



PUBLICACION CIENTIFICA  
DEL COLEGIO MEDICO  
DE HONDURAS

# Revista MEDICA Hondureña

ISSN 0375-1111

VOLUMEN 75 - No. 1 Enero, Febrero, Marzo, 2007



- TUMORES DE HUESO
- INHIBICION DEL CRECIMIENTO TUMORAL
- CALCIFICACIONES CEREBRALES EN NEUROCISTICERCOSIS
- ELECTRODACTILIA-DISPLASIA ECTODERMICA-LABIO/PALADAR HENDIDO
- ENFOQUE ACTUAL DE LA TUBERCULOSIS INFANTIL
- XXVII CONGRESO CENTROAMERICANO DE PATOLOGIA
- VI REUNION DE LA RED AMAZONICA PARA LA VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA A LAS DROGAS ANTIMALARICAS
- AUTOPSIA: PASADO, PRESENTE Y FUTURO



Publicación Científica  
del Colegio Médico de Honduras  
(fundada en 1930)

# Revista **MEDICA** Hondureña

Vol. 75, No. 1 Enero, Febrero, Marzo 2007 pp. 1-60

---

## CONSEJO EDITORIAL

NICOLÁS SABILLÓN VALLECILLO  
DIRECTOR GENERAL

SILVANA VARELA MARTÍNEZ  
SECRETARIA

## CUERPO DE EDITORES

GUSTAVO ÁVILA MONTES  
REYNA DURÓN

EDNA JANETH MARADIAGA

JUAN CARLOS MENDOZA

SENIA OCHOA RUEDA

JUAN ALFONSO PAZ

JORGE PINEDA MURCIA

## EDITORES ASOCIADOS

JACKELINE ALGER

IVÁN ESPINOZA SALVADÓ

CECILIA ELENA VARELA MARTÍNEZ

## ADMINISTRACIÓN

## COLEGIO MÉDICO DE HONDURAS

APARTADO POSTAL NO. 810

TEGUCIGALPA, HONDURAS

TEL. 232-6763, 231-0518, FAX: 232-6573

Correo Electrónico: [revistamedicahon@yahoo.es](mailto:revistamedicahon@yahoo.es)

## EDITORIAL

## Retos del nuevo Consejo Editorial

En el mes de Enero del presente año inició sus funciones el nuevo Consejo Editorial de la Revista Médica Hondureña (RMH). El nuevo Consejo regirá los destinos de la Revista por un lapso de dos años y está integrado de la siguiente manera: Director General: Dr. Nicolás Sabillón V. Secretaria: Dra. Silvana Varela. Cuerpo de redacción: Dr. Gustavo Ávila Montes, Dra. Reyna Durón, Dra. Edna Janeth Maradiaga, Dr. Juan Carlos Mendoza, Dra. Senia Ochoa Rueda, Dr. Juan Alfonso Paz y el Dr. Jorge Pineda Murcia. Editores asociados: Dra. Jackeline Alger, Dra. Cecilia Varela y el Dr. Iván Espinoza. A partir de este Consejo se incorporará la figura del Director Ejecutivo, tal como lo estipula el nuevo reglamento de la Revista Médica Hondureña, aprobado en la Asamblea General Ordinaria realizada en San Pedro Sula en el año 2006.

En todos los miembros existe el sentimiento de orgullo de pertenecer a la Dirección de tan destacada Revista y el entusiasmo por hacer las cosas de la mejor manera se convertirá en el pilar fundamental de nuestro quehacer.

Desde su fundación en el año 1930 nuestra Revista se ha estado publicando casi de manera ininterrumpida, convirtiéndose en uno de los principales órganos de divulgación escrita de carácter científico de mayor antigüedad en Honduras, actualmente es la única revista médica hondureña indizada a nivel internacional con reconocida calidad científica, lo cual debe ser motivo de orgullo para todo el gremio médico nacional. Este legado se lo debemos a los Consejos Editoriales que nos han precedido, quienes gracias a su esfuerzo y compromiso lograron mantener tanto la periodicidad de las publicaciones como la calidad científica de los artículos, y sobre todo a los colegas médicos y otros profesionales de la salud quienes han confiado la publicación de sus escritos a tan ilustre Revista.

Al asumir nuestro cargo asumimos también un compromiso: continuar mejorando nuestra Revista ¿Podemos

continuar mejorándola? Indudablemente que si. Para esto nos hemos planteado varios retos: 1. INCENTIVAR a nuestros colegas, profesionales y estudiantes del área de la salud a que lean la Revista. En esta publicación es donde podemos encontrar -entre otros artículos- artículos científicos originales, casos clínicos y revisiones bibliográficas relacionados con nuestra realidad. Además, la Junta Directiva del Colegio Médico de Honduras aprobó otorgar 0.5 (cero punto cinco) puntos oro CENEMEC por su lectura, para lo cual los colegas que deseen obtener este puntaje deberán responder cada cuestionario que aparece en hoja desprendible desde el Vol 74 No 1; al tener los cuatro cuestionarios correspondientes a los cuatro números del volumen respectivo, presentarlos en las oficinas de CENEMEC en donde se le otorgará el certificado correspondiente. 2. CONCIENCIAR al gremio médico de la *importancia* que tiene leer la Revista para lo cual, primero debemos preguntarnos ¿Por qué en muchos colegas existe desinterés en la lectura de tan importante órgano de divulgación? Consideramos importante que los lectores nos envíen sus comentarios en relación a este punto afín de que entre todos busquemos los correctivos pertinentes. 3. CONTINUAR MOTIVANDO a los colegas a que envíen sus escritos a la Revista. ¿Por qué debemos escribir en la RMH?, existen varias razones que nos deben motivar a escribir en La Revista Médica Hondureña entre las que se pueden mencionar: la antigüedad y la periodicidad de la misma -es la única revista médica en Honduras que se ha mantenido en circulación durante 77 años consecutivos-; tiene circulación tanto a nivel nacional como internacional y actualmente también la podemos acceder por Internet; la calidad de su contenido año tras año ha ido mejorando, para ello ha sido necesario apegarnos a normas internacionales de publicación -tal como lo sugirió el Dr. Antonio Bermúdez Milla en 1966-, además, se ha implementado la Revisión por Pares, lo cual hoy en día es un requisito internacional de evaluación de las Revistas Médicas. Un aspecto que se debe revisar con urgencia es el

puntaje que en CENEMEC, para fines de concurso médico, se le otorga a los trabajos publicados; creemos que mejorando el puntaje que actualmente se otorga a los trabajos publicados se incrementará la motivación por la escritura, especialmente en los colegas jóvenes, para implementar lo anterior es necesario revisar los reglamentos pertinentes.

