

TUBERCULOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

MESA REDONDA A PROPOSITO DE DOS CASOS (*)

RESUMEN

Se presentan dos casos de tuberculosis (TBC) del sistema nervioso central (SNC) con diagnóstico confirmado. Se detallan los procedimientos diagnósticos, el tratamiento y la evolución.

Se analizan las formas de presentación en los exámenes por imágenes y se discute la tuberculosis del sistema nervioso, la meningitis tuberculosa, el tuberculoma cerebral y la radículo mielopatía tuberculosa. Se hace una exposición detallada de la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y sus posibilidades diagnósticas y ventajas sobre los otros procedimientos.

Palabras clave: Tuberculosis extrapulmonar - Tuberculosis del Sistema Nervioso.

SUMMARY

Two cases of tuberculosis (TBC) of the central nervous system are presented. The diagnosis, treatment and evolution are considered.

The radiological finding are analyzed and the TBC of the central nervous system as well as the tuberculosis meningitis, the brain tuberculoma and the tuberculosis radiculo myelopathy are discussed. The technic and diagnostic possibility of the polymerase chain reaction (PCR) are considered.

Key words: Extrapulmonary tuberculosis. Tuberculosis of the Nervous System.

* Reunión del 18-04-1997

1 - Adjunto de Clínica Médica - Hospital Privado.

2 - Residente de Medicina Interna - Hospital Privado.

3 - Jefe del departamento de Diagnóstico por Imágenes - Hospital Privado.

4 - 5 - Adjuntos del Servicio de Neurología - Hospital Privado.

6 - Bioquímica del Laboratorio de histocompatibilidad y citogenética - Hospital Privado.

COORDINADOR: Dr. Miguel Angel Paganini ⁽¹⁾
PRESENTACION DE LOS CASOS: Dr. José Méndez ⁽²⁾
ESTUDIO POR IMAGENES: Dr. Santiago Orozco ⁽³⁾
CLINICA NEUROLOGICA: Dra. Cecilia Lucero ⁽⁴⁾
y Dr. Guillermo Zeppa ⁽⁵⁾
DIAGNOSTICO DE TBC POR PCR: Bioq. Valeria Mas ⁽⁶⁾
Departamento de Medicina Interna
Hospital Privado

TUBERCULOSIS EXTRA-PULMONAR. PRESENTACION DE DOS CASOS CLINICOS

CASO N° 1

Varón de 51 años, abogado, tres hermanos sanos, tres hijos sanos, madre fallecida por asma bronquial a los 70 y padre fallecido por infarto agudo de miocardio (IAM) a los 63 años. Antecedente de reducción quirúrgica de fractura de tibia y peroné en 1983, alergia al polvo ambiental, gastritis. Fumador de aproximadamente 5 cigarrillos por día desde los 20 años. Toma como única medicación midazolam como hipnótico eventualmente.

Consulta a nuestro hospital el 28/12/96 con fiebre de aproximadamente 5 días de evolución, cefalea importante y artromialgias. El comienzo del cuadro fue tipo rinosinusal, y había recibido una cefalosporina de 3º generación por un par de días. El examen físico no arrojó ningún hallazgo significativo. Una Rx de tórax y de senos paranasales fueron normales. Citológico, velocidad de sedimentación globular (VSG), dentro de límites normales, Paul Bunnell - Davison (-). Una muestra de hemocultivo reveló staphilococos (S) coagulasa (-). Examen de orina, dentro de límites normales.

El 30/12/96 se sospecha síndrome meníngeo y se realiza punción lumbar (PL) que muestra: líquido xantocrómico/glucosa 43/Pandy +++/prot. 192/ células 980 con 90 % linfocitos y 10 % neutrófilos). Se realiza HIV por ELISA que resultó negativo.

El 2/1/97 aparece diplopia y visión borrosa. Una tomografía axial computada (TAC) de cerebro muestra edema cerebral. El paciente comienza con bradipsiquia. Aparecen mioclonías y disfunción vesical. Se observa edema de papila bilateral. Se realiza resonancia nuclear magnética (RNM) que fue normal. Se inicia dexametasona 8 mg cada 6 hs.

El 8/1/97 se realiza nueva PL con glucosa: 60/Prot 160/ células 305. Se realiza reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para tuberculosis (TBC) que fue (+).

