

PANENCEFALITIS ESCLEROSANTE SUBAGUDA (PEESA)

Identificación, manejo y solución de un problema también nuestro*

por

Gabriel Toro González**

Resumen

Toro González, G. Panencefalitis esclerosante subaguda (PEESA). Identificación, manejo y solución de un problema también nuestro. Rev. Acad. Colomb. Cienc. **21**(79): 25-34, 1997. ISSN. 0370-3908.

Se presentan la historia, la patología y los aspectos clínicos de la Panencefalitis Esclerosante subaguda (PEESA) en Colombia, donde tal enfermedad se reconoció por primera vez en 1966, tras lo cual se han diagnosticado numerosos casos. Igualmente se analizan las relaciones entre la PEESA y la vacuna contra el sarampión.

Palabras claves: Panencefalitis, Colombia.

Abstract

History, pathology and clinical aspects of subacute Sclerosing Panencephalitis in Colombia are presented. The relationship of the disease and measles vaccine is also discussed.

Key words: Panencephalitis, Colombia.

Historia

Una mejor comprensión del cuadro clínico y su correlación con los aspectos patológicos, la identificación de su

etiología, el análisis de su epidemiología y de los mecanismos causales de la Panencefalitis Esclerosante Subaguda (PEESA) no sólo ha representado un extraordinario avance para la Biomedicina, sino que ha suministrado un mo-

* En memoria de los 120 pacientes, casi todos niños, quienes nos enfrentaron al problema, nos dieron la oportunidad de encontrar la más adecuada forma de manejo en busca de una solución.

** Neuropatólogo, Profesor Honorario de la Universidad Nacional de Colombia, Investigador emérito del Instituto Nacional de Salud y Miembro de Número de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Santafé de Bogotá.

delo de experimentación contribuyendo al mejor conocimiento del grupo de entidades reunidas bajo la denominación, hasta hace poco vigente, de "enfermedades virales lentas" y de las encefalitis de etiología viral en general.

Los hechos que finalmente llevaron a comprender la etiología de la PEESA se extienden a lo largo de aproximadamente medio siglo. **Dawson** en 1933 y 1934 describió inclusiones intracelulares de tipo A en cerebros de pacientes que él consideró erróneamente fallecidos por Encefalitis letárgica. **Pette** y **Doring** en 1939 informan varios casos de Panencefalitis con características de Encefalitis japonesa. En el mismo año **Van Bogaert** y de **Busscher** describieron la "Esclerosis inflamatoria de la substancia blanca", en el primer caso de la serie que posteriormente denominaron Leucoencefalitis esclerosante subaguda o enfermedad de **Van Bogaert**, supuestamente por entonces diferente de la Encefalitis de inclusión tipo **Dawson** y de la nodular descrita por **Pette** y **Doring**. Un aporte muy valioso hacia la teoría unicista de estas supuestas tres entidades fue el dado por **Kalm** en 1952, quien delimitó un patrón clínico común. **Radermecker** entre 1949 y 1956 describió los cambios electroencefalográficos comunes a este grupo de encefalitis crónicas y comprobó que la periodicidad, no constante pero sí muy frecuente, es en la PEESA una ayuda significativa para el diagnóstico.

En el Simposio de Amberes en 1959, se revisaron 65 casos de PEESA procedentes en su mayoría de los países europeos; ahí **Tariska** y **Osetowska** definieron el tipo y la distribución de las lesiones de esta entidad y **Petsche** y col. demostraron los patrones electroforéticos de las proteínas del líquido cefalorraquídeo.

Bouteille y col. en 1965, describieron la ultraestructura de las inclusiones intracelulares que estimaron semejantes a las observadas en cultivos infectados por el virus del sarampión. **Freeman** y col. en 1967 demostraron por inmunofluorescencia antígeno sarampionoso en el tejido cerebral. **Connolly** y col. en el mismo año comprobaron la presencia tanto del antígeno como del anticuerpo sarampionoso en LCR y en suero de pacientes con esta encefalitis. La conferencia sobre virus del sarampión y PEESA, auspiciada en 1967 por el NINDB revisó las evidencias sobre la etiología de la PEESA quedando bastante esclarecida la responsabilidad del virus del sarampión como causante de esta entidad. **Horta-Barbosa** y col. y posteriormente **Payne** y col. lograron aislar el virus del sarampión del cultivo de la biopsia cerebral de algunos pacientes. La formación de sincitios, conocido efecto citopatogénico del virus del sarampión, se ha demostrado al cultivar tejido de la biopsia cerebral de estos pacientes

y también lo hemos logrado al estudio directo histopatológico de algunas biopsias.

Esta encefalitis tiene distribución mundial y su frecuencia parece mayor en las regiones subdesarrolladas del mundo en las cuales la vacunación antisarampionosa se inició hace poco y a veces es limitada o inexistente. En América Latina los primeros casos comprobados por estudio post-mortem o por biopsia fueron identificados en nuestro país a partir de 1966 y hoy es posible reunir varios centenares si a los 120 casos colombianos se suma la experiencia de países como México, Brasil y Venezuela entre otros.

Fisiopatogenia

A pesar de los avances extraordinarios que se han logrado en este terreno en los últimos años, aún no se conoce el mecanismo por el cual el virus del sarampión permanece en el tejido nervioso por períodos tan largos (años, excepcionalmente décadas) y cuál es el o los factores que ponen en marcha la serie de eventos activadores del virión. El primer hecho sobresaliente es que la Panencefalitis esclerosante subaguda se presenta sólo mediante la interacción del huésped y del virus, pues ha sido muy grande el número de pacientes de sarampión e infinitamente menor el que tardíamente desarrolló esta Panencefalitis. Estudios experimentales con los virus del sarampión y con la PEESA sugieren que los factores determinantes para que se produzca una infección persistente o defectuosa pueden ser ciertos cambios de maduración en las células del sistema nervioso central, un desarrollo insuficiente del sistema inmune del huésped, o la inmunización apenas parcial suministrada por la madre al individuo que sufre la enfermedad. De todas maneras debe insistirse en que el término infección viral lenta, denominación que cada vez más parece va quedando limitada para la PEESA y que **Sigurdsson** compara a una "película en cámara lenta" se refiere no a la lentitud del virus para producir la enfermedad, sino a las características temporales del proceso en sí mismo.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad ataca a niños y adolescentes con mayor incidencia entre los 5 y 12 años, dos veces más el sexo masculino que el femenino, rara vez adultos jóvenes y excepcionalmente lactantes.