El actual Consejo debe continuar una ardua tarea que han venido desarrollando los anteriores Consejos Editoriales -desde el Dr. Antonio Vidal (primer Director) hasta la Dra. Cecilia Varela- la cual es mejorar cada vez más la calidad de su contenido, esta descansa en la calidad de los trabajos que se publican, en tal sentido una preocupación constante ha sido y será realizar actividades encaminadas a lograr este objetivo, para obtener lo anterior desde hace varios años el Consejo Editorial imparte cursos de Redacción y Publicación de Artículos Científicos. Se han impartido estos cursos a Residentes de los Postgrados de Medicina, docentes de la Facultad de Ciencias Médicas y desde hace cinco años como curso precongreso en el marco del Congreso Médico Nacional, la realización anual fue aprobada por la Asamblea de nuestro Colegio. Como parte de este proceso se organizará el Cuerpo de Revisores Externos (Revisores Pares), lo cual no dudamos contribuirá aun más a mejorar la CALIDAD que siempre debemos buscar.

Con lo anterior esperamos ir gradualmente eliminando una de las grandes debilidades que hemos tenido: la escasez de trabajos que recibimos y trabajos que no reúnen los requisitos nacionales e internacionales de publicación. Al superar este aspecto esperamos superar otro gran problema que es el retraso en la puntualidad de la edición. Observe que en sus manos tiene el Volumen 75 N° 1, que corresponde a los meses de Enero, Febrero y Marzo del 2007. ¿Por qué a la Revista que es el órgano de divulgación del Colegio Médico le cuesta tanto obtener artículos para publicar en cada número- dos trabajos científicos originales, dos casos clínicos o una revisión bibliográfica? Es nuestro objetivo ACTUALIZAR la edición en el menor tiempo posible, para ello se necesita su colaboración, enviándonos sus escritos.

Un objetivo que no debemos olvidar es el que manifestó el Dr. Antonio Vidal en su primer editorial del mes de mayo de 1930 “que la presente revista sea un medio potente de difusión científica, haciéndola llegar hasta el último rincón del país donde viva algún médico que pueda leerla”.

*Dr. Nicolás Sabillón V.*  
Director General

# Inhibición del crecimiento tumoral en ratones induciendo coagulación selectiva de los vasos tumorales

*Inhibition of tumor growth in mice by selective coagulation of tumor vessels*

Federico Ludwig Herrera Alemán\*

**RESUMEN.** El presente estudio se basó en el hecho de que el factor tisular (TF), la proteína humana inductora de la coagulación es el principal disparador de la coagulación sanguínea. El objetivo de este trabajo fue demostrar en un modelo animal la factibilidad de tratar tumores sólidos humanos activando la coagulación e inhibiendo el crecimiento tumoral mediante infarto del mismo. Demostrar que el factor tisular truncado (tTF) recupera su capacidad inductora de la coagulación *In vitro* como *In vivo* y que fusionado al péptido RGD (tTF-RGD) en su carbono terminal hace blanco en marcadores de la angiogenesis presentes en el endotelio vascular tumoral no así en tejidos normales, como un novedoso abordaje en cáncer. Utilizando para la investigación dos líneas tumorales humanas (M21 y CCL-185) xenotransplantadas cada una en grupos de 24 ratones cada vez y distribuidos en grupos de 8 cada uno para las terapias con tTF-RGD, tTF y solución salina, respectivamente; En conclusión este trabajo muestra por primera vez que la caracterización espe-

cífica del tTF-RGD en su carbono terminal le permite activar la coagulación selectiva, trombosis e infarto del tejido tumoral, inhibiendo en 100% el crecimiento de tumores humanos en ratones y sin efectos adversos significativos.

*Palabras clave: Coagulación Sanguínea. Integrinas. Neoplasia. Patología. Trombosis.*

**ABSTRACT.** The present study focussed on the fact that the human coagulation inducing protein Tissue Factor is the major initiator of blood coagulation. The aim of this work was to demonstrate the feasibility of treating human solid tumors by targeted human truncated tissue factor (tTF) on tumor vascular endothelium in a mouse model. To demonstrate that the tTF fused protein on his terminal carbon (tTF-RGD) activates coagulation in tumor vasculature *In vitro* and *In vivo* leading to inhibition of tumor growth with the subsequent necrosis and infarction of the tumor tissue by selectively targeted natural markers in angiogenesis which are high expressed in endothelial tumoral cells but not in normal tissues. Using for the experiment two different human cancer cell lines distributed in two groups of 24 mice each and later in 3 groups of 8 mice for therapies with tTF-RGD, tTF and saline

\* Médico Hemató-Oncólogo.

Este trabajo fue aceptado por el Decanato de Medicina de la Universidad de Muenster, Alemania y defendido como Tesis doctoral, con el resultado final "Cum-laude", Universidad Westfálica de Muenster, Departamento de Medicina Interna Hematología-Oncología, Unidad de Angiogenesis Muenster-Alemania.  
*Dirigir Correspondencia a:* dirección postal: Marsilius Str. 87, 50937 Colonia-Alemania, Tel 02351 4320046. Correo electrónico e-mail; fludwig05@yahoo.de

**solution, respectively; In Conclusion this work shows for the first time that characterization of tTF-RGD on his terminal Carbon allows the protein the effective inhibition of human tumor growth (100%) targeting tTF-RGD fused protein to natural markers of angiogenesis in tumor endothelial cells by means of selective intraluminal blood coagulation in the tumor vasculature without side effects.**

**Keywords: Blood Coagulation. Integrins. Neoplasm. Pathology. Thrombosis.**

## INTRODUCCIÓN

A partir de los años 90 el mundo médico científico dirigió las investigaciones contra el cáncer basados en nuevas y novedosas terapias enfocadas a interrumpir el proceso de la angiogenesis tumoral endotelial, impidiendo o interrumpiendo la formación de nuevos vasos. También se realizaron investigaciones que alteraban o destruían, los vasos ya formados, con la subsiguiente necrosis e infarto de tumores sólidos, así como, se estudio el rol de la angiogenesis en tumores no sólidos. La neovascularización es necesaria para la expansión constante del tumor debido a que es el proceso que provee de suficientes nutrientes y oxígeno, así como para la eliminación de productos de desecho. Un fenotipo angiogénico es el requerimiento absoluto para la progresión tumoral.<sup>1-3</sup> El factor tisular es el disparador de la cascada de la coagulación en forma fisiológica, basados en este principio los investigadores han logrado hacer blanco con una forma acortada del factor tisular (tTF) en marcadores naturales de las células endoteliales tumorales, generando así la activación selectiva de la coagulación sanguínea en los vasos tumorales, con la subsiguiente necrosis tumoral como un manejo alternativo y novedoso.<sup>4-7</sup> El propósito de este trabajo fue demostrar en un modelo animal la factibilidad de tratar tumores sólidos humanos activando la coagulación e inhibiendo el crecimiento tumoral mediante infarto del mismo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El trabajo se llevó a cabo en los laboratorios de investigación del Departamento de Medicina Interna Hematología-Oncología Unidad de Angiogénesis, de la Universidad

de Muenster-Alemania, durante un período de 3 años entre el 2000 y el 2003.