El 10/1/97 se decide iniciar tratamiento con 4 drogas (isoniazida-rifampicina-pirazinamida-etambutol). Al momento se tenía el diagnóstico de mielo-meningo-encefalitis con compromiso de pares craneales por TBC. Se decide rotar esteroides a metilprednisolona 40 mg.

El 12/1/97 sin mejoría de los problemas previos se agrega para-paresia flácida arrefléxica. Y ante la persistencia de la disfunción vesical con retención urinaria se inicia sondeo intermitente.

El 15/1/97 se agregan dolor y parestesias en medias y guantes. Se realizan potenciales evocados visuales que muestran sufrimiento desmielinizante de ambos nervios ópticos; auditivos con conducción central prolongada. Somatosensoriales que resultaron dentro de límites normales y se realizó un electromiograma (EMG) que fue normal.

Al momento se habían recibido: Huddleson (-), VDRL del líquido y cutánea negativas. Ig/M/G CMV (-).

El 17/1/97 se agrega nistagmus vertical. Se decide colocar sonda suprapúbica para darle solución a su vejiga neurogénica y se inicia amitriptilina 25 mg. Dolores intensos en miembros primero inferiores y luego superiores, con parestesias y disestecias. Recibe además nubaína que fue aumentando en cantidad.

Se realizan nuevos potenciales evocados somatosensoriales (PESS) que fueron normales.

El 24/1/97 inicia norfloxacin que luego se rota a acipprofloxacin por infección del tracto urinario (ITU). Se coloca sonda nasa gástrica (SNG) pa-

ra hacer apoyo nutricional debido a lo deficitario de su alimentación y desnutrición incipiente. Un nuevo líquido cefalorraquídeo mostró 440 células/prot. 220/Pandy +++/glucosa 56. Se inician 20 mg de prednisona.

El 26/1/97: aparece Babinsky bilateral. Disminuye parcialmente y en forma progresiva hasta luego desaparecer el nistagmus. Aparece un nivel sensitivo D7-D8. La sonda suprapúbica debe ser retirada y se vuelve al sondeo intermitente. Se suspende prednisona y se inicia dexametasona 8 mg c/8 Hs. Aparece hipercalcemia que mejora con hiperhidratación. El 31/1/97 se suspende dexametasona y reinicia prednisona 25 mg/día, que luego se aumenta a 40 mg por empeoramiento del estado general y aumento de los dolores. Se inicia además carbamacepina. Dependiente de opioides. Molestias epigástricas motivan una ecografía que fue normal y una fibro endoscopia digestiva alta (FEDA) que mostró gastritis y duodenitis severa (recibía pantoprazol).

El 7/2/97 se realiza nueva RNM de encéfalo y médula que muestran: probable aracnoiditis en D6 y engrosamiento medular a nivel D10-11.

Intermitencias de febrículas hasta 14/2/97 cuando presenta bacteriemia. Se sospecha ITU complicada. Un cultivo de orina desarrolla pseudomona multirresistente. Se inicia tratamiento con ceftazidima que luego se rota por antibiograma a meropenem.

El 18/2/97 se recoloca sonda suprapúbica. Se suspende carbamacepina por aumento de transaminasas que luego se corrigieron y no volvieron a elevarse.

Aparece rash cutáneo con resolución espontánea y comienza con algunos movimientos voluntarios del pie y dedo mayor del pie izquierdo.

Se va de alta con 4 drogas y 40 mg de prednisona. Cumple 60 días de tuberculostáticos con 4 drogas y reduce a isoniazida mas rifampicina. Inicia plan de rehabilitación psico-física con excelentes resultados desde el punto de vista subjetivo y objetivo.

Reingresa el 1/4/97 con febrículas y visión

borrosa. Nuevos potenciales evocados visuales son patológicos. Con meticorten 75 mg semanales. TAC dentro de límites normales. Se realiza nueva PL.

CASO Nº 2

Mujer de 43 años que ingresa el 21-11-96 por síndrome confusional de 17 días de evolución. En los dos meses previos presentó febrículas, inestabilidad, deterioro cognitivo y pérdida de 6 kg de peso, siendo medicada con antidepresivos y benzodiazepinas. Traía un electroencefalograma (EEG) que mostraba desorganización difusa y un cortisol matutino bajo: 1,26 (vn 7-25). Antecedentes de apendicectomía a los 16 años, ex tabaquista de 10 cig/día. Al ingreso estaba afebril, normotensa, con desorientación temporo-espacial, bradipsiquia, rigidez de nuca, incontinencia de esfínteres y hemiparesia izquierda con esbozo de Babinski.