La división del cuadro clínico en tres y mejor aún en cuatro estadios evolutivos ampliamente difundida; en la mayoría de los pacientes y dentro de ciertos límites es fácil de reconocer: La PRIMERA ETAPA suele presentar

pérdida de la memoria, disminución del vocabulario y a veces dislalia, apatía o irritabilidad, retraimiento o por el contrario excitación, sialorrea, risa o temores inmotivados. En la SEGUNDA ETAPA son notorios los fenómenos convulsivos y motores. Aunque algunos pacientes pueden presentar crisis de tipo gran mal, predominan ampliamente las contracciones mioclónicas del tronco que ocasionan caídas bruscas, por lo cual a menudo se cree que el niño presenta trastornos de tipo atáxico cerebeloso. Frecuentemente las crisis mioclónicas son focales y muy intensas y pueden ser desencadenadas por ruidos súbitos, por estímulos táctiles o luminosos y desaparecen durante el sueño. La frecuencia de estos accidentes y su intensidad aumentan con el tiempo y hacen imposible no sólo la marcha, sino la posición de pie o de sentado, por lo cual el paciente adopta el decúbito supino. Hacia el final de esta etapa aparece un cuadro extrapiramidal con la casi totalidad de los signos y síntomas del síndrome parkinsoniano: facies fija o inexpressiva, voz monótona, rigidez del tipo "rueda dentada", temblor fino sobre todo en las manos, tanto en reposo como durante los movimientos voluntarios (Fig. 1). En la TERCERA ETAPA el enfermo entra en coma, no responde a los estímulos, presenta rigidez de decorticación o descerebración, mutismo, respiración irregular y estertorosa y signos de disfunción autonómica: hipo o hipertensión arterial, crisis de palidez o rubor, elevación de la temperatura. En la CUARTA ETAPA todas las funciones corticales han desaparecido y el paciente se encuentra caquéctico, con escaras de decúbito y generalmente muere por infección intercurrente.



Figura 1. Niña de 10 años en la 2a etapa de la evolución clínica de la Panencefalitis esclerosante subaguda cuya expresión facial y posición anómala de los dedos en ambas manos es difícil de imitar.

Algunos pacientes presentan trastornos de la visión que se correlacionan con lesiones anatómicas demostradas en autopsias que han sido objeto de un detenido estudio de la vía óptica y que entre otros cambios incluyen alteraciones en la mácula.

En cerca del 80% de los casos la enfermedad termina en 18 a 24 meses; excepcionalmente puede presentarse una recuperación en la segunda o tercera etapa, pero estos pacientes quedan con un retardo mental usualmente marcado. La sobrevida casi nunca es mayor a 3-4 años, aunque se han publicado raros casos de hasta 8 años. La enfermedad cursa afebril y en más de dos tercios de los casos el LCR muestra citoquímica normal; en los demás puede verse una discreta elevación de las proteínas hasta 60-120 mg% y una ligera linfocitosis de 15-20 células por m^3 ; las curvas de oro o benjui coloidal se presentan con desviación a la izquierda y la inmunoelectroforesis indica elevación de las IgG producidas en un 70% en el cerebro. Tanto en suero como en LCR hay elevación creciente de los títulos de anticuerpos sarampionosos, que a menudo alcanzan valores superiores a los de un paciente con sarampión eruptivo. Diferentes estudios han puesto en evidencia una alteración de la inmunidad tisular (respuesta a la candidina, inhibición de la migración de leucocitos periféricos y transformación blástica de los linfocitos alterados).

Desde el comienzo de la enfermedad el EEG, muestra anomalías paroxísticas que en su forma típica presenta ondas lentas paroxísticas seguidas de disminución de la actividad eléctrica o aun de silencio, es el patrón paroxístico periódico mencionado antes y cuyo valor diagnóstico en la PEESA fue originalmente una contribución de J.Radermecker (Fig. 2).

Hasta hoy se trata de una afección mortal y diversos tratamientos ensayados como la iodo-deoxiuridina, el copolímero del pirano, las arabinosas entre otros han sido

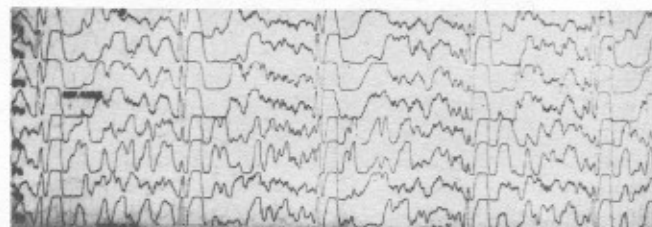


Figura 2. EEG con ondas lentas paroxísticas seguidas de disminución de la actividad eléctrica, no constante pero sí bastante frecuente (aproximadamente 70%) en los pacientes de PEESA.

inefectivos; la utilización y el efecto de nuevos agentes antivirales requieren mayor evaluación y puede decirse lo mismo de la aplicación intraventricular de interferón.

Patología

Los cambios patológicos habitualmente comienzan y son más severos en etapas tempranas a nivel occipital (Fig.3), parietal y posterotemporal lo cual se debe tener en cuenta si llegase a ser necesario practicar la biopsia y en ella los cambios principales son infiltrados perivasculars de predominio linfocitario, astrocitosis e inclusiones intranucleares y más raramente intracitoplasmáticas sobre todo en oligodendroglia pero también en la neurona.

La patología más ampliamente analizada en estudios post-mortem muestra lesiones más severas en la sustancia blanca pero también presentes en la sustancia gris, a nivel de hemisferios y del tronco cerebral, de donde el término panencefalitis; generalmente el cerebelo presenta lesiones mínimas. Hay abundante destrucción neuronal, neuronofagia e infiltración perivascular con células linfoides y mononucleares; en la sustancia blanca es frecuente la lesión de la mielina con una severa gliosis fibrilar. Lo mismo que en la biopsia el elemento histopatológico más característico lo constituyen las inclusiones eosinófilas intranucleares e intracitoplasmáticas en neuronas (Fig.4) y más frecuente aún en células gliales,



Figura 3. Cortes seriados del lóbulo occipital del cerebro de un niño de 9 años con PEESA. Pese a la severa gliosis comprobada microscópicamente, se reconoce a simple vista alguna tendencia a la cavitación de las lesiones.

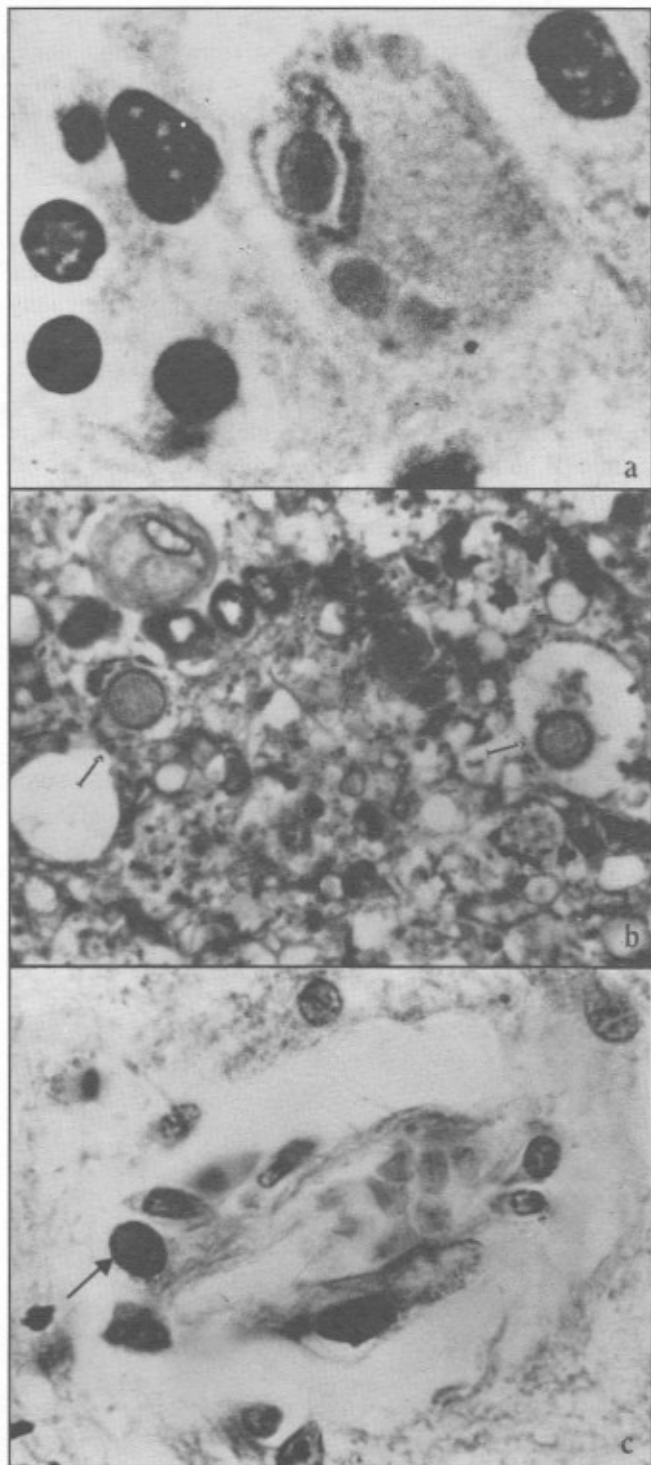


Figura 4. a) Neurona con una inclusión intranuclear y numerosas intracitoplasmáticas en un caso de PEESA cuya evolución total fatal fue de aproximadamente doce meses. H&E 400x aprox. b) En el mismo caso dos inclusiones (flecha) ocupan completamente el núcleo de sendos oligodendrocitos. H&E 250 x aprox. c) Oligodendrocito con inclusión viral que ocupa totalmente su núcleo y que excepcionalmente tiene ubicación perivascular (flecha). H&E 250x aprox.

preferencialmente en oligodendroglia (Figs. 4a, 4b, 4c) las cuales al microscopio electrónico muestran una estructura microtubular característica de los paramixovirus (Fig.5). Hemos descrito la presencia de sincitios en cinco de cincuenta biopsias cerebrales de niños con PEESA; estos sincitios son semejantes a los observados en el apéndice cecal y a veces en el pulmón durante la enfermedad sarampionosa aguda y semejan también el efecto citopatogénico producido en cultivos celulares por este paramixovirus (Fig.6). Es frecuente la degeneración esponjosa de la substancia blanca y en casos de larga evolución la gliosis es marcadísima (Fig.7) y puede demostrarse degeneración neurofibrilar (Fig.8). El infiltrado inflamatorio, en algunos casos discreto, en otros es bastante más denso (Fig.9). Un cuidadoso examen de los ganglios simpáticos suele mostrar cambios de ganglionitis (Fig.10) los cuales podrían explicar las manifestaciones de disautonomía que presentan algunos enfermos.

PEESA y Vacuna para sarampión:

Se conocen los siguientes puntos de relación: a) La evidencia con que se cuenta hoy día permite pensar que la vacuna antisarampionosa protege contra la Panencefalitis esclerosante subaguda. b) Como la protección de la vacuna antisarampionosa parece disminuir hacia el comienzo de la adolescencia (baja notoria de los títulos de anticuerpos protectores) se estudia la conveniencia de una dosis de refuerzo hacia los 10 años. c) Algunos niños pueden haber tenido formas subclínicas de sarampión, que sin embargo, producen una reacción inmunológica igual a la de una forma florida; parece que en tales casos la administración de vacuna antisarampionosa produce una serie de alteraciones inmunológicas que podrían desencadenar la Panencefalitis, pero este es un problema que requiere estudios complementarios antes de sugerir, como se ha hecho, la aparición de la PEESA después de las campañas de vacunación antisarampionosa; la recomendación práctica sería llevar a cabo dosificación de anticuerpos de sarampión en niños mayores de 5 años antes de aplicar la vacuna antisarampionosa.

