

Trabajos originales.

ENCEFALOPATIA ARSENICAL (*)

Un caso clínico tratado con "Bal". Curación.

Un caso similar fallecido sin tratamiento. Autopsia.

Por los Dres. RENE MONTERO y JORGE BEATO

Instructores de Pediatría.

Médicos del Hospital Municipal de Infancia de La Habana (Cuba).

Es nuestro propósito con este modesto trabajo, exponer a la clase médica en general, y a la pediatría en particular, el resultado dramático y sorprendente que obtuvimos al tratar un caso ocurrido en el curso de un tratamiento antiparasitario, con un arsenical pentavalente, que responde al nombre de ácido oxi-acetil-amino-fenil-arsónico (Disparicida), y que logró producir, en nuestro enfermito, una verdadera intoxicación grave con repercusiones encefálicas.

En nuestro medio pediátrico creemos que es la primera comunicación al respecto, ya que hemos revisado cuidadosamente nuestro índice bibliográfico cubano. Sin embargo, hemos encontrado buenas fuentes de información en los trabajos de la Escuela Dermatológica Cubana, aunque en la revisión que hemos hecho de los mismos no hemos encontrado ningún caso de **Encefalitis arsenical**.

Esta escasez de documentos nos obliga a hacer una ligera síntesis de nuestros conocimientos de este nuevo agente terapéutico surgido en el comienzo del año 1947.

Expondremos la historia clínica de nuestro caso, evolución y datos finales de su enfermedad, para seguir inmediatamente con estudio somero del producto usado con éxito, en nuestro enfermito, logrando su total curación.

Queremos honrar al distinguido Profesor de Terapéutica de Medicina, Dr. Erosa Barbachano, de Mérida Yucatán, Méjico, con la exposición del historial clínico de una encefalopatía, también debida al uso del arsénico, que terminó de un modo fatal para el enfermito, pero que recoge todo el caudal histopatológico, ya que se hizo posible la práctica de la autopsia, y que como corolario a nuestro trabajo, complementa indiscutiblemente el historial clínico nuestro, con el aporte talentoso y completo del Profesor de Mérida, unido al prolijo y competente informe anatómopatológico del Dr. Farías y al Químico Manuel J. Vega, especializado en Toxicología.

Recoge un completo estudio del enfermo, en todos los órdenes y nos honra el distinguido compañero al darnos la oportunidad de publicar este trabajo.

Vamos a dar lectura a nuestra observación clínica inmediatamente, ingresado en el Servicio de nuestro querido maestro, el Dr. Agustín Castellanos, en la Sala D de nuestro Hospital de Infancia.

(*) Colaboración enviada por los autores para Revista Chilena de Pediatría.

Historia clínica: El niño R. P. A. de 10 años. Blanco. Vecino del Cotorro, Habana, es ingresado en el Servicio del Profesor Castellanos, Sala "D", en junio 1º del corriente año, en estado de coma.

Historia de la enfermedad actual: Hace 8 días comienzan a tratarle su parasitosis con Disparicida Kuba (ácido oxi-acetil-amino-fenil-arsónico), recibiendo una dosis diaria de 0.36 g. Al cabo de los 8 días de tratamiento y habiendo ingerido una dosis de 2.88 g de la droga, comienza el día anterior a su ingreso a hacer fiebre, habiéndole brotado unas manchas en la piel, que hicieron pensar en sarampión. Ya en la noche anterior a su ingreso presenta náuseas, vómitos y cefalea de tipo gravativo. En la madrugada ostenta un cuadro convulsivante generalizado con clonosis y pérdida del conocimiento, por lo que es conducido a este Hospital.

Antecedentes familiares: Niegan tís y tuberculosis.

Antecedentes patológicos personales: Catarrros. Trastornos gastrointestinales banales.

Desarrollo: Normal.

Alimentación: Mixta. Balanceada.