TAC y RNM con múltiples lesiones en bulbo, pedúnculo, regiones periventriculares y subcorticales con refuerzo anular. Punción lumbar con líquido claro, 41 células (linfocitos 100 %), proteínas 135 mgr/dl, pandy +++, glucosa 52 mgr (glucemia 117 mgr) y PCR para TBC +.

La serología para HIV, VDRL, CMV, toxoplasmosis y PCR para hongos negativas. TAC de abdomen normal. Se realizó biopsia estereotáxica de una de las lesiones informada como proceso glial reactivo y PCR para TBC (-).

Se comienza tratamiento con isoniazida, pirazinamida, rifampicina y etambutol agregando esteroides posteriormente. Presentó durante su evolución: excitación psicomotriz que respondió al hallopidol, hepatitis por drogas que obligó a suspenderlas durante 8 días y una paraparesia flácida con arreflexia. Una nueva RNM, fue compatible con mielitis dorsal. En la PL de control 12 días después había disminución de las células y proteínas y PCR para TBC (+). El 20-12-96 franca mejoría y regresión de las lesiones en una TAC de control.

Control por consultorio externo en Marzo 97 con buena evolución, caminando sola, orientada y coherente.

DIAGNOSTICO POR IMAGENES DE LAS LESIONES TUBERCULOSAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

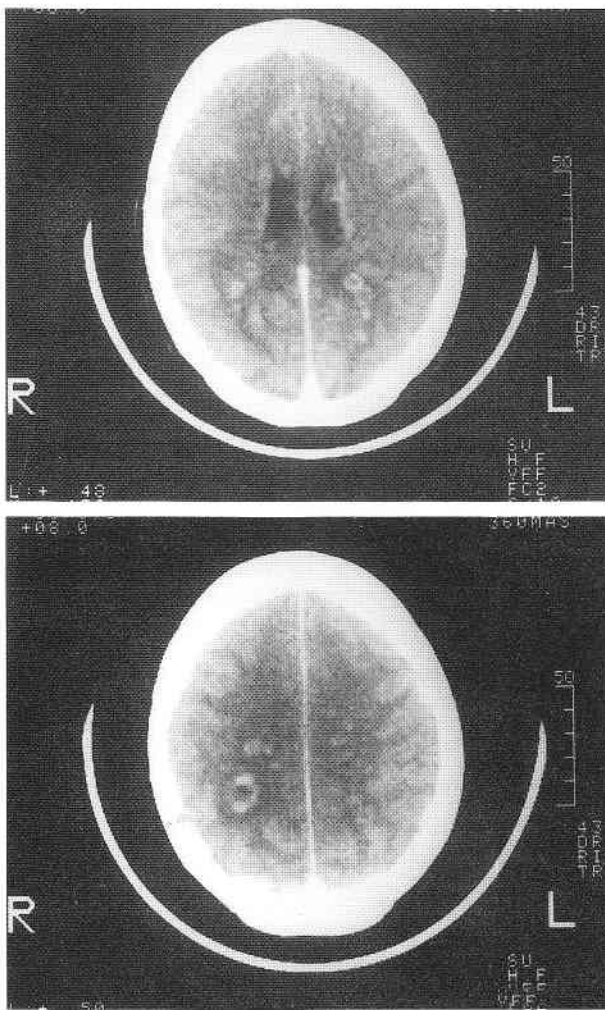


Fig. 1 - A-B: TAC con contraste EV que objetivan numerosas lesiones lacunares, para ventriculares y subcorticales en "anillo de sello".

La afectación tuberculosa del neuroeje puede expresarse en las imágenes de dos maneras: como granuloma inflamatorio, es decir, como tuberculoma o como meningitis tuberculosa (leptomeningitis).

Los granulomas pueden asentar en cualquier sitio del encéfalo (más frecuentemente en el cerebro) y provienen de una embolización a distancia de un foco primario. Estos sufren necrosis central y caseificación y se rodean de una cápsula fibro-

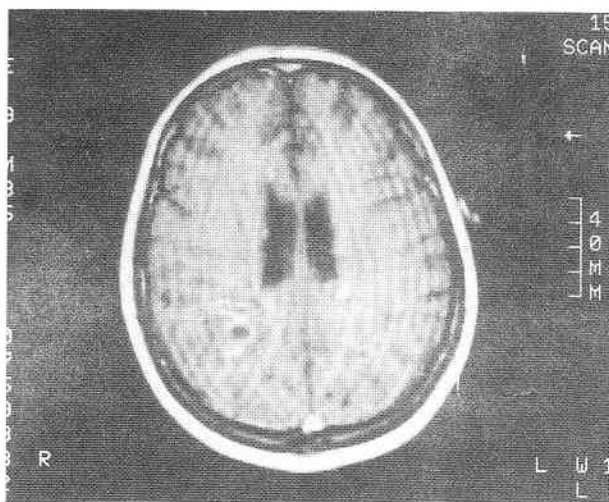


Fig. 2 - A: RNM ponderada en T1 con gadolinio que muestra lesión hipodensa para ventricular derecha con realce periférico del contraste paramagnético.

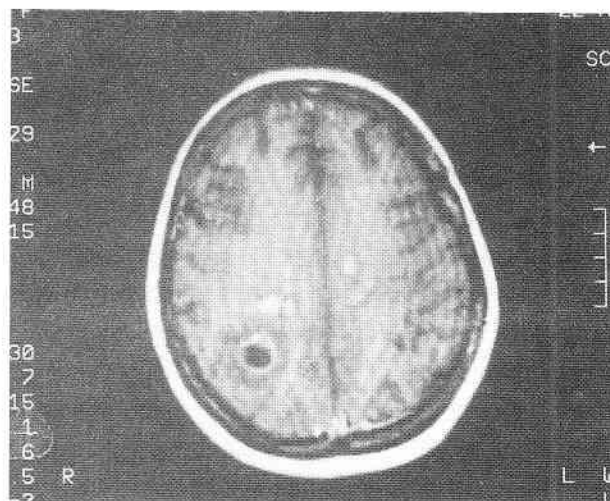


Fig. 3 - A: RNM en T1 con gadolinio. Lesión en "anillo de sello" y otras hipervascularizadas adyacentes.

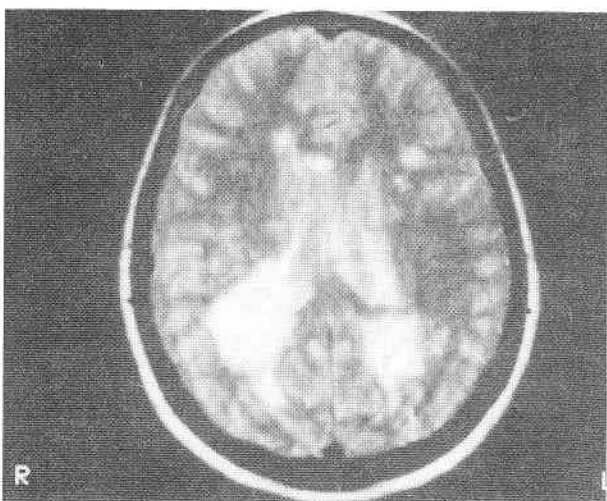


Fig. 2 - B: El mismo corte en T2, que objetiva mayor cantidad de lesiones lacunares con halo de edema, de localización paraventricular.

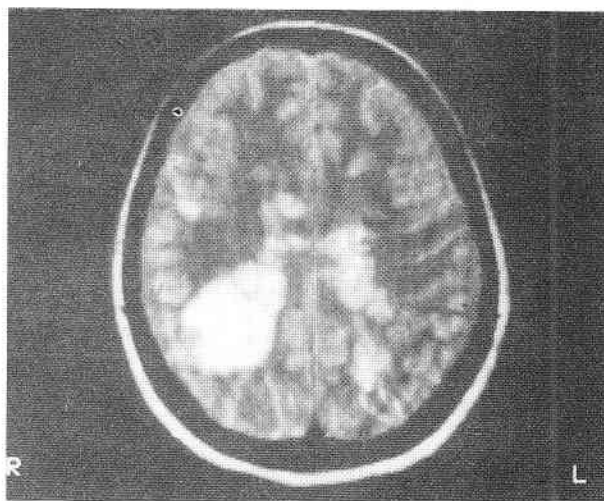


Fig. 3 - B: RNM en T2, igual plano de corte que muestra mayor número de lesiones.

sa que los delimita. Se acompañan de escaso edema perilesional. Son generalmente de pequeño tamaño, de 0,5 a 1 cm., y pueden ser únicos o múltiples. Se calcifican en muy baja proporción (del 1 al 6 %). En muy pocos casos no se forma el granuloma y el proceso infeccioso se presenta como cerebritis focalizada y hasta como absceso.

En TAC los tuberculomas se presentan como hipodensos, más raramente como iso o hiperdensos. Con el contraste yodado refuerzan tenue-

mente en forma difusa. Si tiene caseificación central se pueden presentar como imagen en "anillo de sello". Siempre con escaso edema circundante y con poco efecto de masa. Este tipo de imagen no es característica del tuberculoma y los diagnósticos diferenciales deben plantearse con otros tipos de granulomas parasitarios o micóticos, con abscesos piógenos comunes, con metástasis y, eventualmente son únicos, como tumores primarios.

Con RNM la imagen del tuberculoma tampoco es típica y se manifiesta como hipointensa en T1 e hiperintensa en T2, por lo que las disyuntivas

diagnósticas son las mismas.

La meningitis tuberculosa aguda no tiene mucha traducción en imágenes, lo que contrasta con las abundantes alteraciones evidenciadas en las formas sub-agudas y crónicas. La meningitis tuberculosa puede extenderse por todo el endocráneo y el saco dural, pero el sitio de mayor afectación son las cisternas basales y, en particular, la supraselar. Las meninges están engrosadas, con granulomas de tamaño y número diverso. Suelen llevar a una hidrocefalia comunicante por bloqueo y, si la infección se extiende al sistema ventricular, a una hidrocefalia no comunicante y hasta a una pioventriculitis por TBC.

La TAC sin contraste, en las formas sub-agudas o crónicas, muestra la eventual hidrocefalia y la obliteración o deformación de las cisternas basales. Con contraste E/V, el realce es muy intenso, haciendo muy evidentes las cisternas (hasta asemejarse con una hemorragia subaracnoidea. Este tipo de manifestación debe hacer evocar a la meningitis por coccidioides immitis, como diagnóstico diferencial.

En las etapas agudas, por el contrario, no presenta una traducción tan característica y, a veces, sólo se manifiesta como un edema cerebral difuso.

TUBERCULOSIS Y SISTEMA NERVIOSO

La TBC fue a principios de este siglo una causa importante de morbimortalidad neurológica. En 1920 se reportaron 66 muertes por meningitis TBC en un sólo hospital de Londres mientras que actualmente son notificados no más de 100 casos de TBC del sistema nervioso al año en toda Inglaterra y Gales. Sin embargo, a pesar de esta notable disminución de la incidencia en países occidentales industrializados el problema está lejos de desaparecer.

En los países en desarrollo la incidencia aún es elevada. En India los tuberculomas siguen constituyendo cerca del 30 % de las lesiones ocupantes intracraneales y en un gran hospital de Bombay son admitidos 200 casos de meningitis TBC por año.

En los países desarrollados las migraciones

y la epidemia de SIDA causan un resurgimiento de casos de TBC, muchos de ellos con complicaciones neurológicas, sin contar la mayor incidencia en grupos raciales minoritarios de bajo status socioeconómico y ancianos en estos mismos países. La TBC del SNC puede dividirse en tres entidades: meningitis TBC, tuberculoma y radículomielopatía TBC, pudiendo coexistir en un mismo paciente.

MENINGITIS TUBERCULOSA:

La invasión de las meninges por el bacilo de Koch ocurre a partir de la diseminación desde un tuberculoma (nódulo de Rich) ubicado en la corteza o meninges. En animales de experimentación puede causarse meningitis por inyección intratecal pero no endovenosa de bacilos lo que sugiere que la meningitis no es el resultado directo de bacteriemia.

Típicamente se produce un denso exudado en las cisternas basales que puede acompañarse de arteritis y de un componente encefalítico subyacente. Clínicamente se inicia con síntomas poco específicos que dificultan el diagnóstico precoz, como fiebre, decaimiento y malestar general. Una o dos semanas después aparecen cefalea, alteraciones intelectuales y de conducta, y los elementos del síndrome meníngeo. Pueden seguir lesiones de pares craneales y signos de vías largas. En etapas avanzadas son comunes las crisis convulsivas y el deterioro del estado de conciencia hasta llegar al coma.

Clásicamente se mide la severidad en tres grados, que se relacionan con el pronóstico:

- GRADO 1: Paciente consciente, con síndrome meníngeo pero sin signos de foco.
- GRADO 2: Paciente confuso y/o con signos focales.
- GRADO 3: Paciente en estupor o coma y/o con hemiplejía o paraplejía completa.

La PL revela pleocitosis (50-500 células) a predominio linfocitario si bien pueden predominar los PMN en etapas iniciales. El nivel de proteína está siempre aumentado y el de glucosa por debajo de 40 mg/dl. La confirmación del diagnóstico depende de la detección de bacilos en el LCR. Se aconseja la

obtención de volúmenes importantes de LCR (5-10 ml) y la realización de punciones seriadas. Aún tomando estos recaudos la tasa de detección de bacilos en exámenes directos es entre 4 % y 10 %. Los cultivos permiten el aislamiento de bacilos en alrededor del 50 % de los casos en series publicadas.

La detección de TBC pulmonar o en otros órganos es también relativamente infrecuente en estos casos: en una serie de 54 casos reportados en Nuevo México entre 1970 y 1990, 40 % tenían infiltrados pulmonares compatibles con TBC y en 28 % pudieron aislarse bacilos del esputo o secreciones gástricas.

La TAC cerebral puede mostrar toma de contraste en las cisternas basales así como la presencia de tuberculomas, hidrocefalia o infartos cerebrales.

El pronóstico depende en forma directa de la precocidad del diagnóstico y tratamiento. La recuperación siempre es lenta y el LCR no se normaliza antes de tres meses. Pueden persistir como secuelas hidrocefalia, epilepsia, signos focales y lesiones de pares craneales.

Debe hacerse diagnóstico diferencial con meningitis micótica, carcinomatosa y sarcoidosis.

TUBERCULOMA

Los tuberculomas, granulomas intraparenquimatosos cerebrales, ocurren especialmente a nivel supratentorial en adultos y son frecuentemente infratentoriales en niños. Pueden ser múltiples en el 15 % - 30% de los casos. Se presentan clínicamente como masas ocupantes o con crisis convulsivas. En casos poco frecuentes de "TBC cerebral diseminada" ocurren múltiples granulomas de menos de 5 mm que infiltran el parénquima cerebral en forma difusa y se manifiestan por trastornos cognitivos de evolución insidiosa. Su visualización requiere RNM contrastada. Radiológicamente los tuberculomas se observan en TAC como masas iso o ligeramente hiperdensas que toman el contraste en forma de anillo.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con abscesos y tumores.

El tratamiento es médico reservando la cirugía para casos con severo efecto de masa.

RADICULO MIELOPATIA TBC:

Esta denominación se aplica a la afectación de las meninges espinales y secundariamente médula y raíces espinales por TBC. Puede ser primaria (la meningitis espinal es la 1ª expresión de TBC en el SNC), secundaria a meningitis basilar o secundaria a TBC vertebral. Se produce una aracnoiditis y el exudado rodea a la médula y raíces, causando compresión e isquemia. Frecuentemente ocurre arteritis.

El cuadro clínico es de paraparesia, con compromiso mixto de médula y pluriradicular.

La extensión espinal de la meningitis basilar puede ocurrir semanas después de la enfermedad inicial y aún durante un tratamiento antituberculoso apropiado.

Los hallazgos de LCR son idénticos a la meningitis y la RNM puede mostrar toma de contraste peri o intramedular, expresión de aracnoiditis e isquemia respectivamente.

El tratamiento se hace con anti TBC y corticoides.

BIBLIOGRAFIA

- 1) TBC of the central nervous system. Traub M, Swasn and Oxbury. *Clinical Neurology* 96: 872-879.
- 2) Clinical and Radiographic findings in disseminated TBC of the brain. Fernet F. *Neurology* 43: 1427-1429, 1993.
- 3) Tuberculosis meningitis in the Southwest United States: A community-based study. Davis L. *Neurology* 43: 1775-1778, 1993.

UTILIDAD DE LA REACCION EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR) EN EL DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS

La incidencia por infecciones por mycobacterias ha aumentado en los últimos años en todo el mundo. Este incremento no es confinado a mycobacterium tuberculosis. Con el aumento de la incidencia del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y la inmunodeficiencia asociada, enfermedades causadas por otras especies de mycobacterias, tales como: M. avium, M. intracelulare y M. Kansasi, han incrementado notablemente.