En lo que concierne a este punto vale la pena citar la experiencia de **Modlin** y **Jabbour** con 419 casos americanos que han sido objeto de cuidadoso estudio epidemiológico. Estos autores señalan en USA la constante disminución del número de casos de PEESA asociados al sarampión y el número de casos "Asociados a la vacuna" (es decir en niños que no han tenido la enfermedad eruptiva y que recibieron la vacuna antisarampionosa) es de unos 3 a 7 por año en ese país de 200 millones de habitantes. Creo pertinente citar textualmente el resto de sus

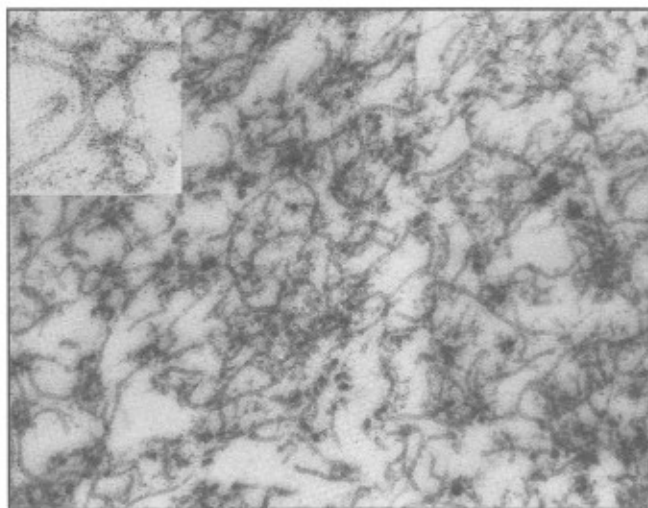


Figura 5. Electromicrografía que muestra la estructura microtubular en la inclusión intracelular del paramixovirus del sarampión. Biopsia cerebral de un paciente con PEESA 20.000 x aprox. El recuadro con aumento unas 4 veces mayor da idea más elocuente de esta red microtubular.

comentarios: "Basados en los informes anuales de la morbilidad del sarampión y de los datos sobre distribución de la vacuna antisarampionosa, en USA se puede estimar que por cada millón de casos de sarampión se presentan cinco a diez casos de PEESA y entre cada millón de recipientes de la vacuna de sarampión podría presentarse de 0.5 a 1 caso". En la misma reunión **Baublis** y **Payne** comentan: "La evidencia de un papel específico de la vacuna antisarampionosa en la patogénesis de PEESA debe esperar hasta que se realice un estudio epidemiológico prospectivo". Años después ese papel específico y la disminución vertical en aparición de nuevos casos de PEESA es un hecho que muchos hemos podido verificar.

Parece que en los casos "asociados a la vacuna" el período de incubación de PEESA es más corto y la evolución más fulminante. Cuatro de nuestros pacientes habían recibido la vacuna del sarampión, uno de ellos después de haber sufrido el brote sarampionoso; aún cuando el grupo es pequeño se pudo observar en dos una evolución rápida y fulminante y un período de incubación corto. Años después de estos análisis podría afirmar que varios países han visto disminuir la aparición de la PEESA con la vacunación antisarampionosa y aunque su evaluación debe continuar el beneficio obtenido con esta inmunización cada vez está mejor documentado.

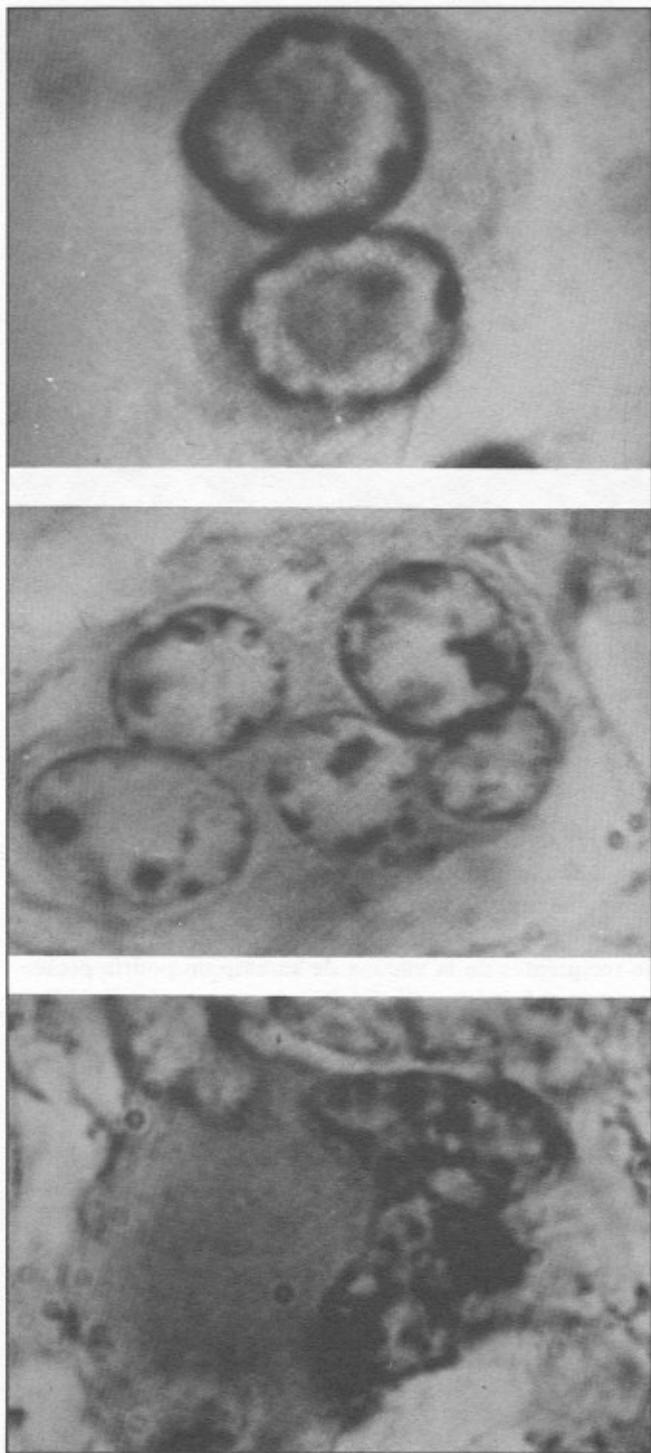


Figura 6. Formación secuencial de sincitio, conocido efecto citopatogénico del virus del sarampión en cultivo celular, pero no descrito antes en preparaciones histopatológicas de pacientes con PEESA. Primero se adosan dos núcleos (H&E 450x) luego lo hacen un mayor número (H&E 250x) y finalmente se observa con nitidez como el conglomerado nuclear comparte un citoplasma único.

La PEESA en nuestro medio

Una mirada juiciosa retrospectiva a nuestro archivo de Patología del Centro Hospitalario -Universitario San Juan de Dios en Bogotá, tanto en autopsias (iniciado en enero/54) como de especímenes quirúrgicos y biopsias (iniciado en enero/53) me permite pensar que ningún paciente con esta encefalitis acudió a nuestra consulta antes de 1966. Este año llega al Hospital Neuropsiquiátrico de Bogotá el primero y el más difícil de los casos que he diagnosticado, edad poco usual (17 años) cuadro clínico atípico interpretado como Esquizofrenia catatónica y sin inclusiones al estudio post-mortem. Otros elementos sí concordaban con lo que **Jindrich Fisher** en Praga y la literatura me habían indicado; pero además pesaba la responsabilidad de abrir un capítulo a nuestra patología; diagnosticué PEESA y en Caracas **Armando Domínguez** que había aprendido a identificarla en Frankfurt me manifestó su acuerdo. Por haber sido el punto de partida de muchos otros análisis y de este artículo transcribo muy someramente ese caso:

Caso 1.

M.T.A. (H. NPSB. H.C No.26.822). Femenino, 17 años, procedente de Granada (Meta). Duración de la enfermedad 3 años y 8 meses. No hay historia de sarampión. Un mes antes del ingreso, mutismo y movimientos involuntarios de miembro superior derecho que se exageraban con el ruido.

Antecedente de convulsiones de tipo G.M. de los 3 meses a los 3 años; ligero retardo sicomotor.

Examen físico: Negativista, con movimientos del miembro superior derecho y gesticulaciones.

Curso: Hospitalizada por 2 meses sin mejoría, fue readmitida 1 mes después en iguales condiciones. Curso lento y progresivo con persistencia de los movimientos involuntarios del miembro superior derecho. Luego deterioro gradual, ataxia y hemiplejía izquierda hasta la posición de decorticación, lesiones de coroidoretinitis en O.D. Muere por infección respiratoria.

E.E.G. Un registro normal bajo anestesia con pentotal (IX-1/66).

Autopsia (A-025/66). Macroscopicamente severa lesión cortical con tendencia a la necrosis pseudolaminar ocasionalmente y en la sustancia blanca bioccipital y frontal de predominio derecho muy notable aumento de la consistencia.

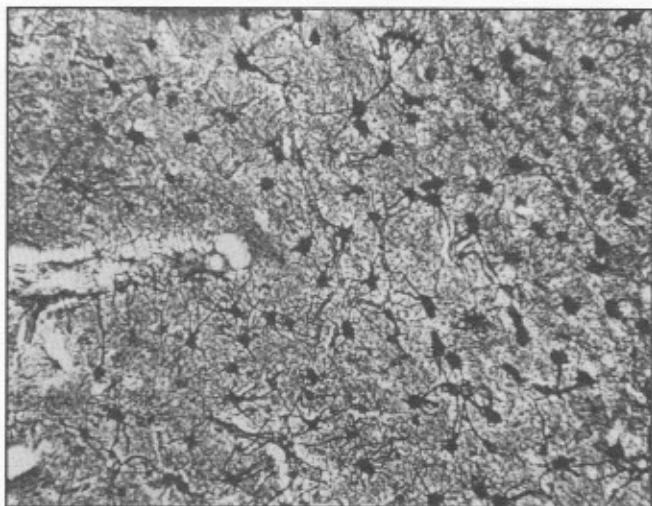


Figura 7. Gliosis (astrocitosis) muy severa. Niña de 17 años con PEESA, descrita más adelante como caso 1. Carbonato de plata 250 x aprox.

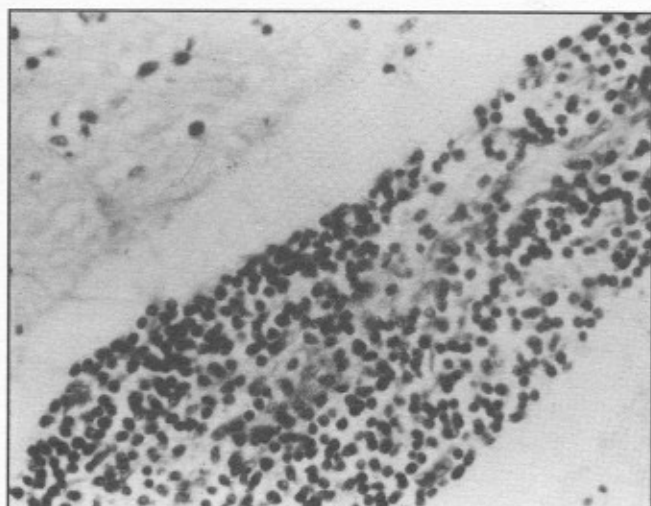


Figura 9. Infiltrado perivascular selectivamente linfocitario en el cerebro de un paciente de PEESA con evolución total de aproximadamente un año. H&E 250 x aprox.

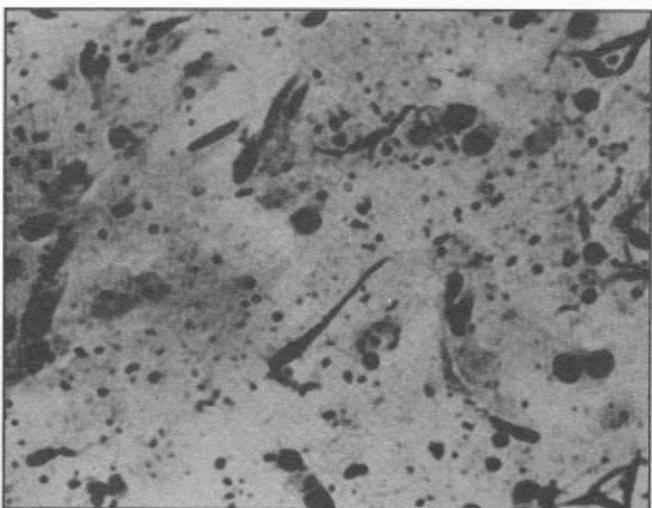


Figura 8. Degeneración neurofibrilar en la misma paciente de la figura 7, niña de 17 años en quien la PEESA termina fatalmente en 3 años y 8 meses. Tinción de Bielschowsky 250 x aprox.

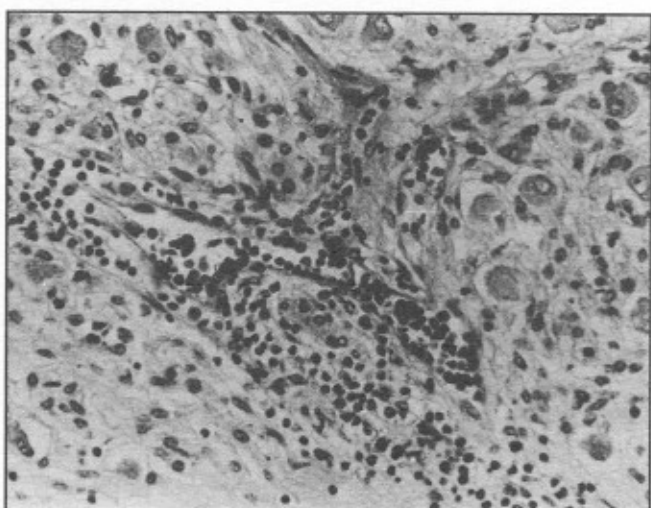


Figura 10. Infiltrado inflamatorio linfocitario que infiltra difusamente el ganglio simpático. Este cambio muy seguramente contribuye a explicar las manifestaciones de disautonomía que presentan algunos enfermos de panencefalitis esclerosante subaguda. H&E 250 x aprox.

La imagen microscópica es de PEESA. Caso muy crónico, marcado cambio esponjoso de la sustancia blanca, sin presencia de inclusiones y con cambio neurofibrilar tipo Alzheimer.

Enseguida aunamos esfuerzos con otros centros hospitalarios pero en primer lugar con los colegas de la Universidad de Antioquia (Hospital San Vicente de Paul). Trabajando juntos en los primeros cinco años habíamos comprobado veintidos casos y al finalizar la primera dé-

cada (1976) nuestra identificación y seguimiento totalizaba setenta pacientes.

El programa de vacunación antisarampionosa se inicia en Colombia en 1970 pero su cobertura al principio limitada se va generalizando hacia el año 1976 y siguientes. En la década 1976-1986 el estudio totaliza cien pacientes pero la curva de su aparición cada vez muestra mayor declive, lo cual nos permite compartir la muy universal interpretación de que la vacuna antisarampionosa

entre otros problemas causados por este virus está resolviendo el problema de la PEESA. De esa fecha (1986) es el 2o. caso escogido un poco al azar, cuyo resumen transcribo en primer lugar porque también se aparta un poco del esquema clásico y en segundo lugar porque en cierta medida marca un punto de llegada, pues desde entonces y hasta hoy (1986-1997) cualquier nuevo caso probado de PEESA en Colombia puede mirarse como una excepción y por eso no considero exagerado afirmar que una vez identificamos y manejamos cada vez con mayor cobertura el problema, lo tenemos prácticamente controlado pues ya hace más de tres años no vemos pacientes con esta enfermedad.

Caso 2.

Mujer de 23 años, natural y procedente de Zipaquirá. Tuvo sarampión a los 4 años y desde los 17 presenta crisis aquinéticas, recibe Tegretol y Epamín. En octubre 2/86 presenta adinamia, somnolencia, cefalea global súbita y 6 horas más tarde lateralización izquierda, mutismo y escalofríos. Reacciona sólo a estímulos dolorosos. Muestra pérdida de control de esfínter vesical y crisis convulsivas no especificadas. En octubre 14/86 cayó en coma profundo y se remitió del Hospital de Zipaquirá al Hospital San Juan de Dios en Bogotá. Examen neurológico: Paciente en coma, estrabismo divergente. Babinsky bilateral. Al estímulo doloroso abre los ojos, fenómeno de no retirada, signos meníngeos, fondo de ojo normal, hemiparesia derecha, hiperreflexia e hipertonia generalizada, incontinencia de esfínteres, trismus bilateral, clonus aquinético. Hospitalización 39 días, no remisiones. Decorticación hemisferio izquierdo, descerebración hemisferio derecho. Reflejo trompa succión. Estudios para tóxicos y virus negativos. Vidarabina x 10 días sin respuesta. TAC: atrofia cortical difusa. RX: bronconeumonía basal izquierda, LCR en 3 ocasiones no concluyente. Diagnóstico: Encefalitis viral, Encefalopatía tóxica, Meningoencefalitis TBC. El estudio post-mortem muestra los cambios usuales en PEESA y las inclusiones intranucleares son típicas, muy numerosas y con las características antes descritas.

Este ejercicio de años de nuestra Neuropatología no sólo ha ayudado a esclarecer, hacer el seguimiento y resolver muchos otros problemas y el que la PEESA ha representado sino que también ha permitido aglutinar y mejorar actitudes para enfrentar la solución de problemas, actualizar e incluir metodología y como saldo final acelerar el desarrollo y apoyar el control de calidad de la manera como manejamos a nuestros pacientes con enfermedades que afectan el neuroeje.

Bibliografía

1. **López, F., G. Toro, J. Holguín, CS. Uribe, & R. Londoño.** 1970. Panencephalite sclerosante subaigue en Colombia. Etude collaborative de 20 cas-VI Congress International de Neuropathologie -Paris, 31 Aout 4 septembre 1970. Masson & Cie, p. 1150.
2. **Toro, G., & H. Calderón.** 1971. Estudio de 12 casos humanos de Encefalomiелitis rábica. Anales del II Simposio Nacional sobre Rabia -Manizales 1970. Imprenta INPES-Bogotá,
3. _____, & **D. Cadena, & E. Rey.** 1971. Estudio de cuatro casos humanos fatales por reacción adversa a la vacunación antirrábica. Anales del II Simposio Nacional sobre Rabia. Manizales/70. Imprenta INPES-Bogotá.
4. _____ 1971. (Neuropatología). Coautores: López, F., Holguín, J., Uribe, C., Londoño, R. Panencefalitis esclerosante subaguda (PEESA) -Estudio cooperativo y multidisciplinario de 22 casos colombianos -Monografía Imprenta INPES -Bogotá, D.E.
5. **Rodríguez, G., M. Romero, G. Toro, & B. Buitrago,** 1972. Encefalitis equina venezolana. Histopatología de la infección natural y experimental en hamster. Rev. Latinoamericana de Patología, 11: 85-100.
6. **Toro, G.** Fisiopatología de la infección al sistema nervioso por el virus Herpes simplex y dimensión del problema de esta encefalitis viral entre nosotros. Conferencia dictada el 15 de mayo de 1974 ante la Academia Colombiana de Ciencias Exactas Físicas y Naturales (Ver anales de la Academia).
7. _____ 1972 (Neuropatología) Panencefalitis esclerosante subaguda (PEESA). Temas médicos (Anuario de la Academia Nacional de Medicina), 1972; 4: 179-263.
8. _____ & **I. Vergara,** 1974. 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 de 1974. Cali, Colombia. Impreso offset Servisalud Valle, Cali, p. 65-85.
9. **Buitrago, B., A. Lleras, G. Toro, & G. Rodríguez** 1974. Muerte por Encefalitis rábica de siete pacientes que recibieron vacunación específica post-exposición. Memorias del I Seminario Internacional y III Nacional de Rabia, 1-7 Cali, Colombia. Impreso offset Servisalud Valle, Cali, p. 86-93.
10. **Toro, G.** 1974. Enfermedades virales lentas. Temas médicos (Organó oficial de la Academia Nacional de Medicina de Colombia). Tomo VIII. Editorial Stella, Bogotá, p. 105-117.
11. **Rodríguez, G., G. Toro, B. Buitrago, & A. Sánchez** 1976. La inclusión viral de la Panencefalitis esclerosante subaguda (PEESA). Arch. Invest. Med. (Méx.), 6, 1975, p. 419-434. Resumen 91 3317 en Virology abstracts Vol. 9, No. 6, p. 87, e incluido en resúmenes del IX Congreso Latinoamericano de Patología, Mérida, Yucatán, 25-30 nov/73, Patología, supl. I-II-73.
12. **De Román, L., G. Román, G., Toro, & I. Vergara** 1976. Panencefalitis esclerosante subaguda-Estudio epidemiológico. Antioquia Médica (1976) Vol 26: 99-122. Resumen como carta al editor: The Lancet, December 18, p. 1353.
13. **Román, G., G. Toro, & I. Vergara** 1976. Encefalitis herpética. Fisiopatología de la infección del sistema nervioso central por el

- virus del "Herpes simplex". *Tribuna Médica*, Tomo LIII, Segundo número de abril, p. 34-40.
14. **Toro, G., I. Vergara, M. Restrepo, & G. de Toro** 1976. Leucoencefalopatía aguda difusa (LAD). Una forma de Vasculomielinopatía diseminada. Estudio de 15 casos. *Acta Med. Col.* 1976; 1: 93-104. Véase también *Anales del IV Congreso colombiano de medicina interna*. Bogotá, mayo 27-29.
 15. _____, **S. de Onatra, & L.H. Sanín**, 1976. Encefalopatía malárica. Una forma de Vasculomielinopatía diseminada. Estudio de 19 casos. *Acta Med. Col.* 1: 173-184.
 16. _____, **J. Holguín, CS. Uribe, & R. Londoño**. 1977. Panencefalitis esclerosante subaguda (PEESA) en Colombia-Estudio de 70 casos. *Antioquia Médica*, 2: 73-107. Resumen en *Anales del IV Congreso colombiano de medicina interna*. Bogotá, mayo 27-29 de 1976 y en *Anales IV Congreso Panamericano de Neurología*, ciudad de México, octubre 12-17 de 1975.
 17. **Rodríguez, G., G. Toro, & Buitrago, & I. Vergara**, 1976. Estructura del cuerpo de Negri en biopsia cerebral humana: *Anales IV Congreso colombiano de medicina interna*, Bogotá, mayo 27-29, p. 113.
 18. **Toro, G., I. Vergara, & G. Román**, 1977. Neuroparalytic accidents of antirabies vaccination with suckling mouse brain (SMB) vaccine. clinical and Pathological study of 21 cases. *Arch. Neurol.* 34: 694-700.
 19. _____, & **G. Román**, 1978. Cerebral Malaria. A disseminated vasculomyelinopathy (19 cases). *Arch Neurol.* 35: 271-275.
 20. **Vergara, I., G. Toro, G. Román, & G. Mendoza** 1979. Fatal Guillain Barré Syndrome with reduced-dose antirabies vaccination. *Arch Neurol.* 36: 254.
 21. **Román, G., L. Navarro de Román, G. Toro & I. Vergara**. 1979. Herpes encephalitis in pregnancy. *Am J of Obstetrics and Gynecology.* 135: 158-159.
 22. _____, **G. Román, & L. Navarro de Román**, 1979. Subacute sclerosing panencephalitis (Long-term). *Arch. Neurol.* 36: 453.
 23. **Rosselli, A., G. Toro, I. Vergara, F. Espinosa, R. Hurtado, & M. Restrepo** 1979. Leucoencefalopatía aguda difusa causada por exposición a organofosforados. *Acta Med Col* 4: 13-21. Resumen en: *Anales V Congreso Col. de Med. Cali*. Octubre 31 a noviembre 4 de 1978, p. 54 y en *Anales del XXI Congreso Nacional de Patología - Cartagena*, abril 26-28 p. 12.
 24. **Román, & G. Toro** 1980. Herpetic Brain -Stem Encephalitis. *Neurology* 30: 981-985.
 25. **Toro, G.** 1980. Elementos para un diagnóstico diferencial entre Encefalitis viral y reacción hiperérgica del Neuroeje. *Anales del Coloquio sobre inmunología organizado por ASCOFAME e ICFES*, marzo 27-28.
 26. _____ 1980. Virus y Neuronas, En: *Anales del Simposio Bases moleculares de la vida y la enfermedad. Memorias del Primer simposio de actualización médica sobre biología molecular en la práctica clínica*. Bogotá, nov. 29-30/79. Carlos Valencia Editores, Bogotá, p. 349-371.
 27. _____ 1979. Encefalitis herpética -Referencia especial a la presencia en adultos de esta forma de infección viral. Tesis para optar al título de Profesor Titular de Patología - Universidad Nacional de Colombia. El original de este trabajo reposa en la Biblioteca Central de la Universidad Nacional.
 28. **Guzmán, M., M. Ayala, G. Toro, L. Morales, & H. Díaz** 1980. Estudio del líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de la Panencefalitis esclerosante subaguda (PEESA). *Acta Med. Col.* 5: 431-437.
 29. **Toro, G.** 1981. Demencia viral transmisible. En: *Avances en Neurobiología. Segundo Simposio Nacional-Fundación OFA*. Sep. 1980. Carlos Valencia Editores, Bogotá, pags. 215-238.
 30. _____, & **G. Román-Campos**, 1980. G. Cerebral Malaria. The year book of Neurology & Neurosurgery. Ed. by R.M. de Jong, p. 125-126.
 31. _____, **A. Domínguez & I. Costero** 1975. Capítulo XVIII- Patología del sistema nervioso -pág 825-875. En *Texto de Patología de Correa P, Arias Stella J, Pérez Tamayo R. y Carbonell L*. La Prensa Médica Mexicana, p. 747-795.
 32. **Vergara, I., G. Toro, J. Saravia**. 1977. Capítulo Infecciones del sistema nervioso En: *Urgencias en cirugía editado por: Escobar J., Aristizábal, G y Murcia A*. Editorial Stella, Bogotá, D.E.
 33. **Toro, G.** 1978. Infecciones del Sistema Nervioso Central, con la coautoría de los doctores Ignacio Vergara, Jaime Saravia y Charles M. Poser y con la colaboración de otros 13 especialistas de diferentes universidades del Continente. Fondo Educativo Interamericano, S.A.
 34. _____ 1976. Revisión técnica de la versión española realizada por el doctor Alejandro Jiménez Arango- Capítulo X -Infecciones del Sistema Nervioso de la obra *Pediatric Neurology Handbook*, second Edition de J.T. Jabbour, Danilo A. Dueñas, Richard C., Gil-martin, Jr y Marvin I. Gottlieb, publicada originalmente por Medical Examination Company, Inc. Flushing, New York. E.U.A. Fondo Educativo Interamericano, SA 1978.
 35. _____ 1976. El desarrollo de la investigación científica en Virología. Una historia de dos siglos. Conferencia dictada el 19 de marzo de 1976 ante la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físico-químicas y Naturales en honor a la memoria del Académico doctor Andrés Soriano Lleras. Incluye la biografía del homenajeado. (*Arch-Acad.*)
 36. _____ 1981. Demencia viral transmisible. *Boletín informativo del Hospital Mental de Antioquia.* 8 (2) 1-20.
 37. _____ 1995. Con los otros miembros del Comité integrado por el Instituto Nacional de Salud; *Rabia -Conductas en caso de exposición*. Serie de Notas Técnicas No. 4, Bogotá. Colombia, 1981. Cuarta Edición 1985 y Quinta Edición.
 38. **Vergara, I., & G. Toro**, 1983. Enfermedades de la mielina en Fundamentos de medicina. Eds. H. Vélez, J. Borrero, J. Restrepo, W. Rojas. Tercera Edición 1983. Tomo Neurología, Cap 27, pág. 395-406. Ed. Sigifredo Betancur, Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), Medellín.
 39. **Toro, G., G. Román, I. Vergara, & L. de Román**. Infecciones virales del sistema nervioso. Idem. texto y tomo, cap. 32, pág. 457-464.
 40. **Vergara, I., G. Toro, G. Román, J. Marztegú, D. Enria, N. Fernández** 1983. Infecciones Virales del Sistema Nervioso Central. Cap. 28, en: *Neurología*. Ed. E. Bustamante, J.P. Recagno Cepeda, M. Velasco Suárez. El Ateneo México, pág. 395-419.