### Líneas celulares y anticuerpos

El adenocarcinoma bronco pulmonar (CCL185) ya descrito<sup>8</sup> y las células de Melanoma descritas fueron una cortesía del Dr. Silletti, Universidad de California San Diego USA. Anticuerpos anti factor tisular obtenidos por Diagnostic international (Karlsdorf, Germany), la integrina  $\alpha_v\beta_3$  y el péptido GRGDSP fueron obtenidos por Chemicon (Temecula, California, USA).

### Expresión, purificación y caracterización del tTF y del tTF-RGD

El código de c-DNA del tTF 1-218 y tTF-GRGDAHA 1-218, fueron amplificados por PCR (reacción en cadena de la polimerasa). La secuencia RGD fue ligada al carbono terminal del factor tisular truncado (tTF), esto le permite al tTF-RGD adoptar una orientación perpendicular a la membrana de fosfolípidos de la célula similar al factor tisular nativo (TF). El tTF y tTF-RGD fueron analizados por SDS-PAGE y Western blot. Ver esquema de la unión del tTF-RGD a las integrinas en las células endoteliales en la figura No. 1.

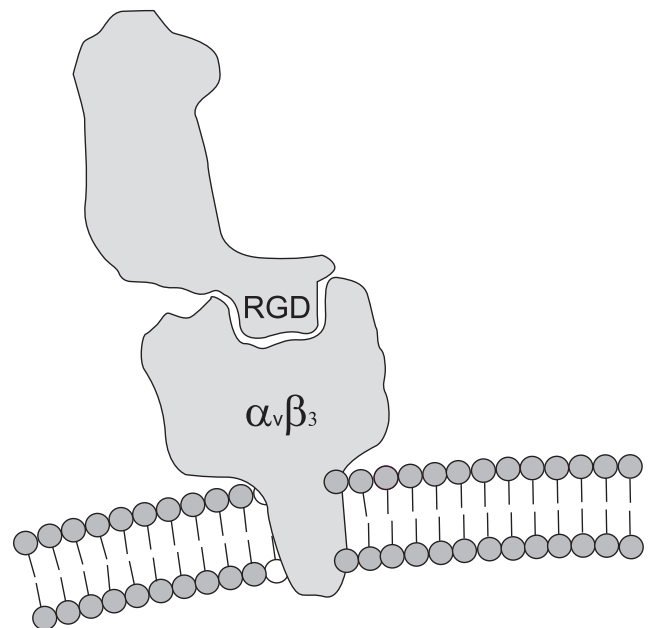


Figura No. 1. Células endoteliales tumorales. Representación esquemática de la unión del tTF-RGD a la integrina  $\alpha_v\beta_3$ . La  $\alpha_v\beta_3$  es expresada selectivamente en alta densidad en las células endoteliales tumorales, pero no en células quiescentes en el tejido normal.

### Activación del factor X por tTF y tTF-RGD

La habilidad del tTF y del tTF-RGD para generar la activación proteolítica específica del factor X por el factor VIIa, fue medida de acuerdo a lo ya descrito por Ruf et al.<sup>9</sup> La constante de disociación aparente (Kd) fue determinada de acuerdo a Stone et al.<sup>10</sup> La Kd fue determinada calculando el FVIIa ligado y no ligado. La actividad del tTF-RGD ligado a células endoteliales micro vasculares (MVEC) fue determinado in vitro usando un test cromogénico para detectar el FXa descrito por Ran et al.<sup>5</sup>

### Estudio del receptor purificado y de la unión por citometría de flujo FACS (Fluorescence Activated Cell Sorting)

La unión del tTF-RGD a la  $\alpha_v\beta_3$  (Chemicon) purificado e inmovilizado, fue analizado con prueba de ELISA (enzyme linked immunoadsorbent assay) técnica descrita antes (11). Los pasos de unión fueron realizados en ausencia y presencia del péptido sintético GRGDSP (Chemicon) como liganda competitiva, tratando de mostrar la especificidad de esta interacción. Subsiguientemente, la unión específica del tTF-RGD a la  $\alpha_v\beta_3$  en las células endoteliales fue evaluada. En este punto, la diferenciación de la unión con tTF y tTF-RGD biotinilado en células endoteliales en suspensión, fue evaluada mediante FACS. La ficoeritrina-estreptoavidina fue utilizada para detectar la proteína unida.

### Modelos Tumorales Xenotransplantados

Todos los procedimientos en animales fueron realizados de acuerdo con las regulaciones alemanas (Tierversuchsgesetz § 8 Abs. 2) y aprobadas específicamente en términos de la licencia del proyecto en las instalaciones de la Universidad Clínica de Muenster, Departamento de Medicina Interna hematología-oncología unidad de angiogenesis.

Células en suspensión ( $2 \times 10^6$  en 100  $\mu$ l) del adenocarcinoma humano de pulmón (CCL185) o del melanoma humano (M21) fueron inyectadas subcutáneamente (s.c.) en el flanco anterior derecho de ratones (male BALB/c nude) de entre 9-12 semanas de edad.

Se permitió el crecimiento tumoral en los ratones hasta volúmenes aproximados de 50-100 mm<sup>3</sup> (CCL185) y 500-700 mm<sup>3</sup> (M21) respectivamente (Grupos de 28 ratones cada uno). En este punto, los ratones fueron asignados al azar en diferentes grupos de experimentación (Grupos de 8 ratones). El primer grupo recibió NaCl 0.9% (100  $\mu$ l),

el segundo grupo tTF 30  $\mu$ g en 100  $\mu$ l NaCl) y el tercer grupo tTF-RGD 30  $\mu$ g en 100  $\mu$ l NaCl, en inyecciones endovenosas en la cola de los ratones (enmascarado). Dependiendo de la cinética de crecimiento tumoral, las inyecciones fueron repetidas dos veces por semana en cinco dosis para CCL185 y cada día en un total de cinco dosis para M21, repitiendo el mismo experimento dos veces para cada línea celular tumoral.