METODO	LIMITE DE DETECCION	SENSIBILIDAD
Examen directo	1 x 10 ⁷ / bacilos ml	50 %
Cultivo	1 x 10 ² / bacilos ml	85 % - 90 %
PCR	1 x 10 ³ / bacilos ml	90 % - 100 %

El diagnóstico rápido de infección por mycobacterias es crítico para la decisión del tratamiento de individuos afectados. Las especies difieren en su susceptibilidad al tratamiento con agentes antimicrobianos.

Los métodos tradicionales para el diagnóstico involucran el examen directo, el cultivo del microorganismo, seguido por la identificación bioquímica de la especie. El tiempo requerido para la obtención e identificación del mismo es de hasta dos meses.

El reciente desarrollo de técnicas moleculares, tales como: la hibridación de ácidos nucleicos para la detección RNA ribosomal (rRNA) de mycobacterias y elementos respectivos, ha acortado los tiempos requeridos para la identificación de 7 a 10 días.

El uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede disminuir aún más el tiempo de diagnóstico.

PCR es un método de amplificación enzimática in vitro de fragmentos conocidos de ADN por ciclos repetidos de síntesis, utilizando oligonu-

cleótidos específicos y una enzima termoestable denominada Taq. Polimerasa. Como resultado se obtiene una acumulación exponencial del fragmento de interés. La amplificación y subsecuente visualización del producto en gel de agarosa por electroforesis, pueden ser realizados en menos de 24 horas. Diferentes ensayos han sido desarrollados para la amplificación de DNA de mycobacterias por PCR. Estos emplean diferentes estrategias básicas y amplifican diversas secuencias.

Las estrategias empleadas incluyen:

- 1) Amplificación especie-específica (Ej. Mycobacterium TBC)
- 2) Amplificación de múltiples especies de mycobacterium seguida por una hibridación con

sondas específicas.

- 3) Amplificación con nested PCR (reamplificación del primer producto del PCR)

- 4) Amplificación de moléculas de rRNA.

La amplificación puede ser seguida de hibridación o no. Las secuencias del genoma de mycobacterium generalmente utilizadas son genes que codifican para proteína de 65 K Da, proteína 38 K Da, 16 ~S ribosomal (r.) RNA y elementos repetitivos altamente conservados.

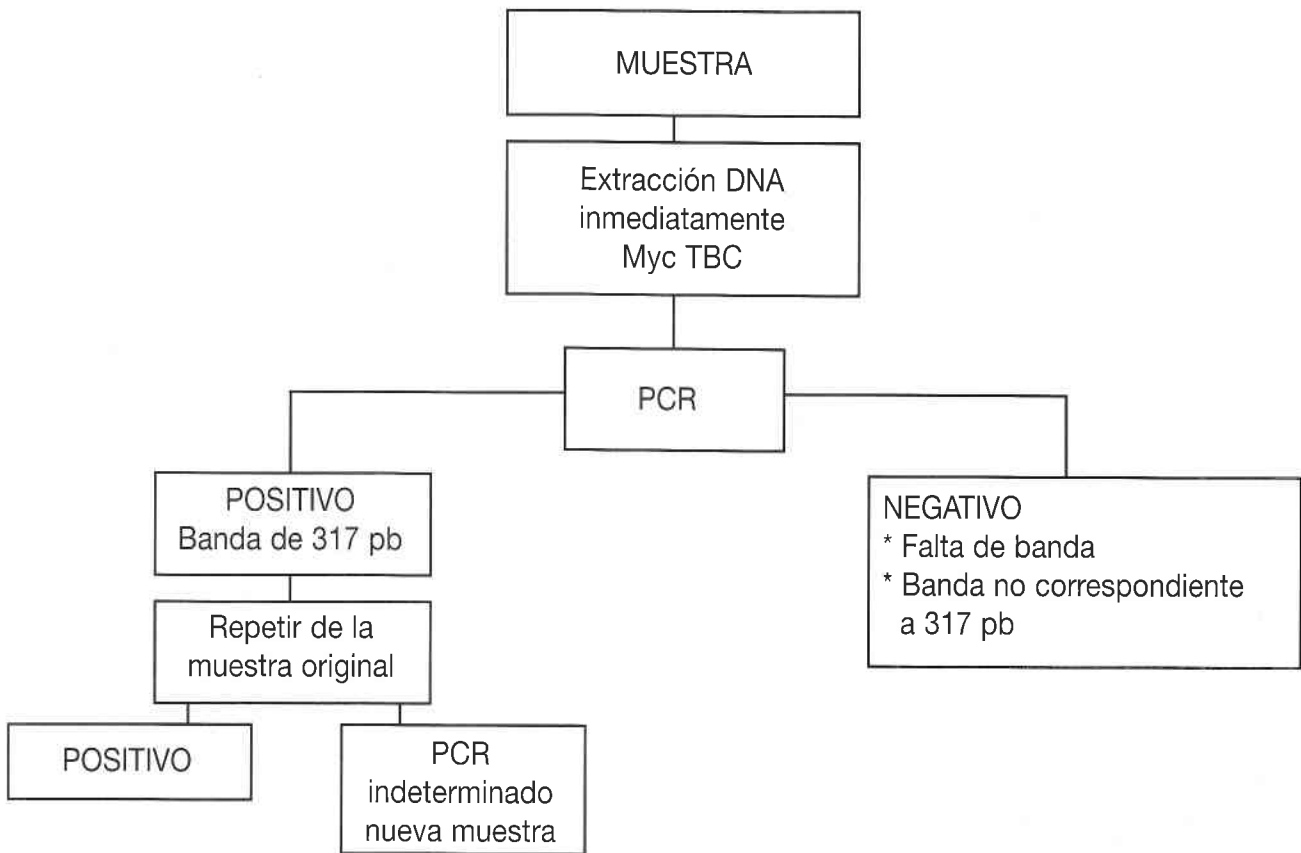
Amplificando una secuencia repetitiva de DNA, IS 6110, Eisenach et al. (1) demostraron la alta especificidad para el complejo mycobacterium tuberculosis. Una ventaja adicional del segmento IS 6110 es que mycobacterium tuberculosis, mycobacterium bovis, bacille Calmette-Guerin (BCG) difieren en el número de copias del elemento repetitivo por genoma y pueden ser diferenciados en los patrones de productos de amplificación. Esto es útil para cuando es necesario diferenciar una tuberculosis de una BCGitis.

La PCR se caracteriza por su alta sensibilidad, es la metodología de elección para muestras

biológicas que poseen bajo número de bacilos (paucibacilares) o bien, aquellas que poseen el microorganismo no viable como consecuencia del método utilizado para la extracción del material o por tratamiento antituberculoso. Se debe tener especial cuidado en el manejo de muestras y reactivos para evitar contaminaciones y resultados falso positivos.

Esta técnica tiene particular relevancia en la TBC extrapulmonar donde la recuperación de bacilos viables es dificultosa. En cambio, no estaría indicada en el seguimiento o monitoreo bacilar post-tratamiento.

A continuación describimos los pasos a seguir con la muestra en el laboratorio de biología molecular:



BIBLIOGRAFIA

- 1) Eisenach et al, J. Inf Dis 1990; 161:977-981.
- 2) Jiel, E; Clanidge, et al. Large Scale use of Polymerase Chain Reaction for Detection of Mycobacterium Tuberculosis in a Routin Mycobacteriology Laboratory J. Clin. Microb. 1993; 31:2049-2056.
- 3) Kaltwasser, G. et al; Enzimatic DNA Amplification (PCR) in the Diagnosis of Extrapulmonary Mycobacterium Tuberculosis Infection; Mol. Cel. Prob. 1993; 7:465-470.
- 4) Bouza, E. et al; Impact of the Human Immunodeficiency Virus Epidemic on detection of Mycobacterium Isolates Ing General Hospital; J. Clin. Microbiol. 1997; 35:1013-1015.
- 5) Smith, M. et al; Detection of Mycobacterium tuberculosis in BACTEC 12 B broth cultures by the Roche AMPLICOR PCR assay J. Clin. Microbiol. 1997; 35:900-902.

Admonicion que Esculapio hiciera en favor de su hijo que aspiraba a ser médico:

“No cuentes con agradecimientos, cuando el enfermo sana, la curación se debe a su robustez, si muere tú eres el que lo ha matado. Mientras él se siente enfermo o si se ve en peligro, te trata como un Dios, te suplica, te promete, te trata con halagos. No bien está en convalescencia ya le estorbas, cuando se trata de pagar los cuidados que le has prodigado, se enfada y te denigra. Cuanto más egoístas son los hombres, mas solicitud exigen. No cuentes con que ese oficio tan penoso te haga rico”.

Siempre que se trate de buscar una inspiración o un consejo, soy de aquellos que no dudarán nunca entre esa virgen que se llama conciencia y esa prostituta que se llama razón de estado.

Víctor Hugo