41. **Toro, G., G. Román, L. de Román.** 1983. Neurología Tropical. Printer Colombiana S.A. Bogotá.
42. **Vergara, I., A. Rosselli, G. Toro, G. Pérez, & M. Muñoz.** 1984. Panencefalitis esclerosante subaguda y embarazo. Resumen en Anales del VIII Congreso colombiano de medicina interna, Barranquilla, Oct. 30 Nov. 4.
43. **Espinal, CA., & G. Toro** 1983. Paludismo -Vasculomielinopatía por *Plasmodium falciparum*, Cap. Entregado para publicación en noviembre 11/83 en Anales del Simposio Biología de la infección. Fundación OFA, (Arch. Fund. OFA-Bogotá).
44. **Toro, G.** 1986. Rabia. Capítulo 56 de Medicina interna, editado por Fernando Chalem, Jaime Campos, Jorge Enrique Escandón, y Roberto Esguerra. Editorial Norma, Colombia, p. 188-191.
45. ————. 1986. Encefalitis por Togavirus (Arbovirus). Capítulo 57 del texto de la Ref. 44, pág. 192-195.
46. **Espinal, CA., & G. Toro** 1986. Malaria. Capítulo 80 del Texto de la Ref. 44, p. 278-288.
47. **Vergara, I. & G. Toro** 1986. Infecciones del sistema nervioso central. Capítulo 197 del Texto de la Ref. 44, p. 897- 905.
48. ————, **G. Toro, & LR. Amador.** 1986. LR. Enfermedades de la mielina, Capítulo 206 del Texto de la Ref. 44, p. 946- 952.
49. **Rodríguez, G., M. Martínez, A. Morales, G. Toro & B. Buitrago.** 1986. Manual de viscerotomía-Fiebre amarilla. Imprenta del Instituto Nacional de Salud, mayo de 1986. Serie de notas e informes técnicos No. 10.
50. **Johnson, KP., E. Potes, G. Toro & J. Boshell.** Determinación de la distribución topográfica de las lesiones causadas al Sistema nervioso central por el virus rábico, utilizando técnicas de Inmuno-histoquímica. (En proceso de publicación).
51. **Vergara, I., G. Toro, LR. Amador, O. Mejía, & M. Saavedra.** 1990. Esclerosis múltiple. Una experiencia de 30 años. Acta Neurol. Colomb. 6: 72-86.
52. **Toro, G., M. Martínez, G. Román, & J. Boshell.** En Neurología cuarta edición 1991. Coordinada por C.S. Uribe en Fundamentos de medicina, editado por varios profesores de la U. de Antioquia. Capítulo 24 Enfermedades virales del neuroje, p. 232-259.
53. **Román, G. & G. Toro.** Tropical Neurology. (Text-book) (fecha aproximada de aparición 1er. semestre de 1997).
54. **Toro, G.** 1993. Hombre, hambre y contaminación del medio ambiente. Rev Fac Med U.N. Col. 41: 28-45.
55. ————, **L. Román & col.** Neuropathological findings in 15 colombian fatal cases of Multiple Sclerosis (trabajo colaborativo entre nuestro Departamento de Patología y Neuroepidemiología de NIH (En proceso de publicación).
56. **Stadlan, E., S. de Onatra, G. Toro & G. Román.** 1993. Clinical and Pathological features of acute flaccid paralysis in Latin America. A review of 11 fatal cases children from Colombia. Editado por Olive J.M. Román G. de Quadros CA. En Proceedings of an International meeting sponsored by the Pan American Health Organization and the National Institutes of Health, Washington D.C. September 14-16, 1992, Technical Report Series. WHO/PAHO, Washington, D.C.
57. **Toro, G.** 1995. Patología degenerativa del sistema nervioso. Seminario presentado en el XIX Congreso Latinoamericano de Patología (Coord. González Alfonso J.E.). Patología (Méx.) 33: 113-135.
58. ———— & **J. Raad.** Rabia. Biomédica 1996, No. 3 (En prensa).