El tamaño del tumor *In Vivo* fue evaluado usando un pie de rey, midiendo lo largo y lo ancho y desconociendo el tipo de tratamiento de cada uno (enmascarado). El volumen del tumor fue calculado usando la fórmula estándar ( $\text{largo} \times \text{ancho}^2 \times \pi/6$ ). De acuerdo a la licencia del proyecto, los animales fueron sacrificados cuando los tumores fueron demasiado grandes, si los ratones perdieron más del 20% del peso corporal o al presentar signos de dolor.

Fotos representativas de los órganos de los animales y los tumores fueron tomadas al final de cada experimento (datos no mostrados). Después, los ratones fueron sacrificados mediante dislocación cervical y bajo anestesia profunda con CO<sub>2</sub> de acuerdo con los estándares de regulación y licencia del proyecto.

La exsanguinación inmediata fue lograda con NaCl 0.9% más soluciones heparinizadas inyectadas directamente en el ventrículo cardíaco izquierdo, previa disección de ambas venas femorales derecha e izquierda. Los tumores y órganos (corazón, pulmón, hígado, riñón) fueron extraídos y fijados en formalina al 4% antes de ser embebidos en parafina.

Para los estudios de toxicidad, un grupo extra de animales fueron inyectados con una sobredosis de tTF-RGD (50  $\mu$ g) examinando luego el corazón, pulmón, riñón e hígado, por signos de trombosis a la hora, a las 4 horas y 24 horas después de la inyección en iguales condiciones.

### Histología

Los análisis histológicos fueron realizados como ya descritos.<sup>12</sup> Resumidamente, el corazón, pulmón, riñón e hígado, fueron extraídos 1 hora, 4 horas y 24 horas después de la inyección de 2.0mg/Kg./peso corporal de tTF-RGD, tTF y solución salina para evaluar la toxicidad del tratamiento. Fijados en formalina al 4% y embebidos en parafina para luego hacer cortes de 4  $\mu$ m y transferirlos a lámi-

nas de vidrio. Por lo menos 10 cortes por muestra fueron disponibles para evaluación. Los cortes fueron teñidos con hematoxilina-eosina (H&E) y analizados utilizando un microscopio de luz convencional por signos de necrosis y trombosis en análisis enmascarado. La trombosis sanguínea fue definida como la oclusión completa o incompleta de los vasos intratumorales con presentación de glóbulos rojos empacados.

Para evaluar el efecto del tratamiento, se realizó el mismo procedimiento arriba descrito, con órganos y tumores después de finalizado el tratamiento; fijados en formalina al 4%, embebidos en parafina, finalmente cortes de  $4\mu\text{m}$  para ser teñidos en H&E y buscar bajo microscopio indicios de trombosis y necrosis.

### Análisis Estadísticos

Los datos fueron trabajados como media y rangos intercuartiles. Las diferencias en los rangos de crecimiento de los tumores en ratones tratados con  $\text{tTF-RGD}$  y ratones controles ( $\text{tTF}$  o  $\text{NaCl}$ ) fueron probados por significancia estadística usando un test no paramétrico (Mann-Whitney rank sum test) para muestras independientes que no asume que el tamaño del tumor sea de distribución normal. Los valores de P de 0.05 o menos fueron considerados significativos. En las gráficas de crecimiento tumoral, los resultados son presentados como media, desviación estándar (SD) y error estándar.

## RESULTADOS

### Caracterización funcional del $\text{tTF}$ y del $\text{tTF-RGD}$

La habilidad del  $\text{tTF}$  y del  $\text{tTF-RGD}$  para producir la activación proteolítica específica del factor X (FX) por el factor VIIa (FVIIa) es demostrada por el análisis de Michaelis-Menten. La constante de Michaelis calculada ( $K_m$ ) para el  $\text{tTF}$  y el  $\text{tTF-RGD}$  estuvo dentro del rango de 0.15 nM como ha sido reportado en la literatura<sup>9</sup> (análisis no mostrado). Además la unión de la secuencia del péptido RGD al carbono terminal del  $\text{tTF}$  no afectó su actividad funcional. Pueden observarse los resultados de la unión del  $\text{tTF-RGD}$  de hasta 1,4 mOD (densitometría óptica) y los resultados mínimos obtenidos por el  $\text{tTF}$ . Mostrando así la capacidad de unión del  $\text{tTF-RGD}$  a la integrina  $\alpha_v\beta_3$ . La diferencia en la unión entre  $\text{tTF-RGD}$  y  $\text{tTF}$  fue significativa ( $p < 0.001$ ) Mann-Whitney-Test (Datos no presentados).

En la figura No. 2b podemos observar la especificidad de la unión del  $\text{tTF-RGD}$  a la integrina  $\alpha_v\beta_3$  por saturación, la cual fue del 100 % en comparación con 10 % y 5 % del  $\text{tTF-RGD}$  inhibido con el péptido sintético GRGDSP en cantidades de 1 mM y 10 mM (micromolar) respectivamente. Demostrando así la dependencia de la fusión del  $\text{tTF-RGD}$  para la unión a la  $\alpha_v\beta_3$ .  $p < 0.001$ , Mann-Whitney test (Datos no presentados).

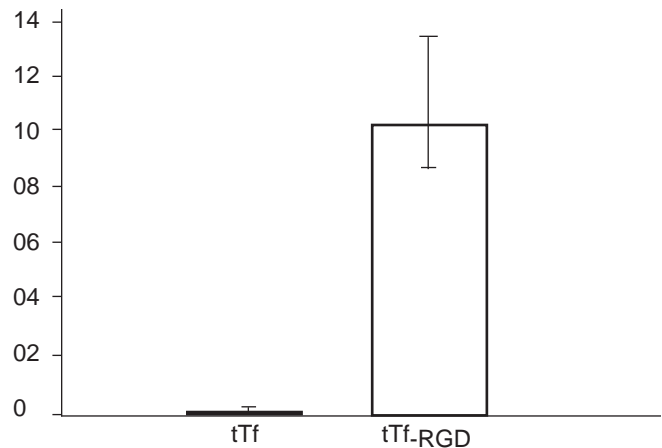


Figura No. 2 A. Unión del  $\text{tTF}$  y  $\text{tTF-RGD}$  a la integrina  $\alpha_v\beta_3$ . La unión de  $0.1\mu\text{M}$   $\text{tTF}$ ,  $\text{tTF-RGD}$  a la  $\alpha_v\beta_3$  inmovilizada, fue detectada con un anticuerpo policlonal contra TF humano mediante ELISA. Los resultados son presentados como media y rango con intercuartiles. La diferencia en la unión entre  $\text{tTF-RGD}$  y  $\text{tTF}$  fue significativa ( $p < 0.001$ , Mann-Whitney-Test). (Datos no presentados).

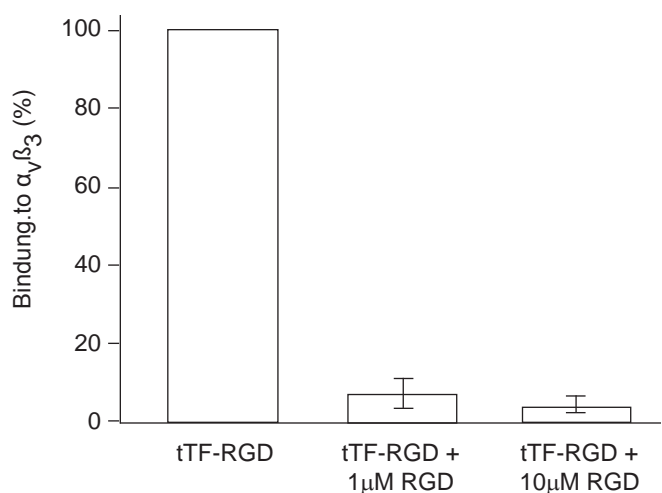


Figura No. 2 B. Especificidad de la unión del  $\text{tTF-RGD}$  a la integrina  $\alpha_v\beta_3$ . La unión de  $\text{tTF-RGD}$  ( $1\mu\text{M}$ ) a la  $\alpha_v\beta_3$  inmovilizada fue significativamente inhibida por el péptido sintético GRGDSP ( $p < 0.001$ , Mann-Whitney test) para ambas concentraciones de péptidos RGD (datos no presentados).



**Estudio de la unión del tTF-RGD a la  $\alpha_v\beta_3$  In Vitro.**

La unión específica del tTF-RGD a la  $\alpha_v\beta_3$  inmóvil es presentada en un experimento de unión al receptor purificado (figuras 4 a-b). La unión de nuestra proteína fusionada a la  $\alpha_v\beta_3$  inmóvil fue dosis dependiente y saturable. La especificidad de la interacción de dependencia del RGD es regulada por la competencia fría usando el péptido sintético GRGDSP. En presencia de 10-100 folios de molaridad en exceso del péptido sintético RGD no marcado, nuestra proteína fusionada mostró una capacidad no significativa de unión a la  $\alpha_v\beta_3$ , confirmando la selectividad del péptido. (Figura No. 2 A-B).

Subsiguientemente, la unión específica del tTF-RGD a los receptores en las células endoteliales (MVEC) fue evaluada por FACS. La diferenciación de unión del tTF y tTF-RGD biotinilado en células endoteliales en suspensión se muestra en la gráfica 5A. Como resultado, la medición de la intensidad de fluorescencia fue ocho folios más alta para tTF-RGD comparado a tTF. Más aun, la unión de 0,1  $\mu\text{M}$  tTF-RGD a las células endoteliales fue reducida en un 75 % en presencia de 1  $\mu\text{M}$  del péptido sintético GRGDSP. Estos resultados muestran la dependencia del RGD en la fusión del tTF-RGD a los receptores en las células endoteliales tales como las integrinas  $\alpha_v\beta_3$  o  $\alpha_v\beta_5$ . (Ver figura No. 3 A-B).

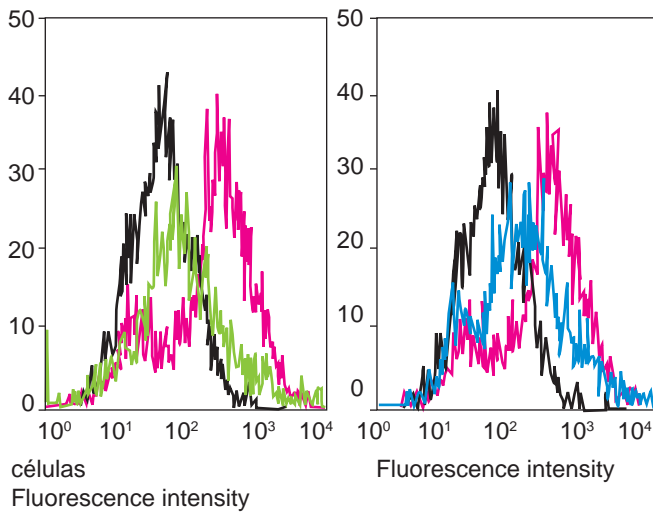
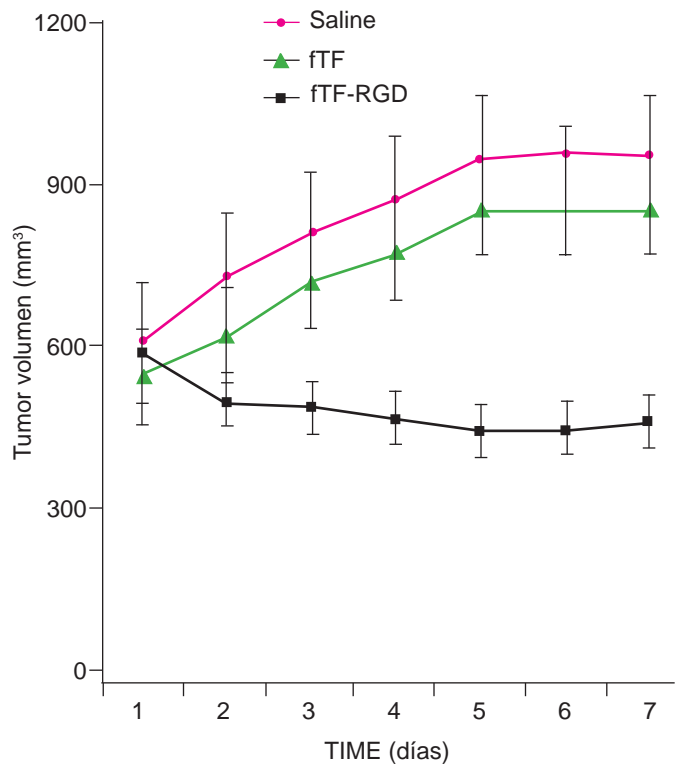


Figura No. 3 Gráfica de la unión del tTF y tTF-RGD a las células endoteliales humanas (HUVEC). A) Análisis con FACS de las células endoteliales que fueron incubadas 2) con 0,1  $\mu\text{M}$  tTF 3) con 0,1  $\mu\text{M}$  tTF-RGD. Por 60 min. a 4°C B) Con la adición de 1  $\mu\text{M}$  GRGDSP, la unión del tTF-RGD fusionado a células endoteliales se redujo en un 75% debido a inhibición competitiva 4). La línea 1 en A y B muestra los controles negativos.

**Actividad antitumoral del tTF-RGD en el Melanoma humano**

La actividad antitumoral del tTF-RGD fue determinada en ratones BALB/c nude, cargando tumores de entre 300-700  $\text{mm}^3$  con células de melanoma (M21). Los controles y el tTF-RGD fueron administrados i.v., cinco veces a intervalos de 24 horas. El resultado conjunto de dos experimentos independientes cada uno con un total de 24 ratones repartidos en grupos de 8 es presentado en la Figura No. 4).

Durante el tratamiento, los tumores mostraron signos macroscópicos de necrosis antes de las 24 horas del inicio de tratamiento, similar a los resultados de otros grupos.<sup>4,7</sup> Además, los estudios histológicos revelaron cantidades substanciales de vasos tumorales que estaban trombosados, con-



(Figura No. 4) Gráfica de la actividad anti-tumoral del tTF-RGD en el crecimiento de tumores (M21) en ratones. La actividad anti-tumoral del tTF-RGD fusionado fue determinado en BALB/c nude mice cargando tumores de 400-700  $\text{mm}^3$  para Melanoma 21. Los controles y el tTF-RGD fueron administrados i.v. cinco veces, a intervalos de 24 horas. El crecimiento tumoral al cuarto día de tratamiento fue significativamente retardado ( $P=0,005$ ) en comparación con tTF y solución salina. El peso tumoral en el grupo tratado con tTF-RGD fue significativamente menor ( $P=0,005$ ) (Datos no mostrados).

firmando la impresión macroscópica de necrosis tumoral masiva.

La alta selectividad del tTF-RGD para los vasos tumorales, es demostrada por el hecho de que la trombosis y necrosis visible, no ocurrió en tejidos normales como el corazón, riñón, hígado y pulmón.

#### Actividad anti-tumoral del tTF-RGD en el crecimiento de tumores CCL185 en ratones

Determinamos la actividad antitumoral de la proteína tTF-RGD en ratones BALB/c/nude, cargando 100 mm<sup>3</sup> del tumor CCL185. Debido al crecimiento lento del tumor en el experimento, la proteína fusionada y los controles fueron administrados cinco veces a intervalos de 3-4 días. El resultado conjunto de dos experimentos independientes con un total de 24 ratones repartidos en grupos de 8 son presentados en la Figura No. 5).

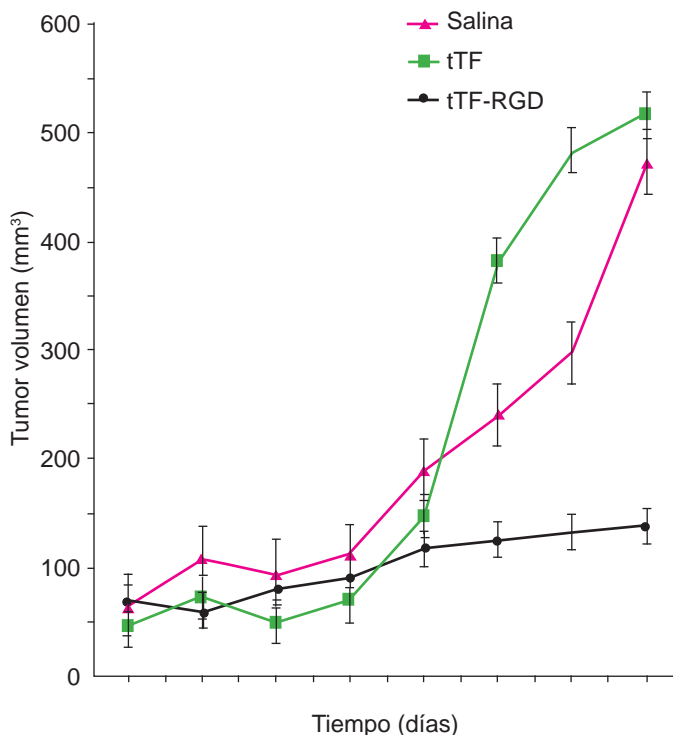


Figura No. 5. Gráfica de la actividad anti-tumoral del tTF-RGD en los tumores CCL-185. La actividad antitumoral del tTF-RGD fusionado, fue determinado en BALB/c nude mice, cargando tumores entre 50 - 100 mm<sup>3</sup> (CCL185). La proteína y los controles fueron administrados a intervalos de 3-4 días. Después de la cuarta inyección, pudimos mostrar una inhibición significativa del crecimiento tumoral en comparación a los grupos control P = 0,005.

Todos los animales fueron histológica y microscópicamente analizados después del tratamiento. Los ratones en el grupo control (tTF y NaCl) no mostraron signos de trombosis, tampoco necrosis (ver foto en Figura No. 6).

Los estudios microscópicos revelaron necrosis y muerte del tejido tumoral (ver foto en Figura No. 7 A-B). La alta selectividad del tTF-RGD para los vasos tumorales es demostrada por el hecho de que no ocurrió trombosis ni necrosis visible en tejidos normales como el corazón, riñón, hígado y pulmón (ver foto en Figura No. 7 C-D). Para probar el modo de acción, de que la oclusión trombótica realmente ocurre, el siguiente experimento fue realizado: La línea celular humana de melanoma (M-21) fue inyectado en el flanco de dos ratones (balb/c/nude mice) después que los tumores alcanzaron volúmenes de aproximadamente 500 mm<sup>3</sup>, se inyectaron 2.0 mg/kg/peso corporal de tTF-RGD ó 0,9 % NaCl iv. en la cola. Ver foto

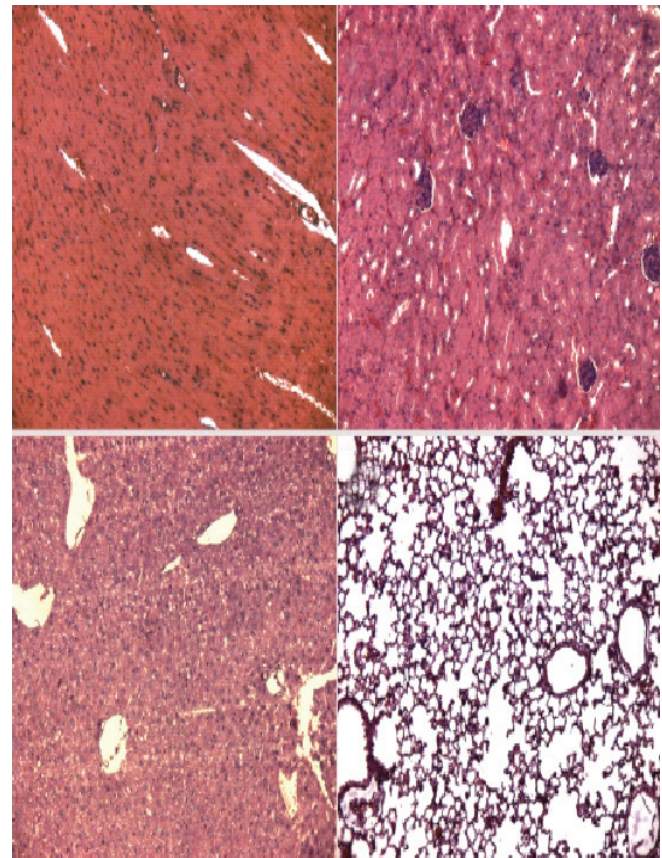


Figura No. 6. Foto representativa en H&E de cortes de corazón (A), riñón (B), hígado (C) y pulmón (D). 1 hora después de inyectar 4 mg/kg/peso corporal de tTF-RGD en los ratones. No se observó trombosis o necrosis visible en los distintos órganos. (Magnificación x 200).

del tumor en el ratón después de 20 minutos de inyectar el tTF-RGD (izquierda) y NaCl 0.9 % (derecha) respectivamente. (Ver Figura No. 8 A).

El tumor se encogió y tornó negro, indicando necrosis tumoral masiva después de la inyección del tTF-RGD.

Los ratones fueron sacrificados 60 minutos después de la inyección y se extrajo el tumor para estudio histológico. Podemos observar áreas de hemorragia en los ratones con tumores tratados con tTF-RGD, en contraste con la apariencia vital de los ratones con tumores tratados con solución salina (Figura No. 8 B-C).

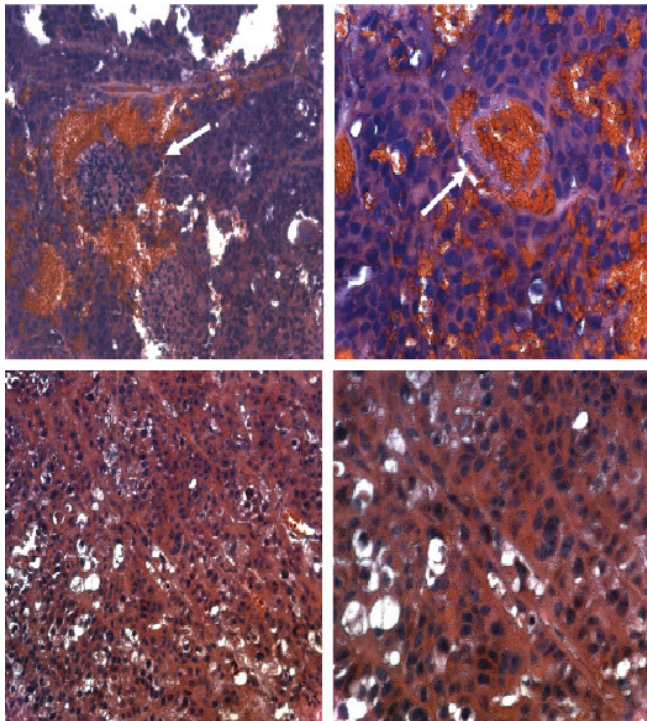


Figura No. 7. Foto representativa en hematoxilina / eosina (H&E), cortes del melanoma maligno en ratones cargando el tumor; 1 hora después de haber inyectado tTF-RGD (A y B) y NaCl (C y D) i.v. en la cola de los ratones. Los vasos sanguíneos en los tumores tratados con tTF-RGD aparecen trombosados (ver flechas). En el área que rodea la oclusión, puede observarse extensa necrosis de las células tumorales. No así los tumores tratados con NaCl. Las fotos son de áreas representativas del tumor (A y C: aumento x 200; B y D aumento x 400).



Figura No. 8. Foto representativa del melanoma maligno A) en ratones, 20 minutos después de inyectar el tTF-RGD (izquierda) y 0.9 % NaCl (derecha) respectivamente. El tumor se encogió y tornó negro (izquierda), indicando la aparente necrosis tumoral masiva después de inyectar tTF-RGD. B) muestra áreas de hemorragia en el tumor de los ratones tratados con tTF-RGD, en contraste con la apariencia vital de los ratones con tumores tratados con solución salina al 0.9 % (NaCl) (C).

## DISCUSIÓN

En publicación reciente definimos y describimos con detalle los mecanismos de algunas de las nuevas terapias en cáncer, específicamente aquellas que hacen blanco del Factor Tisular en receptores específicos situados en el endotelio vascular tumoral.<sup>13</sup>

Los reportes iniciales sobre la inducción selectiva de trombosis intratumoral usando tTF fusionado a anticuerpos o fragmento de anticuerpos dirigidos a marcadores naturales o artificiales de la angiogenesis tumoral, mostraron una eficacia impresionante en términos de inhibición del crecimiento tumoral. El primer reporte por Huang et al,<sup>4</sup> con la inducción dirigida de la coagulación sanguínea intraluminal en vasos tumorales y usando un marcador artificial de la angiogenesis generó gran interés por ver si

la misma estrategia podría ser utilizada en modelos tumorales transportando marcadores naturales de la angiogénesis. El segundo reporte con esta estrategia haciendo blanco del VCAM-1 fue menos impresionante, pues sólo observó un 50 % de reducción del crecimiento tumoral.<sup>5</sup> El tercer reporte por Nilson et al,<sup>6</sup> haciendo blanco de la secuencia del dominio ED-B de la fibronectina en vasos tumorales con crecimiento agresivo, observó una erradicación completa del tumor en un 30 % de los ratones tratados, finalmente, los animales no fueron curados.

Un cuarto reporte por Peisheng Hu et al<sup>14</sup> muestra los resultados de 3 proteínas distintas fusionadas al Factor Tisular que inducen trombosis de los vasos tumorales; el chTNT-3/tTF que hace blanco en los antígenos expuestos en áreas necróticas del tumor, el chTV-1/tTF hace blanco en un antígeno vascular, la fibronectina y el RGD/tTF similar a la proteína fusionada construida en nuestro estudio.

Comparando las tres estrategias haciendo blanco con el tTF en áreas tumorales, el autor demostró que el chTNT-3 y el chTV-1 fueron encontrados los vehículos más efectivos. Interesantemente el RGD/tTF por si mismo no generó un efecto anti-tumoral significativo. Los autores explican esto por el hecho de que el receptor para el RGD, la  $\alpha_v\beta_3$ , es mayormente asociada a células endoteliales durante su génesis, sabiendo que esto ocurre principalmente en capilares y pequeños vasos recién formados y no en vasos maduros y de mayor tamaño. Más aún, ellos mantienen que los receptores del RGD tienen una muy baja afinidad por la liganda en comparación con interacciones antígeno-anticuerpo, explicando así los resultados menos impresionantes obtenidos con dicha proteína.<sup>14</sup>

Los anticuerpos pegados a proteínas dependen altamente de la formulación apropiada, para prevenir agregados proteicos asociados a efectos adversos. Más aún, estos estudios no eliminan los efectos adversos causados por reacciones inmunológicas y hasta aquí, tampoco las proteínas con anticuerpos pegados al tTF han sido evaluadas en animales no inmunocomprometidos. Candidatos prometedores para hacer blanco con el tTF a la vascularidad tumoral sin las contrariedades mencionadas arriba, incluyen fusiones con péptidos pequeños y selectivos para los marcadores naturales del endotelio tumoral.<sup>15</sup> Las integrinas  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_v\beta_5$  así como otras, han sido identificadas como marcadores del endotelio activado y parecen jugar un rol crucial en el desarrollo y angiogénesis tumoral.<sup>16-20</sup> Las proteínas fusio-

nadas al RGD, que se pegan a estas ligandas endoteliales han sido identificadas como agentes prometedores para hacer blanco en el endotelio tumoral.<sup>8</sup> El tamaño pequeño tamaño del RGD en comparación con los anticuerpos previamente mencionados y fusionados al tTF repercutió en importantes ventajas.

En este estudio mostramos la habilidad del tTF y el tTF-RGD de provocar la activación proteolítica específica del FX por el FVIIa. La constante de Michaelis (Km) para el tTF y el tTF-RGD está dentro del rango de 0,15 nM, como ha sido reportado en la literatura, demostrando la eficacia de nuestro tTF para activar la coagulación. La unión específica del tTF-RGD en su mayor parte a la  $\alpha_v\beta_3$  inmóvil, es mostrada con el método de unión al receptor purificado. La unión fue dosis dependiente y saturable. La especificidad de la interacción dependiente del RGD es marcada por competitividad usando el péptido sintético GRGDSP. En presencia de 10-100 folios de molaridad en exceso del péptido RDG sintético no marcado, nuestra proteína fusionada mostró una capacidad de unión a la  $\alpha_v\beta_3$  no significativa, sugiriendo así la especificidad de unión del tTF-RGD a la  $\alpha_v\beta_3$ .

La actividad anti-tumoral del tTF-RGD fue determinada en ratones (BALB/c nude mice) cargando tumores M21 (melanoma maligno) de entre 500-700 mm<sup>3</sup> y tumores CCL-185 (cáncer pulmonar) de entre 50-100 mm<sup>3</sup>. El crecimiento tumoral fue inhibido significativamente en comparación con los tratamientos con tTF únicamente y solución salina. Más aún, el peso de los tumores fue significativamente más bajo en los grupos tratados con tTF-RGD en comparación con los grupos control. Los grupos controles no mostraron ninguna diferencia con significancia estadística en el tratamiento con el factor tisular (tTF) únicamente o con solución salina, tampoco signos de oclusión vascular o necrosis. Confirmando que es necesario hacer blanco con el tTF-RGD para el efecto anti-tumoral. En nuestro estudio, la inyección de la proteína fusionada tTF-RGD a través de las venas de la cola de los ratones muestra la eficacia de esta in vivo sin efectos adversos significativos.

La inhibición efectiva del crecimiento tumoral puede ser explicada por el hecho de que los receptores para el RGD, las ligandas  $\alpha_v\beta_3$  y  $\alpha_v\beta_5$  están asociados con células endoteliales en fase de angiogénesis. Más aun, porque para un efecto óptimo, el tTF necesita hacer blanco en la superficie luminal del endotelio tumoral en todas las regiones de

la masa tumoral, debido a que la activación plaquetaria, la interacción de factores de la coagulación, o ambas ocurren más eficientemente en la pared luminal.<sup>20</sup> El mecanismo de trombosis vascular con el reagente es claramente entendido ya que los receptores para el RGD están localizados sobre la pared luminal de los vasos tumorales.<sup>5,6</sup>

De acuerdo a lo anterior y basados en la estructura de cristal del complejo tTF-FVIIa ya conocida,<sup>21</sup> la fusión del RGD con el tTF permite que el tTF-RGD adopte una orientación perpendicular a la membrana de fosfolípidos del endotelio celular, similar a la forma nativa del TF. Por otro lado, la fusión del péptido al carbono terminal del tTF, no resulta en una reacción estéril para la interacción del tTF con el FVIIa y su substrato el Factor X (FX), como si parece ser el caso para RGD-tTF de Hu et al<sup>14</sup> donde el péptido es fusionado al amino proximal del tTF. Por ello, el tTF-RGD es expresado de tal forma que el péptido continúe ligado al carbono terminal del tTF.

Nuestro estudio muestra en un 100% la inhibición selectiva in vivo de tumores humanos xenotransplantados en ratones y tratados en forma endovenosa con la proteína tTF-RGD, como una novedosa terapia en cáncer así como la efectiva activación de la coagulación por el factor tisular en su forma inactiva (tTF) al hacer contacto con la superficie endotelial. También mostramos la efectividad de la proteína fusionada en su carbono terminal (tTF-RGD) para pegarse a sus receptores (las integrinas) in vitro y in vivo en el endotelio vascular tumoral no así en tejidos sanos.

Todavía hay mucho que investigar, hacen falta estudios con marcadores naturales tumorales más efectivos, más selectivos y mejorar los resultados en el tratamiento de cáncer así como iniciar fases clínicas de investigación con aquellos abordajes prometedores. Dichas moléculas podrían ser también utilizadas para hacer blanco selectivo con agentes citotóxicos como la Doxurubicina en el tejido endotelial tumoral y no únicamente las células tumorales, potenciando así el efecto anti-tumoral.

El presente estudio fue aceptado por el decanato de Medicina de la Universidad de Muenster y defendido por su servidor como Tesis doctoral, con el resultado final "Cum laude", Universidad Westfálica de Muenster, departamento de Medicina interna hematología-oncología, unidad de Angiogenesis Muenster-Alemania.

Agradecimiento a todos los que directa e indirectamente colaboraron con este proyecto, durante el periodo 2000 – 2003, principalmente a: Dra. Teresa Padró, Sandra Ruiz, Dr. Wolfgang E. Berdel, PhD. Dr. Rolf M. Mesters, Westfaelische Wilhelm Universitaet Muenster, