comandaban los generales Benjamín Herrera y Rafael Uribe Uribe. Terminada esta atroz contienda, regresó a la cátedra de Patología General en la Facultad de Medicina.

Ocurrió entonces un incidente que lo pinta de cuerpo entero: el señor Ministro de Instrucción Pública conminó bajo pena de destitución inmediata, a todos los profesores de la Facultad de Medicina a reunirse en la Capilla del Sagrario, para hacer pública profesión de sus creencias religiosas. El doctor Lombana rechazó categóricamente esta injerencia indebida del poder civil sobre su fuero íntimo y renunció a la cátedra que regentaba.

En los años 1904 y 1905 fue nombrado sucesivamente profesor de Clínica de Patología General, catedrático de Terapéutica y profesor de Clínica Interna. Fue miembro de la Asamblea Nacional Constituyente reunida en 1910 y a los pocos días de iniciar actividades, exasperado por las discusiones bizantinas y la oratoria vacía, tan característica de nuestros procesos políticos, sentó la siguiente protesta: "Llevamos, señor Presidente, nueve días de sesiones y no hemos hecho nada, absolutamente nada, en favor del país. Mientras no dictemos las reformas constitucionales que la nación necesita, siempre el régimen será el mismo, sea cual fuere la persona que esté en el poder".

En 1918 el doctor Lombana Barreneche fue lanzado como candidato del partido liberal a la presidencia de la república, corriendo con muy poca suerte, ya que recibió menos del cinco por ciento de los votos, y fue derrotado por don Marco Fidel Suárez.

Los talentos y la inteligencia del doctor Lombana no eran los más indicados para la lucha política y fue en el campo de la clínica, muy especialmente en el área diagnóstica donde adquirió la reputación, tan bien merecida, que lo acompañó el resto de su vida. Sus brillantes análisis clínicos terminaban siempre con un diagnóstico diferencial limitado a las dos o tres entidades más probables y evitaba cuidadosamente someter a su auditorio a disquisiciones interminables sobre entidades raras o exóticas. Su contestación a la pregunta de un estudiante, quien le pedía una fórmula mágica para tener una abundante clientela, deberíamos tenerla enmarcada en nuestros consultorios todos los médicos colombianos. "No tiene enfermos si no quien cura enfermos. No cura enfermos si no quien sabe medicina, y no sabe medicina si no quien la estudia y observa los hechos con criterio científico".

Murió el doctor Lombana Barreneche el 20 de noviembre de 1928, después de una larga y debilitante enfermedad diagnosticada como posible carcinoma gástrico. Poco antes de morir dijo: "Yo no tengo cáncer de estómago. Me estoy muriendo de una anemia perniciosa". Una autopsia limitada confirmó su último diagnóstico. El estómago no presentaba evidencia de cáncer gástrico.

Los hematólogos sabemos que el cuadro clínico de anemia, anorexia y pérdida de peso de la anemia perniciosa, en ausencia de los exámenes de laboratorio de que disponemos hoy en día, puede confundirse muy fácilmente con el de un carcinoma gástrico. No resisto la tentación de mencionarles, que en esos mismos meses del año 1928, un médico del ejército so-

viético, Arinkin, practicó el primer mielograma *in vivo* e identificó los megalo-blastos, que Ehlirch en autopsias había descrito como clásicos de la anemia perniciosa muchas décadas antes. También en este mismo año, dos jóvenes investigadores de Boston, Cohn y Minot, prepararon el primer extracto acuoso de hígado lo suficientemente potente para producir una remisión en la anemia perniciosa.

¡Qué pérdida fue para nuestra medicina que las lentas comunicaciones de esa época no hubieran permitido la conjunción afortunada de un diagnóstico oportuno mediante un mielograma y una terapéutica efectiva con extracto hepático para prolongar, tal vez por muchos años, la meritoria vida del profesor Lombana!

Combinó el doctor Lombana características excepcionales y atrayentes que justificaban ampliamente el afecto y respeto que lo rodearon durante su vida, y la cariñosa admiración de sus discípulos. Era estricto en su manera de vestir y en la cortesía hacia sus colegas y pacientes, así como intransigente con los estudiantes mal vestidos y descuidados. En la primera clase de cada año observaba minuciosamente uno por uno a sus discípulos y rechazaba a los que encontraba deficientes en su apariencia personal. Esta terapéutica tenía un efecto inmediato y establecía un clima de formalidad y dignidad durante el resto del curso.

Todo esto, sin embargo, no le impedía llamar las cosas por su nombre, con el humor y desenfado de su ancestro costeño. En una ocasión se jugaba un campeonato de fútbol entre los grandes rivales de la época: San Bartolomé y la Facultad de Medicina. Asistieron al encuentro todos los estudiantes y profesores. Ganó San Bartolomé, con la consiguiente depresión entre las barras de medicina. Le preguntaron al doctor Lombana qué opinaba sobre la derrota y les contestó: "¿Quién les dijo que los médicos estaban destinados a sobresalir con las patas?" Y se retiró.

Como buen internista tenía una comprensión intuitiva de la enfermedad psicosomática y decía: “Observen muy bien cuando el paciente se queja de dolores no sistematizados e inconstantes. El “hiperbolismo” y la exageración en la descripción de los síntomas debe hacerlos pensar en enfermedades psíquicas”.

Definía muy correctamente a la anorexia como una manifestación de rechazo hacia el medio ambiente y expuso claramente la teoría funcional de la úlcera péptica diciendo: “Se debe a la hipersecreción gástrica, al espasmo pilórico y a la hipermotilidad, todo esto de origen psíquico”. Su actitud hacia los teguas era de un gran realismo y decía a sus estudiantes: “Cuidado con los teguas, no peleen con ellos porque los echan del pueblo. Nunca los desacrediten ante sus pacientes. Piensen que en un pueblo donde no hay médico, el tegua al menos es un aficionado que puede ayudar algo. Lo que tienen que evitar es que el tegua se vuelva muy audaz y por lo tanto peligroso para la gente. Traten de ayudarlo y tendrán en él un gran colaborador. La única diferencia entre ustedes y los teguas es que ustedes saben sistema nervioso”.

He aquí, por lo tanto, en breves pinceladas los rasgos fundamentales del personaje que los internistas colombianos reclamamos como nuestro maestro. Su integridad ética y científica, su vigoroso intelecto y su magnífica calidad humana deben ser para nosotros y las generaciones venideras inspiración y modelo.

Durante las cavilaciones que han precedido a esta conferencia, varias veces no pude menos de preguntarme: ¿Cómo hubiera reaccionado el brillante intelecto del doctor Lombana Barreneche ante los descubrimientos de la genética y la biología molecular de estas últimas décadas? Porque, sin lugar a dudas, en el corto transcurso de los últimos años nuestros conceptos sobre la vida y la evolución han sufrido modificaciones profundas y hasta cierto

punto aterradoras. Nos dicen los geólogos que la tierra se solidificó hace 4.550 millones de años. Escasos 1.000 millones de años después, aparecen fósiles perfectamente caracterizados de seres vivos relativamente complejos, los cuales forzosamente debieron estar precedidos por centenares de millones de años de evolución.

Se plantea así el inquietante interrogante del origen de la vida. Es el resultado de un determinismo físico-químico cuyas reglas de juego no entendemos todavía? Es el producto de una inteligencia extraterrestre? Es el resultado de un insondable juego de azar?

De todas maneras, en un tiempo sorprendentemente corto, después de la formación de la corteza terrestre y de los mares primitivos, cadenas de aminoácidos, bases nitrogenadas y azúcares, desarrollaron la capacidad de almacenar y transcribir información y de replicarse, iniciando un proceso que durante los siguientes 3.500 millones de años ha conducido a la fantástica diversidad de formas vivas que pueblan la tierra, las aguas y la atmósfera. A través de infinitas mutaciones, duplicaciones y traslocaciones, estas moléculas prodigiosas han dado origen a todos los seres vivos que coexistimos en precario equilibrio inestable sobre la faz de este planeta.

Contemplando este proceso, un observador extraterrestre podría preguntarse: Estas moléculas de ADN están realmente al servicio de los seres vivos como fieles mensajeros y preservadores de sus características hereditarias? O, por el contrario, son los seres vivos frágiles estructuras transitorias programadas, manipuladas y utilizadas por las moléculas de ADN para asegurar su permanencia, su transformación progresiva, y tal vez su inmortalidad? Este biólogo extra-galáctico muy probablemente optaría por describir la evolución biológica en este tercer satélite del sol, en términos de la segunda hipótesis y nos catalogaría a los seres vivos como

simples formas pasajeras al servicio del ADN.

Con admiración describiría cómo estas moléculas programan con precisión increíble hasta el más mínimo detalle de nuestras estructuras anatómicas, nuestra fisiología, nuestra capacidad cerebral, nuestras emociones, nuestro crecimiento y desarrollo y nuestra muerte. Describiría en todos sus fascinantes detalles la conducta de estos seres vivos cuando al completar su desarrollo reciben la orden de reproducirse y las formas tan variadas como cumplimos este mandato desde los virus hasta el *Homo sapiens*.

Igualmente anotaría con frialdad científica cómo una vez cumplida esta misión crucial y asegurado el tránsito del ADN de una generación a la siguiente, mecanismos celulares inexorables, como siempre programados por las omnipotentes moléculas de nuestros genes, van degradando los procesos físico-químicos de nuestros sistemas y subsistemas hasta llegar a un punto crítico en que cesa alguna de las funciones vitales y se cumple el destino inevitable de todo ser vivo: la desintegración y la muerte.

Al llegar a este punto, este auditorio tiene todo el derecho a preguntarse qué relación existe entre estas elucubraciones y la medicina interna, y qué conclusiones prácticas podrían derivarse de todo esto.

La respuesta a esta inquietud sería la de que en un sentido estricto el ciclo biológico de la especie humana constituye el único ámbito posible de la medicina. Si no hay vida, no puede haber medicina.

Nuestra profesión es un esfuerzo milenario a todo lo largo de la historia humana, por preservar la vida y permitir que los miembros de nuestra especie completen sus ciclos biológicos con un mínimo de limitaciones físicas, dolor y sufrimiento. Si la medicina tiene forzosamente sus raíces en la biología, parece inevitable que cual-

quier clasificación racional de las especialidades médicas tiene que basarse en las realidades de este ciclo biológico.

Cuáles son entonces las fases de este ciclo?

En el primer acto del drama 23 cromosomas buscan a otros 23, forman un nuevo individuo y después de un período de maduración intrauterina, surge a la luz del día un miembro más de la especie humana. Esta fase reproductiva ha sido tradicionalmente el campo de la gineco-obstetricia.

Curiosamente se ocupa exclusivamente esta especialidad del aparato reproductor femenino y elimina de sus preocupaciones a las gónadas masculinas y sus anexos como si en la especie humana la partenogénesis fuera el método habitual de reproducción. Me atrevo a predecir que en un futuro no muy distante esta omisión será remediada y que la nueva disciplina de la andro-gineco-obstetricia se aceptará como la rama de la medicina que se ocupa de la totalidad de la reproducción humana.

El segundo acto del drama biológico es el desarrollo. El nuevo miembro de la especie, representado por unos pocos kilos de protoplasma, se enfrenta a dos tareas fundamentales. Por una parte, tiene que obtener de su medio ambiente los elementos necesarios para su crecimiento y desarrollo. Por otra, este mismo medio ambiente lo somete a una prueba de supervivencia, una especie de control de calidad, de la cual tiene que salir airoso. La pediatría en su más amplia y noble acepción es la medicina del desarrollo humano y vigila, encauza y, cuando es necesario, rectifica esta etapa crucial de nuestras vidas.

Por último, qué rama de la medicina se encargará del individuo en el período del post-desarrollo? Quién se ocupará de él cuando su importancia para la preservación y transmisión del ADN es nula y cuando ya no es indispensable para asegurar la

supervivencia de la especie? Esta etapa, estimados colegas, constituye el escenario de nuestra disciplina, la medicina interna y le otorga las características que la separan de las demás especialidades.

El médico de la reproducción es el servidor del ADN. Millones de años de evolución han perfeccionado el proceso reproductivo y disminuido las posibilidades de fracaso a un punto tal, que nuestros colegas en la gran mayoría de los casos actúan en calidad de espectadores o tal vez maestros de ceremonias en este proceso. Lo ayudan ocasionalmente con el tijeretazo de una episiotomía, la aplicación de un fórceps y en casos extremos con una operación cesárea.

El médico del desarrollo, nuestro colega el pediatra, comparte ya algunos de nuestros problemas cuando los genes por sí solos, o en complicidad con factores adversos del medio ambiente tratan de destruir prematuramente la nueva vida que se inicia.

Sin embargo, el pediatra, lo mismo que el andro-gineco-obstetra, trabaja con los genes y cumple su misión de presidir el desarrollo del ser humano con un éxito estadístico indiscutible. Aún en las peores circunstancias imaginables, la mayoría de los seres humanos que nacen en cualquier sociedad contemporánea sobreviven hasta alcanzar la etapa reproductiva. Vemos, por lo tanto, que el pediatra y el médico de la reproducción cumplen las tareas que les asigna la sociedad y lo hacen con gran éxito en la mayoría de los casos.

El médico de la reproducción y el del desarrollo tienen sus mejores aliados en los genes y solamente de manera ocasional se ven obligados a luchar contra ellos. El internista tiene, por el contrario, por definición, que batallar contra la fatalidad genética y contra la maligna alianza de genes defectuosos, y factores ambientales que magnifican estas deficiencias.

Cuando los internistas administramos antibióticos, digitálicos, insulina, agentes hipotensores y centenares de otros compuestos que el ingenio humano a través de la química y la farmacología ha desarrollado en el curso de los siglos, estamos haciendo siempre una de tres cosas: o tratando de corregir un error de los genes, o demorando el deterioro inevitable y programado de nuestros sistemas biológicos o tratando de detener el colapso de órganos prematuramente lesionados por la temible alianza del ADN defectuoso y de factores ambientales que explotan su debilidad.

A un ritmo más rápido o más lento, a un plazo más corto o más largo, la disolución final de nuestras estructuras profetizada desde un principio en las secuencias de bases nitrogenadas de nuestro ADN, se cumple irremediamente.

Podríamos decir, cayendo en la irresistible tentación de inventar neologismos, que la medicina de la reproducción y la medicina del desarrollo "corren en la dirección de la vida", son "simbiodrómicas". La medicina interna, por el contrario, lucha contra el curso normal de la vida, es "antibiodrómica".

Para el internista, el ADN es un enemigo que programa nuestra destrucción como escena final de un drama, en el cual somos sucesivamente protagonistas y víctimas y cuyo origen, significado y destino final desconocemos.

La medicina interna preside, administra y retarda hasta donde le es posible, la desintegración de nuestros sistemas biológicos. Su lealtad fundamental es con el individuo, no con el ADN, o con nuestra especie zoológica. Tiene ante todo que ser fiel a la persona humana y continuarlo siendo aunque el valor biológico de la estructura que la alberga sea ya mínimo o inexistente.

Nuestras tácticas son las de un ejército en retirada: retrocesos, si es posible ordenados, ataques con objetivos limitados, cuando la suerte nos acompaña victorias parciales, y con frecuencia armisticios honorables pero siempre lamentablemente transitorios.

Nuestra especialidad es la más pura expresión de la lucha de la especie humana contra la certeza de la muerte. Es la contienda desigual de esa obra maestra de la evolución biológica, el cerebro humano, contra las fuerzas ciegas del determinismo físico-químico.

No es mi intención, ni es posible en esta conferencia analizar en detalle las perspectivas que estas ideas abren en relación con nuestra especialidad.

Durante los próximos días, en el transcurso de este congreso, expositores ampliamente calificados, colombianos y extranjeros, nos presentarán el fascinante panorama de la medicina interna contemporánea y nos ilustrarán con innumerables y vívidos ejemplos, lo que acabamos de esbozar.

Por mi parte, quisiera aprovechar estos últimos minutos presentando para su consideración, además de la fascinante figura del doctor Lombana Barreneche, algunas ideas que surgen de lo que hemos tratado de exponer.

En primer lugar parece razonable sostener que las especialidades verdaderamente básicas de la medicina son las que asumen de manera sucesiva la responsabilidad total por las tres fases del ciclo biológico: la medicina de la reproducción, la medicina del desarrollo y la medicina del post-desarrollo. Todas las demás especialidades, sin excepción, son útiles, respetables y frecuentemente necesarias. Debemos establecer sin embargo, con toda claridad, las desventajas que surgen de circunscribir una especialidad médica a un ór-

gano, un sistema, un método de diagnóstico o una técnica terapéutica.

Al limitarnos, adquirimos indudablemente la posibilidad de profundizar nuestros conocimientos y perfeccionar nuestras habilidades al máximo. Inevitablemente, sin embargo, nos separamos en mayor o menor grado de la experiencia humana, del paciente como individuo, y debilitamos nuestros compromisos básicos de asumir la responsabilidad completa por la suerte de nuestros enfermos y de compartir y aliviar sus sufrimientos. La tentación de delegar en otros especialistas, tan limitados o más limitados que nosotros, la compasión humana y el apoyo emocional que tenemos obligación de dar, se hace irresistible.

El sistema médico actual sería menos caótico, menos costoso, menos irracional y mucho más satisfactorio para los que lo utilizan, si el paciente ingresara siempre a este laberinto de la mano de uno de los especialistas básicos, por una de tres grandes puertas: la medicina del proceso reproductivo, la medicina del desarrollo o la medicina del post-desarrollo.

Médicos adecuadamente entrenados y motivados en estas tres áreas básicas pueden diagnosticar y tratar adecuadamente la mayor parte de la patología humana.

Para aquella minoría de pacientes que requieren procedimientos diagnósticos o terapéuticos excepcionalmente complejos, el médico básico es el guía más confiable para vigilar su tránsito por los senderos a veces tan escabrosos y sombríos de las subespecialidades.

También resulta irremplazable para que cuando el paciente emerge de este laberinto, aferrando a sus manos temblorosas informes y resultados que le resultan tan ininteligibles como aterradores, pueda su médico personal interpretárselos en términos comprensibles y señalarle las medidas ulteriores que deben tomarse.

Debemos desarrollar, fortalecer y popularizar las tres especialidades médicas básicas.

Limitemos por un lado la fragmentación indefinida de la medicina en subespecialidades cada vez mas restringidas, y presentemos estas tres especialidades como una alternativa infinitamente más realista y satisfactoria que el peligroso mito del médico general, este personaje de leyenda al cual siempre se refieren con nostalgia los políticos y los columnistas de los periódicos y quien supuestamente domina la totalidad de los conocimientos médicos. Todos nosotros quisiéramos emular a este arquetipo ideal, pero las realidades de la vida

contemporánea demuestran que simplemente no existe, y aún más, que posiblemente no pueda existir.

Quiero terminar dejando ante ustedes la imagen de la medicina interna, de su misión, tan noble como imposible, de su lealtad básica hacia el individuo, de sus demandas de infinita paciencia y compasión.

Sintamos el orgullo de formar parte de las generaciones sucesivas de médicos colombianos, que como el doctor Lombana Barreneche, han dedicado sus vidas a enfrentarse a los desafíos de esta noble disciplina.

La Leishmaniasis cutánea es una enfermedad bien conocida en Colombia, con un promedio superior a 5000 casos cada año entre 2020 y 2023. Sin embargo, las formas viscerales de esta enfermedad no se describen sino de manera esporádica. Se presenta un estudio retrospectivo en el departamento del Huila (Alto Magdalena) sobre 24 niños y 1 adulto con leishmaniasis visceral

o kala-azar comprobados por la presencia de la *Leishmania* en la médula ósea. Se analizan los aspectos epidemiológicos, ecológicos, clínicos y paraclínicos y se hacen recomendaciones preventivas. Artículo interesante, con un número importante de pacientes para no olvidar el kala-azar como una causa de enfermedad sistémica en Colombia, tanto en niños como en adultos.

LEISHMANIASIS VISCERAL EN EL HUILA

INFORME PRELIMINAR DE 25 CASOS

M. CAMPOS, L. LIMPIAS, F. ARANGO, H. CHARRY

Se presenta un estudio retrospectivo en el departamento del Huila (Alto Magdalena) sobre 24 niños y 1 adulto con leishmaniasis visceral o kala-azar comprobados por la presencia de la *Leishmania* en la médula ósea.

Se analizan los aspectos epidemiológicos, ecológicos, clínicos y paraclínicos y se hacen recomendaciones preventivas.