Examen físico: Generalidades: Niño de 10 años de edad, blanco, ligeramente hiponutrido, que se encuentra en estado de "sub-coma". La gravedad del enfermito imposibilita tomar otros datos referentes a determinados detalles, sin embargo, anotamos un peso de 23 kilos y una talla de 1.23 m. Muestra gran intranquilidad, aquejando fuerte cefalea, cuando lográbamos obtener alguna respuesta de él.

Sistema nervioso: Sensorio obnubilado. Rigidez de nuca. Signos de Kernig y Brudzinsky positivos. Reflejos abdominales abolidos. Babinsky positivo bilateral. Mc Ewen negativo.

No hay paresia ni parálisis de los pares craneales.

El examen del fondo de ojo muestra ambas retinas hiperemiadas con papilas normales.

Aparato digestivo: No hay hepato ni esplenomegalia. Lo demás luce normal.

Aparato digestivo: Clínicamente normal. Pulso 75 al minuto. P. A. 90 y 60.

Aparato respiratorio: Arritmia respiratoria. El resto del examen físico era normal.

Exámenes practicados: A) Punción lumbar; Dando salida a un líquido claro e hipertenso, que al examen mostró: Pandy: ++; albúmina: 0.42 g; glucosa: 80 mg; 35 células con un diferencial de: 20 % polinuc., 63 % linfoc., 7 % monoc. Reacciones serológicas: negativas. Se sembró en medio de B. V. Agar sangre, reportándose posteriormente como negativo.

B) Hemograma: 4.200.000 hematíes, 19.000 leucocitos, 80 % hemoglobina, con 80 % poli., 5 % Staba, Linf. 14 % y Monoc. 11 %. Gránulos tóxicos 50 %.

C) Orina: Intensa urobilinuria.

D) Heces fecales: Tricocéfalos escasos.

E) Química sanguínea: glucosa 160 milig. (ligera hiperglicemia), debemos señalar que estaba recibiendo glucosa al 10 % en infusión. Posteriormente se normalizó al igual que la azotemia de 47 milig. al inicio.

Proteinemia de 5.87 g; colesterol de 186 mg; Mac Lagan: turbidez al timol 3.8 unidades, que al tercer día aumentó a 6.25; Hanger: ++; Takata-Ara: +; tiempo de protrombina: 76 % de lo normal; Van Slyke de 62 volúmenes; urea de 32 mg.

F) Biopsia hepática: Depto. de Anatomía Patológica. Informe de Biopsia. Nº 2059 (20 de junio de 1951):

Descripción: A pequeño aumento la estructura del hepatón está conservada, notándose una clarificación celular, especialmente alrededor de la vena centrolobulillar y en la porción intermedia del hepatón, pues en la periferia existen las células de aspecto turbio y normalmente es en esta zona donde predomina la clarificación, estando el protoplasma pulverulento, indicación de una precipitación proteica.

Los núcleos de los hepatocitos están con diverso tamaño, algunos con signos de piconosis y de hiperchromatosis nuclear.

Las venas centrolobulillares están normales e igualmente los capilares sanguíneos, no existiendo lesiones en los espacios de Kiernan. No hay infiltración celular.

Los capilares biliares muestran en algunas regiones acúmulos de bilis.

Las células de Kupffer están aumentadas de volumen, algunas presentan en su protoplasma productos fagocitados de un color amarillo ocre. Se observan células eosinófilas.

Diagnóstico: Lesiones de hepatosis en la periferia del hepatón. — Dr. F. Sala Panisello, Patólogo.

G) Electroencefalograma: Efectuado por nuestro compañero Dr. Pérez Cobo, arrojó el siguiente resultado:

Condiciones generales de la prueba:

Instrumento: máquina Grass de 6 canales; duración del trazado: 60 minutos; posición del paciente: acostado, despierto; calibración: 5 mm por 50 mv; velocidad: 30 mm al segundo; electrodos: 8 activos en pos std.

Características del trazado: Es un trazado inconstante en su frecuencia con un voltaje moderado para su edad y una modulación sumamente pobre.

En realidad no se puede hablar de frecuencia predominante en este trazado, pues no muestra las características de los sujetos de su edad. Es de notar la presencia a través de todo el trazado de un elemento lento, 3 ó 4 por segundo, que aparece como frecuencia so-

breimpuesta y en ocasiones como la dominante.

Se observa la presencia de ondas lentas verdaderas que predominan en los electrodos del lado derecho. La maniobra de hiperventilación no pone de manifiesto alteraciones patológicas en el ritmo del trazado.

Conclusiones: Este trazado posee las características eléctricas que lo hacen superponible a los trazados de los encefalíticos. Es muy sugestivo por sus elementos netamente lentos de un foco hemisférico derecho.

Es aconsejable repetirlo dentro de 6 meses.

Electroencefalograma practicado al mismo paciente en agosto 7 del propio año, o sea, a los 2 meses 3 días del anterior.

Condiciones generales de la prueba: Con excepción de la duración del trazado, que fué de 40 minutos, lo demás era igual.

Características del trazado: Es un trazado relativamente constante en frecuencia con un voltaje moderado y buena modulación. La frecuencia predominante es de $8\frac{1}{2}$ ondas por segundo en todos los electrodos; observamos variaciones en la frecuencia, que son inherentes a su edad.

Es de notar la presencia de una perturbación minimal del orden irritativo, que se aprecia en los electrodos derechos.

La hiperventilación no produce introducción de fenómenos francamente patológicos en el ritmo del trazado.

Conclusiones: Trazado dentro de límites normales para la edad del paciente. Se hace la salvedad de fenómeno irritativo a comprobar posteriormente y que aun persiste del lado derecho.

Evolución clínica: Junio 1^o: Ingreso. Se instituye una terapéutica, con venoclisis de Dextrosa al 10 %. Calcibronat, un ampula en vena cada 12 horas. Vitamina "C", 1 gramo cada 12 horas. Vitamina "B1", 100 miligramos cada 24 horas.

Se tomaron muestras de orina, heces fecales y sangre, con el objeto de enviarlas al Gabinete de Química Legal y comprobar si existía arsénico, cuyo resultado fué negativo.

Junio 2: Igual estado general, persiste obnubilado, temperatura de 37.3, taquicardia. A las diez de la mañana se practica la primera inyección de BAL, 1.5 cc de la solución (al 10 % en aceite de mani y 20 % de benzoato de bencilo). Parece producir cefalea y dolor local. Presión arterial 90 y 60. No vómitos, taquicardia.

Junio 3: Amanece sorprendentemente despejado, conoce a sus familiares, controla sus esfínteres, toma bien sus alimentos (leche y jugos), él está presente totalmente, buena diuresis y sólo aqueja cefalea, que parece coinci-

dir con la inyección de BAL. Se amplía la dieta de protección hepática, aminoácidos (mecositol). Se mantienen las mismas indicaciones. Duerme tranquilamente y sólo ha tenido un vómito alimenticio. Suero glucosado en Ringer.

Junio 4: Amanece apirético. Se siente bien. La rigidez de la nuca y el Babinsky han desaparecido, ligero Kernig. Se hace el estudio de la coagulabilidad. Duke, 1.5. Orina normal.

Se modifica el BAL y se ordena 1 cc cada 8 horas.

Lo demás igual.

Se ordenan exámenes enumerados anteriormente.

Junio 5: Evolución satisfactoria. Se suspende de la administración del BAL.

Debemos señalar que nuestro enfermito recibió una dosis superior a la indicada, como veremos más adelante.

Agosto 7: Los estudios clínico y electroencefalográfico son normales.

Resumen clínico: Podemos decir que nuestro enfermito mostró en todos momentos signos evidentes de una alteración cerebromeningea aguda, evidenciada por los síntomas clínicos, por las alteraciones liquidianas y por el trazado eléctrico (electroencefalograma).

Que de modo indubitado mostró también lesiones funcionales hepáticas e histopatológicas hepáticas.

Frente a tal enfermo era necesario enjuiciar las razones etiológicas. En primer lugar, la presencia de un síndrome meningo encefálico agudo nos plantea una primera posibilidad diagnóstica de carácter inflamatorio (infecciosa).

En el orden bacteriano nos permitimos descartar esta posibilidad por la estabilidad del líquido céfaloraquídeo y la ausencia de sífilis y tuberculosis en nuestro enfermo, bien entendido que no han existido otras cosas capaces de explicar el cuadro clínico. No obstante quedaba la posibilidad del origen viral de este proceso.

La posibilidad de una encefalopatía de origen vascular o tumoral queda descartada.

En el orden metabólico no se han constatado alteraciones capaces de explicarlo.

Debemos confesar, al enjuiciar este cuadro clínico, que pensamos en dos posibilidades: la primera, que se tratara de una encefalitis de origen viral y la segunda, que nos impresionó grandemente, de origen tóxico arsenical por tratamiento recibido.

En estas condiciones nos abstuvimos de emplear terapéutica anti-infecciosa, por quimioterapia o antibióticos y hasta de orden biológico (plasmoterapia, etc.). Nos decidimos a empezar el BAL, cuyos efectos fueron tan sorprendentes, que a las 24 horas de realizar el

tratamiento, regresó la sintomatología de una manera total y dramática. Esta terapéutica evidencia a todas luces que el factor en juego, productos de alteraciones sistemáticas graves, ha sido el arsénico en forma de un derivado pentavalente.

Nos inclinamos, pues, a pensar que el factor patogénico fué más bien una idiosincrasia frente al medicamento utilizado.

Está señalada la acción tóxica del arsénico frente a los capilares del cerebro y el hepatropismo, no dependiendo de la cuantía de la dosis, sino de su presencia en individuos muy sensibles a la droga (arsénico). Por lo tanto, ésta es la tesis diagnóstica que sustentamos frente a este caso clínico.

Transcribimos a continuación el caso mortal de encefalopatía arsenical relatado por el Prof. Dr. Arturo Erosa Barbachano, de la Escuela de Medicina de Mérida.

El presente caso tiene la finalidad de presentar el cuadro clínico de un niño con encefalopatía, determinada por un cuadro grave de intoxicación arsenical y al cual no se le pudo tratar con BAL por haber fallecido unas horas después de haber ingresado al Hospital O'Horan, de la ciudad de Mérida, Yucatán, Méjico. En cambio, se hizo la autopsia y el estudio de las vísceras, con los resultados que consignaremos.

Estos casos son muy raros, aunque este ataque al sistema nervioso, dando el aspecto de una encefalitis, es mencionado por Goodman y Gilman Beckman y Cecil, etc., con breves pruebas clínicas de Laboratorio.

La sal administrada a este niño fué el oxi-acetil-amino-fenil-arsonato de sodio (Estovarsol sódico), sal pentavalente con un contenido de 27 % de arsénico.

La causa de este caso fué fatal, por la equivocación habida en la forma comercial del producto, pues habiendo el médico recetado la forma infantil, en la farmacia despacharon la forma de adultos, tomando el paciente las tres pastillas diarias que le fueron prescritas. Fueron utilizadas para el tratamiento de los tricocéfalos.

Las tomó durante 3 días, hasta que se presentaron los síntomas que relataremos.

Observación clínica: El lunes 29 de enero de 1950, a las 7 de la mañana, es ingresado en el Pabellón 5 de Medicina el niño I. C., de 12 años de edad, natural y vecino de Mérida. El practicante de guardia lo envía con el diagnóstico de posible meningitis.

Debido a que el niño está en estado comatoso, se interroga a los padres, obteniéndose la información siguiente:

Hace una semana le comenzaron vómitos, por lo que fué llevado a un médico, quien al encontrar huevecillos de tricocéfalos, le ordenó un coproanálisis, le prescribió unas pastillas arsenicales, las cuales tomó 3 al día, durante 3 días. El viernes 26 presenta cefalea y vómitos. El sábado 27, en la madrugada, se dieron cuenta que tenía un ronquido extraño, convulsiones tónicas, salida de espuma por la boca y progresivo trismo, por lo que fué llevado al puesto de Socorros de la Cruz Roja, donde fué tratado como tetania infantil. Al cesar las convulsiones, le quedó un cuadro de contractura de los 4 miembros, principalmente del inferior derecho y superior izquierdo. Nistagmus, trismus. Entra en estado comatoso en la madrugada de ese lunes, por lo que es trasladado al Hospital O'Horan.

En el examen hecho en la Sala se encuentra: Peso: 32 kg. Temperatura: 39.5. Trismo. Abundante salivación. Tos con expectoración. 24 respiraciones por minuto. Auscultación normal. Corazón aparentemente normal. Pulso: 60 por minuto. Incontinencia de orina. Pupilas normales. Contracturas de los miembros. Reflejos rotulianos exagerados. Abdominal y cremasteriano aolidos. Rigidez de la nuca Kernig.

Informes de Laboratorio: Reacciones luéticas sanguíneas negativas. Química sanguínea: urea: 36, nitrógeno ureico: 17, creatinina: 2.10, ácido úrico: 5, glucosa: 203 (se le había administrado suero glucosado).

Biometría hemática: Hematíes: 3,800,000. Hb: 65 %. Hematocrito: 35. Leucocitos: 14,000. Neutrófilos: 77 %. Linfocitos: 10 %. Mono.: 13 %. No alteraciones.

Orina: Acetona y diacético, reacciones positivas.

L. C. R.: Sin presión, límpido, color normal, sin coágulos. Leucocitos: 20. Linfocitos: 100.%. Poli.: 0 %. Endoteliales: algunas. Eritrocitos: no tiene. Proteínas totales: 4.8. Globulinas (R. de Pandey): +. Glucosa: 72. Cloruros: 730. No bacterias.

Examinado por nosotros a las 9 horas y habiéndosele dado especial importancia al tratamiento antiparasitario que se le dió, exigimos el envase de las tabletas y al descubrir el error, no nos quedó ninguna duda de que estábamos frente a una gran intoxicación arsenical. Por lo tanto, tratamos de conseguir lo

más pronto posible las ampulas de BAL para comenzar el tratamiento.

Por diversas razones no las pude adquirir hasta las 12 horas y rápidamente me trasladé al Hospital para inyectarlas, pero me encontré que el niño acababa de fallecer.

Como ya los familiares hacían preparativos para trasladar el cadáver a la casa, ordené a la administración que no dejara pasar a nadie hasta segunda orden y ordené fuera conducido a la mesa de autopsias.

Bajo la dirección del Dr. Rubén Fariás Campos, competente anatómopatólogo, se hizo la autopsia.

Principales datos: cerebro congestionado con venas turgentes, pesando 1,200 gramos. Hígado voluminoso y duro, color rojizo intenso, 925 gramos. Bazo igualmente congestionado, 150 gramos. Riñones, 100 gramos el derecho, con una zona equimótica extensa.

Se tomó un doble juego de fragmentos viscerales. Uno de ellos fué examinado por el Dr. Fariás, siendo los informes histopatológicos los siguientes:

Cerebro: edema cerebral. Bazo: congestión esplénica. Hígado: degeneración grasosa incipiente del hígado. Riñón: edema y congestión renal.

El otro juego de vísceras fué entregado al químico Manuel J. Vega Cervera, especializado en Toxicología, quien informó lo siguiente: Las reacciones químicas verificadas sobre los distintos fragmentos de las vísceras enviadas, revelan la presencia del arsénico, única sustancia tóxica identificada. Prueba de Marsh, positiva.

Ya con esto no nos quedó ninguna duda sobre la etiología del cuadro encefalítico que presentó el niño y, además, pudimos determinar las alteraciones histo-patológicas que en estos casos se producen, siendo ésta la primera vez que tal cosa se hace aquí en Mérida.

Como puede desprenderse del presente relato, el cuadro sintomatológico se prestó a diversas interpretaciones y hubiera pasado inadvertido su origen de no haber tenido la malicia de culpar al tratamiento antiparasitario por el arsénico el desencadenamiento de dicho cuadro. Esto me hace considerar que, posiblemente, muchos episodios tóxicos, mortales o no, pueden haberse producido por el uso de las sales arsenicales, sin haberse llegado a aclarar su etiología verdadera. Por otra parte, nos enseña a ser muy prudentes en el manejo de ellas y estar más seguros de la cantidad que estamos usando, pidiendo aún para revisar los productos de patente que se prescriban antes de que sean administrados al paciente, para evitar errores que, como el presente caso, puedan resultar fatales.

Patogenia de la intoxicación arsenical:

Se desconoce la patogenia de la intoxicación arsenical, tratando de explicarla por dos teorías principales:

La de los arseno-receptores de Erlich enunciada en el año 1909, la cual hacía intervenir el arsénico como el tóxico de elección sobre los grupos sulfhidrílicos de las proteínas tisulares, a los cuales estaba encomendada el sistema óxido-reductor principal.

La segunda teoría, la más aceptada, sostenida por Peters, Sinclair y Thompson, hacen intervenir el tóxico sobre el enzima que interfiere el sistema pirúvico, sobre el metabolismo de los carbohidratos, perturbándolo en sus transformaciones ulteriores. A esta acción sobre los enzimas las llamó Peters "lesiones bioquímicas".

Resumen.

1) Hemos presentado dos casos de encefalopatía arsenical aguda, producidas por ingestión de un arsenical pentavalente, en el curso de un tratamiento antiparasitario (Tricocefaliasis).

2) Creemos nuestro deber señalar a la clase médica en general y a la pediátrica en particular, que se piense siempre en la intoxicación arsenical en nuestro medio, siempre que nos encontremos frente a un cuadro meningoencefálico agudo, por la frecuencia con que se emplean estos derivados arseniados (sobre todo en el tratamiento antiparasitario) y que coloquemos al BAL en el lugar de honor que le corresponde en la terapéutica moderna, de estos cuadros tóxicos agudos, debiendo ser de inmediata aplicación en estos enfermos.

Summary.

The authors present two cases of Acute arsenical encephalopathy, produced after the ingestion of a pentavalent arsenical compound during the treatment of tricocefaliasis.

They stress the idea that one should always think of this possibility when seeing a child with acute meningoencephalic symptoms, due to the frequency

with which these arsenicals are used especially as an antiparasitic treatment. BAL should be used immediately.

Bibliografía.

- CASTRO PALOMINO, JOSE D. — El uso del Bal en la terapéutica. Boletín de la Sociedad Cubana de Dermatología y Sifiliografía 4: 43, 1947.
- CARLETON, A. B.; PETERS, R. A.; STOCKEN, A. L.; THOMPSON, H. L. and WILLIAM, D. I. — The treatment of complications of arseno-therapy with Bal. J. of Clinical Invest. 25: 497-527, 1945.
- PEÑALVER BALLINA, R.; BERMUDEZ ABREU, P.; LANTIGUA BAYON. — Tratamiento de las intoxicaciones causadas por metales pesados por medio del Bal. Bol. de la Soc. Cubana de Dermatología y Sifiliografía 4: 114, 1947.
- CORDOBA CASTRO, A. y PEÑALVER BALLINA, R. — Un caso de púrpura trombocitopénica arsenical tratada con Bal. Bol. de la Soc. Cubana de Dermatología y Sifiliografía 5: 13, 1948.
- PARDO CASTELLO, V.; GONZALEZ PERIS, G.; PEÑALVER BALLINA, R. y FORNOS PALENCIA, P. — Tratamiento de las intoxicaciones por metales pesados con Bal. Bol. de la Soc. Cubana de Dermatología y Sifiliografía 5: 37, 1948.
- SULZBERGER, M. B. and BAER, R. L. — Development and use of Bal. J. Am. Med. Assoc. 133: 293-296, 1947.
- HOLLEY, H. L. — Use of Bal in the treatment of agranulocytosis following arseno-therapy for syphilis. Annals of Internal Medicine 727: 231, 1948.