INTRODUCCION

La leishmaniasis visceral o kala-azar es una enfermedad crónica, infectocontagiosa, causada por un protozoo del género *Leishmania*, que compromete el sistema reticuloendotelial, manifestándose clínicamente por fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, poliadenopatías, palidez y

desnutrición. Además, se acompaña de anemia, leucopenia, linfocitos y neutropenia relativas, eritrosedimentación acelerada, intradermorreacción de Montenegro positiva y demostración del parásito en hígado, bazo y/o médula ósea (1). El parásito fue descrito por Leishman en 1900 en la India en el bazo de un paciente y por Donovan en 1902 por punción esplénica en varios enfermos; Rogers cultivó el parásito por primera vez en 1904 (2).

En la epidemiología del kala-azar se han descrito 3 tipos, a saber: el indio-sudanés, producido por la *Leishmania donovani*, el mediterráneo, causada por la *Leishmania infantum*, y el neotropical producido por la *Leishmania chagasi*. Este último se ha informado en varios países de América como México, Salvador, Guatemala, Colombia, Venezuela, Brasil, Bolivia, Paraguay y Argentina. Se caracteriza por afectar a personas jóvenes, predominantemente a menores de 5 años. El perro es el principal reservorio doméstico, siendo el zorro el reservorio silvestre. Los focos se relacionan con la presencia del mosquito vector *Lutzomya longipalpis* (2-

Dr. Marlio Campos Rivera, Jefe de Dermatología y Programa de control de lepra, Seccional de Salud del Huila; Dr. Lyders Limpías Aguilera: Jefe de Patología, Hospital General de Neiva; Dr. Fernando Arango Guarín: Director, Centro de Salud Calixto Leiva, Hospital General de Neiva; Sr. Héctor Charry Garzón: Ingeniero, Jefe de la División Operativa, Secretaría de Obras Públicas Departamentales del Huila.

Solicitud de separatas al Dr. Campos.

Acta Médica Colombiana Vol. 7 N° 4 (Julio-Agosto), 1982.

4), el cual fue previamente estudiado en el Huila por Osorno y Ochoa (5) en el año de 1970 a doce kilómetros al norte de Neiva; es conocido por los habitantes de la región con diferentes nombres vernáculos: "capotillo", "manta blanca", "mosco blanco", "jején", "aliblanca", "pringador" y otros (5).

Historia. Esta enfermedad es endémica en áreas tropicales y subtropicales, con una distribución amplia en el mundo: Asia, Europa, Africa y América. El primer caso en nuestro continente fue descrito por Migone en el Paraguay (1913); posteriormente fue observada por Valenzuela en México (1932), Penne y Chagas en Brasil (1934), Inda, Vivoli y Vacarezza en la Argentina (1934) y Ciotata en el Perú (1938) (3).

El primer caso en Colombia fue informado por Gast Galvis en 1943 en una niña, en San Vicente de Chucurí (Santander del Sur) (6). De 1960 a 1965, Gómez Vargas señaló 3 casos procedentes de Lebrija y Piedecuesta (Santander) (7,8).

En 1968, Cantillo y col. informaron 5 casos más, procedentes del Guamo y Melgar (Tolima), San Gil (Santander), Tocaima y Ospina Pérez (Cundinamarca) (9). En 1969, Corredor y col. demostraron la *Leishmania donovani* en un perro naturalmente infectado en Melgar (Tolima) (10). En 1970, Pérez y col. describieron 3 casos procedentes de Melgar (11); en el mismo año, García y col. informaron 1 caso en La Peña (Cundinamarca) (12). En 1971, Robledo y Mejía anotaron un caso en Coyaima (Tolima) (13). En 1975, Arciniegas y Duarte registraron 3 casos en Coyaima y Natagaima (Tolima) (14). En 1976, Camacho y col. describieron 3 casos en el corregimiento de La Peña, municipio de Ovejas (Sucre) (15).

Todos los casos anteriores se hallan ubicados en la cuenca del río Magdalena, en sus zonas baja y media, determinando 4 focos geográficos conocidos así: 1er. foco: Santander del Sur; 2do. foco: Cundina-

marca; 3er. foco: Tolima; y, 4o. foco: Sucre (16, 17) (Figura 1). En reciente informe de Corredor y col. (18), se reúnen 107 casos recopilados de los anteriormente publicados y de otros informados por las secciones de Epidemiología de algunos Servicios Departamentales de Salud. Estos hallazgos nos indican la presencia de una enfermedad endémica, que se está extendiendo a lo largo de la cuenca del río Magdalena, lo cual se corrobora con el conocimiento médico de la enfermedad en varios pacientes durante los últimos 13 años en el departamento del Huila, que constituyen el quinto foco en Colombia, de los cuales 25 casos comprobados son objeto del presente estudio.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 32 pacientes con sospecha clínica de leishmaniasis visceral en los servicios de Pediatría, Medicina Interna y Patología de los hospitales San Miguel y General de Neiva, del hospital San José de Popayán, la clínica La Paz de Neiva y el hospital Lorencita Villegas de Santos de Bogotá, entre 1969 y 1981. Se distribuyeron cronológicamente como se detalla a continuación: 1969, 1 caso; 1970, 1 caso; 1972, 1 caso; 1974, 1 caso (19); 1976, 2 casos; 1978, 1 caso; 1979, 7 casos (20); 1980, 9 casos y 1981, 9 casos. En nuestros casos y en nuestras condiciones de trabajo, se demostró la presencia del parásito por medio de frotis-punción de médula ósea; éste fue el único criterio diagnóstico absoluto para la selección de 25 pacientes, objeto del presente estudio, ya que en nuestra revisión encontramos 7 casos más, con historia clínica sugestiva de la enfermedad y aún con cambios en exámenes paraclínicos, pero sin la demostración del parásito. En estos 25 pacientes, cronológicamente detallados en la Figura 2, se estudiaron los siguientes parámetros: edad, sexo, procedencia (municipio y vereda); se hizo énfasis en la presencia de fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías, edema y desnutrición; desde el pun-

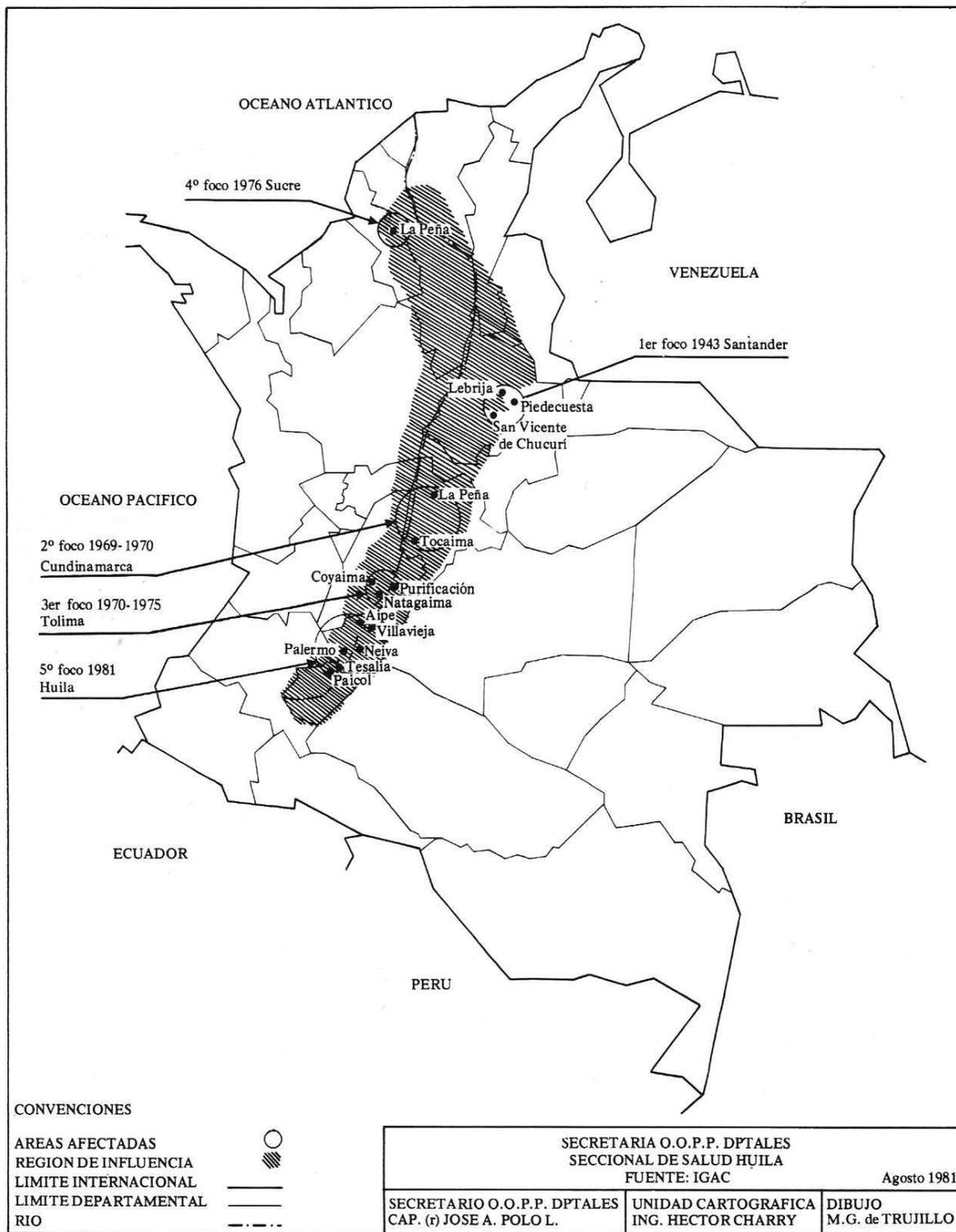


Figura 1. Localización de focos afectados por leishmaniasis visceral.

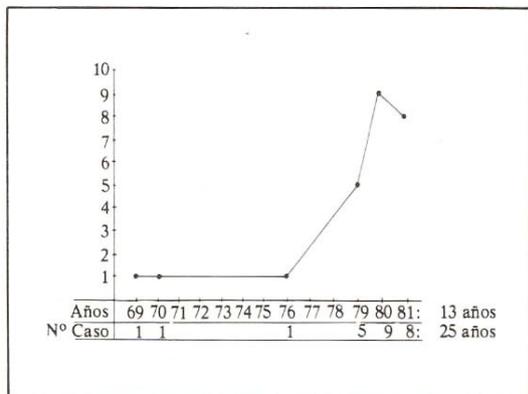


Figura 2. Incidencia leishmaniasis visceral



Figura 3. Paisaje del municipio de Palermo, con una altitud de 600 metros sobre el nivel del mar.



Figura 4. Paisaje del municipio de Villavieja, con una altitud de 350 metros sobre el nivel del mar.

to de vista paraclínico se evaluaron: hemoglobina, leucocitos, eritrosedimentación y médula ósea. La demostración del parásito en médula ósea se consideró como el único dato fidedigno de diagnóstico (criterio absoluto); la demostración de la *Leishmania* no se llevó a cabo por otros métodos.

Ecología. El área de estudio se encuentra ubicada al sur y al norte de la localidad de Yaguará (tomada como centro de referencia), sobre los municipios de Tesalia, Paicol, Campoalegre, Neiva, Palermo (Figura 3), Aipe y Villavieja (Figura 4), en dos zonas del valle del Alto Magdalena, pertenecientes al departamento del Huila, con un área de superficie aproximada de 4.000 km² y una densidad de población de 26 habitantes por km².

La topografía varía considerablemente, las elevaciones fluctúan entre 384 y 866 m sobre el nivel del mar en algunas de las áreas, para una altitud promedio de 577,5 m (Tabla 1). Debido a la cercanía de las dos cordilleras (Central y Oriental) y a la presencia de numerosos ríos y quebradas, los suelos de la región muestran considerables variaciones. Las tierras bajas y planas inundables y las terrazas y abanicos aluviales se combinan para formar un conjunto de diversos suelos. En muchas veredas se aprecian en mayor o menor grado los efectos

Tabla 1. Datos geográficos: municipios de donde proceden los pacientes.

Municipio	Altitud	Temperatura °C	Distancia Neiva km	Superficie km ²	Densidad hab km ²
Neiva	442	26	0	1.533	96
Aipe	390	27	38	763	11
Paicol	866	24	109	198	12
Palermo	550	25	25	655	15
Tesalia	833	24	99	382	16
Villavieja	384	27,5	69	670	10
Campoalegre	531	25	29	661	26

de la erosión como resultado de las prácticas agrícolas del corte y la quema, que son comunes.

Geológicamente, las áreas del estudio son heterogéneas, encontrándose estratos

LEISHMANIASIS VISCERAL

165

alternos de areniscas, conglomerados y arcillas o limolitas, liditas y calizas.

La temperatura media anual en las zonas estudiadas varía entre 24 y 28° C para una temperatura promedio de 25,5°C. Las altas temperaturas y la precipitación relativamente baja hacen que la humedad sea uno de los factores más limitantes del medio ambiente.

La hidrografía del área está conformada por los ríos Páez, Yaguaracito, Magdalena, Ceibas, Fortalecillas, Villavieja, Baché, Tune, Cabrera y Aipe, que bañan los municipios afectados.

En la región estudiada se encuentran seis formaciones vegetales, según el sistema de clasificación ecológica de Leslie R. Holdridge: bosque tropical muy seco, bosque tropical seco, zona de transición entre estos dos, bosque seco premontano y bosque húmedo premontano transición cálido. Las especies que allí se destacan son conocidas como pelá, cují, payandé, mosquero y canelón, así como también balso, capote, caracoli, caucho, chilinchil, gualanday, guásimo, guamo, hobo, matarratón, palma de cuezco y pasto teatino. Los conejos abundan principalmente en las tierras relativamente planas, de pastoreo; también se encuentran en las zonas, ratón de agua, chucha mantequera, chucha zarigüeya, chucha de agua, oso hormiguero, armadillo común, perro de monte, cusumbo, ulamá, zorro perruno y gato de monte.

RESULTADOS

Veinticuatro enfermos corresponden a población menor de 5 años, mientras sólo un adulto presentó la enfermedad. El 80% de los casos se presentaron en los 3 primeros años de vida (Tabla 2). Doce pacientes pertenecían al sexo femenino y 13 al masculino.

Doce procedían de los municipios de Neiva y Palermo (6 de cada uno), 4 eran de Tesalia, 3 de Paicol, 3 de Villavieja, 2 de Aipe y 1 de Campoalegre. Las veredas

Tabla 2. Distribución de casos de leishmaniasis visceral según grupos etáreos

Grupos etáreos	Casos	%
0-1	7	28
1-2	9	36
2-3	5	20
3-4	1	4
4-5	2	8
40-41	1	4
Total:	25	100

Tabla 3. Procedencia de la casuística de leishmaniasis visceral

Municipio	Veredas	N° de casos		Distribución porcentual de casos
		Subtotal	Total	
Neiva	Chapinero	1	6	24%
	El Venado	1		
	Santa Elena	1		
	Peñas Blancas	1		
	Urbano	1		
	El Triunfo	1		
Palermo	Paraguay	1	6	24%
	Nazareth	2		
	La Urriaga	1		
	Buenos Aires	1		
	San Juan	1		
Tesalia	Alto de la Hocha	2	4	16%
	El Centro (Urbano)	2		
Paicol	La Laja	1	3	12%
	El Alto	1		
	Chaparro	1		
Villavieja	Cabuyal	1	3	12%
	Polonia	1		
	Potosí	1		
Aipe	Buenos Aires	1	2	8%
	San Antonio	1		
Campoalegre	San Isidro	1	1	4%
Total: 7 municipios	22 veredas	25	25	100%

fueron diferentes para cada paciente a excepción de las veredas Alto de la Hocha, El Centro y Nazareth, donde se registraron 2 casos en cada una. En 2 casos se constató la procedencia de una zona urbana, uno de un barrio marginado de la ciudad de Neiva y el otro en el municipio de Tesalia (Tabla 3, Figura 5).

A los 25 pacientes se les practicó mielograma que fue informado como

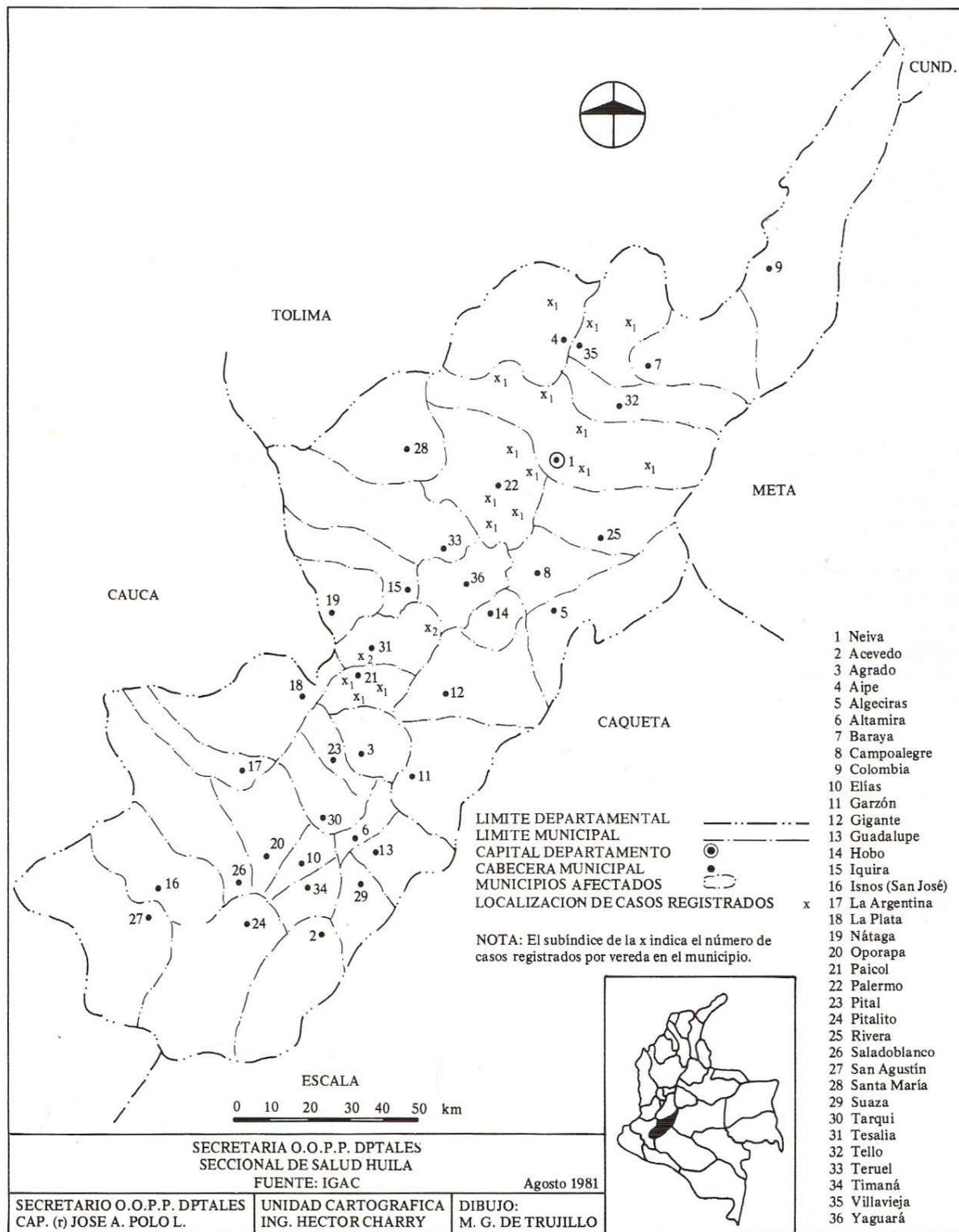


Figura 5. Localización de los municipios por leishmaniasis visceral.

LEISHMANIASIS VISCERAL

167

Tabla 4. Datos clínicos.

Signos/síntomas	Nº de casos	%
Fiebre	22	100
Hepatomegalia	22	100
Esplenomegalia	22	100
Palidez	19	86
Edema	17	77
Desnutrición	13	59
Adenopatías	12	54

positivo para *Leishmania*, tomándose como único parámetro absoluto de diagnóstico de la enfermedad.

Murieron 2 pacientes, los casos números 17 y 20 de la casuística, por septicemia y bronconeumonía, respectivamente.

Los datos consignados en la historia clínica sólo pudieron analizarse en 22 de los 25 casos (Tabla 4). La fiebre y la hepatomegalia son los únicos signos clínicos presentes en el 100% de los casos. La hemoglobina osciló entre 2,2 y 9 g%, con promedio de 4,7 g%; los leucocitos se hallaron entre 14.000 y 7.900 por mm³ con promedio de 3.445 mm³. El porcentaje de neutrófilos fue en promedio de 21 % y los linfocitos de 78,5%. La eritrosedimentación tuvo un valor promedio de 60 mm con valores mínimo de 27 mm y máximo de 81 mm/h.

Otros hallazgos clínicos como anorexia, xerosis, pigmentación cutánea, adinamia y trastornos hemorrágicos no se registraron en la mayoría de las historias estudiadas y por lo tanto, no se tabularon.

Presentamos el resumen de la historia de dos pacientes que son representativos del resto de la casuística:

Caso 2. (HC 32238, Hospital General de Neiva). Niña de 18 meses de edad, natural y procedente de la vereda San Antonio, del municipio de Aipe, quien ingresó el 10 de abril de 1979 por presentar fiebre, tos, aumento del tamaño del abdomen y vómito ocasional de 3 meses de evolución. Examen físico: mal estado general, palidez generalizada, febril (39°C), peso de 10.300 g, estertores broncoalveolares bilaterales, es-

plenomegalia de 14,5 cm y hepatomegalia de 10,5 cm, distensión, circulación colateral abdominal y adenopatías inguinales. Hemoglobina de 5,3 g%, leucopenia de 2.500 por mm³, con neutropenia del 5% y linfocitosis del 95%; eritrosedimentación de 40 mm/h. Mielograma positivo para *Leishmania*. Se complicó con cuadro de bronconeumonía, abscesos en glúteo izquierdo y labio mayor derecho. Recibió tratamiento a base de: medidas generales, líquidos parenterales, transfusiones, antibióticos y glucantime, a razón de 50 mg/kg/día durante 12 días. Salió por mejoría clínica en buen estado general, afebril, con hepatomegalia de 5 cm y esplenomegalia de 9 cm.

Caso 19. (HC 49724, Hospital General de Neiva). Niña de 14 meses de edad, natural y procedente de la vereda La Urriaga, del municipio de Palermo, quien consultó por fiebre, palidez generalizada, anorexia, irritabilidad, insomnio, aumento del tamaño del abdomen, diarrea y vómito ocasional, de 3 meses de evolución. Examen físico: temperatura de 38°C, peso de 8.000 g, hepatomegalia de 4 cm, esplenomegalia de 7 cm y múltiples adenomegalias cervicoinguinales. Hemoglobina de 5,5 g%, leucocitos de 4.800 por mm³, neutropenia del 23% con linfocitosis del 77%; eritrosedimentación de 72 mm/h. Se practicó un mielograma el cual fue positivo para *Leishmania*, iniciándose tratamiento a base de glucantime a dosis de 100 mg/kg/día en ciclo de 10 días. La evolución fue satisfactoria.

Todos los 25 casos estudiados recibieron glucantime a dosis de 50 a 100 mg/kg/día en ciclos de 10 a 12 días. A varios se les repitió el esquema de tratamiento. La mejoría se presentó en 23 de los casos.

DISCUSION

El presente trabajo nos demuestra la presencia de leishmaniasis visceral o kala-azar en el departamento del Huila, constituyendo el quinto foco en el país, con el estudio de 25 casos, diagnosticados con base en criterios clínicos, paraclínicos y epidemiológicos. Después de un período de incubación variable (3 meses en promedio) y de un comienzo insidioso, se manifiestan síntomas y signos clínicos clásicos: malestar general, palidez generalizada, anorexia, adinamia, irritabilidad, cefalea e hipertermia, que oscila entre 37 a 40°C, sin características especiales, continua en



Figura 6. Caso clínico de leishmaniasis visceral, donde se ha demarcado la hepatoesplenomegalia.



Figura 7. Mielograma de un paciente, donde se aprecian numerosas *Leishmanias* intra y extracelulares.

todos los casos (la conocida curva térmica de doble elevación descrita por otros autores, no se observó en nuestros casos) (21).

Una manifestación temprana y constante es el aumento progresivo y desproporcionado del bazo que crece hacia las regiones umbilical e inguinal. Su consistencia es firme, dura y de superficie lisa y uniforme. La hepatomegalia también es constante pero sin alcanzar las dimensiones de la esplenomegalia. Las visceromegalias determinan un abdomen voluminoso, prominente, con grados leves de ascitis y de circulación colateral venosa (1, 4, 21). Estos tres cambios clínicos: fiebre, y hepatoesplenomegalia se presentan en el 100% de la casuística estudiada (Figura 6).

El edema, presente en el 77% de nuestros pacientes, es duro, localizado en miembros inferiores, caracterizado por piel brillante, seca y tirante; en las formas graves puede ser generalizado. La desnutrición, registrada en el 59% de los casos, es variable y puede conducir al paciente a un verdadero estado caquéctico en poco tiempo; en los niños ocasiona retardo del crecimiento.

El compromiso del sistema ganglionar sólo se registró en el 54% de la casuística y se presenta como una poliadenopatía, muchas veces desapercibida; es excepcional observar grandes infartos ganglionares (1, 4, 21).

Las complicaciones más frecuentes y que llevan al enfermo a la muerte son: infecciones bacterianas (pulmonares, digestivas y generalizadas) y alteraciones hemorrágicas (petequias, equimosis, epistaxis, hemorragia intestinal, etc.). En pacientes no tratados la mortalidad es alta, oscilando entre el 75 al 90% de la población afectada, menor en los niños que en los adultos. En los casos agudos se puede llegar a la defunción en pocas semanas, en los subagudos en un año y en los crónicos en 2 o 3 años (21, 22).

Nunca se debe establecer un diagnóstico con base en los signos y síntomas únicamente, pues sólo son subjetivos y se tienen como criterios relativos de diagnóstico. El criterio absoluto de la enfermedad se fundamenta en el hallazgo de la *Leishmania donovani*, ya sea en frotis y/o cultivo del material estudiado (ganglio linfático, bazo, hígado o médula ósea (1, 4, 21) (Figura 7). A este diagnóstico parasitológico no lo deben reemplazar las pruebas sencillas que se puedan practicar en medios hospitalarios rurales, como la reacción de formogelificación de Napier (18), la de antimonio de Chopra y la reacción de precipitación de Sia; todas ellas se basan en el incremento de gamaglobulinas en el suero y son de utilidad relativa complementaria del diagnóstico (18, 21).

Otros recursos paraclínicos utilizados no se analizan por no practicarse en nuestro medio, tales como cultivos de muestras, inoculación en animales, electroforesis de proteínas, fijación del complemento, reacción de Montenegro, etc. Tampoco aquellas pruebas modernas de identificación del parásito, como densidad flotante del ADN, factores de excreción, método de la inmunoferritina, isoenzimas de los promastigotes, método de Adler, etc. (22-25).

Las alteraciones del cuadro hemático, como son: anemia, leucopenia, neutropenia, eosinopenia, linfocitosis y algunas veces trombopenia, presentes en todos nuestros casos, se deben todos al parasitismo intenso de las células del sistema reticuloendotelial, disminuyendo sus propiedades hematopoyéticas a cambio de un aumento marcado de su actividad fagocítica (21).

Aquellos criterios epidemiológicos que sustentan nuestros casos se refieren a los diferentes aspectos geográficos y ecológicos de las zonas (veredas) afectadas, y se resumen así:

Resta por establecer, mediante "estudio epidemiológico", la presencia de los vectores, de los reservorios domésticos y silvestres en las zonas o veredas descritas, así como aquellas áreas circunvecinas que reúnen las condiciones ambientales anotadas, ya que la leishmaniasis se comporta como una zoonosis (diversas especies de mamíferos silvestres y domésticos constituyen el reservorio donde se contaminan los vectores que infectan al hombre cuando éste invade las zonas enzoóticas) (10, 26).

En cuanto al tratamiento, la droga más utilizada es la N-metil glucamina antimonio pentavalente (glucantime®), que se administra a dosis de 50 a 100 mg/kg peso/día durante 10 días, con un período de reposo de 15 días y posterior repetición de la dosis, de acuerdo a la respuesta clínica.

Además, cabe señalar que dichos pacientes requieren la recuperación de su estado nutricional, de su estado anémico, así como el tratamiento de enfermedades sobreagregadas. En aquellos casos resistentes o refractarios a la terapia antimonial (5 a 15%), se debe recurrir a la anfotericina B (4).

Nuestros pacientes respondieron satisfactoriamente al tratamiento indicado. Sin embargo, las adenopatías y las visceromegalias regresan lentamente en el curso de varias semanas, a pesar de su rápida recuperación en los otros aspectos.

Es necesario controlar periódicamente a estos pacientes por lo menos cada 6 meses, durante lapsos de 2 a 3 años, para poderse detectar el cuadro clínico dermatológico conocido como leishmaniasis cutánea o post-kala-azar, de aparición tardía (un año), en pacientes tratados y recuperados. Consiste en lesiones semejantes a la lepra lepromatosa, con placas y máculas infiltradas así como nódulos ricos en *Leishmania* con poca tendencia a la ulceración (27,28).

Una vez analizados los diferentes criterios diagnósticos expuestos, tanto absolutos como relativos, queda demostrada la existencia de leishmaniasis visceral en el departamento del Huila como foco endémico, desconocido previamente en la literatura médica. Se hace necesario el estudio epidemiológico prospectivo de las zonas afectadas, así como la justificación de un programa de control o de vigilancia epidemiológica que demuestre y controle vectores, reservorios y nuevos casos.

SUMMARY

A retrospective study of 24 children and 1 adult with visceral leishmaniasis or kala-azar is presented. It was done in the Huila state (Magdalena river, upstream) having confirmed the diagnoses by the detection of *Leishmania* sp. in bone marrow aspirates.

Several epidemiologic, ecological, clinical, and paraclinical aspects are analyzed, and some preventive measures are indicated.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— VERONESI R. Leishmaniasis visceral. En: VERONESI R, ed. Enfermedades infecciosas y parasitarias. Buenos Aires: El Ateneo; 1971:744-757.
- 2.— FAUST EC, RUSSELL PF, JUNG RC. Parasitología clínica. Méjico: Salvat Editores; 1974: 471.
- 3.— DEANE LM. Epidemiología e profilaxia de kala-azar americano. Rev Brasil Malariol Doencas Trop 1958; 1:43-48.
- 4.— ROOK A et al. Visceral leishmaniasis. En: ROOK A, WILKINSON DS, EBLING FJG. Textbook of dermatology. 3ª ed. Blackwell Scientific Publications; 1979: Vol 1: 907-908.
- 5.— OSORNO ME y col. Phlebotomae de Colombia. Distribución geográfica. Rev Acad Col Ciencias Exactas, Físicas y Naturales 1972; (Tomo 63) 11: 1-6.
- 6.— GAST GALVIS A. Primer caso de leishmaniasis visceral en Colombia. Anales de la Soc de Biología de Bogotá 1944; 1: 124.
- 7.— GÓMEZ A. Leishmaniasis visceral en Colombia. Ant Med 1965; 15: 323-328.
- 8.— GÓMEZ A. Comunicación preliminar sobre 2 casos de leishmaniasis visceral. Rev Fac Med U Nal 1960; 28: 43-45.
- 9.— CANTILLO G y col. Leishmaniasis visceral: informe de 5 casos. Rev Latin Anat Patol 1970; 9:163-171.
- 10.— CORREDOR A y col. Hallazgo de un perro naturalmente infectado con kala-azar en Colombia. Rev Acad Col Ciencias Exactas, Físicas y Naturales 1969; 13: 391-393.
- 11.— PÉREZ J y col. Segundo foco de kala-azar endémico en Colombia: estudio de 3 casos. Trib Med Col 1970; 38: 8-10.
- 12.— GARCÍA G y col. Tercer foco de kala-azar en Colombia. Trib Med Col 1970; 38: 194-197.
- 13.— ROBLEDÓ LF y MEJÍA G. Nueva extensión de kala-azar en Colombia. Trib Med Col 1971; 40: 197-199.
- 14.— ARCINIEGAS Y, DUARTE R. Kala-azar. Trib Med Col 1976; 54: 38-40.
- 15.— CAMACHO SM y col. Kala-azar: un foco en el departamento de Sucre. Trib Med Col 1977; 56: 33-36.
- 16.— CAMACHO SM. The distribution of kala-azar in Colombia. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1978; 72: 544-546.
- 17.— MEJÍA G. 30 años de kala-azar en Colombia. Heraldo Med 1974; 24: 14-17.
- 18.— CORREDOR A y col. Leishmaniasis visceral americana 1ª parte. Bol Epid Nal 1980; 6:19-27.
- 19.— LIMPIAS L. Comunicación personal, Servicio de Patología, Hospital General de Neiva.
- 20.— CAPARROSO L, CORTES R. Comunicación personal, Servicio de Pediatría, Hospital General de Neiva.
- 21.— KERDEL VEGA F. Kala-azar. En: DEMIS J et al. Clinical dermatology. Harper Row Publishers; 1976: Vol. 4: 4.
- 22.— WINTROBE MM et al. En: WINTROBE M et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, T ed. Mc Graw Hill Co Ltda. 1974: 1023.
- 23.— MARINKELLE CJ, RODRIGUEZ P. Progresos en leishmaniasis. Trib Med Col 1981; 63: 1-6.
- 24.— DUXBURY R et al. Especialidad y sensibilidad de la técnica de anticuerpos fluorescentes en el diagnóstico de la leishmaniasis. Ant Med 1969; 19:105-111.
- 25.— MONTENEGRO J. Cutaneous reaction in leishmaniasis. Arch Derm 1926; 13:167.
- 26.— CHANG SL, WENGERBON WO. Studies on hemoflagellates. J Infect Dis 1947; 80: 209.
- 27.— BRAY RS, LAWSON R. The immunology and serology of leishmaniasis. Trans Roy Soc Trop Med 1965; 59: 534-539.
- 28.— CORREDOR A y col. Contribución al estudio epidemiológico del kala-azar en Colombia. Rev Fac Med U Nal 1970; 38: 90-94.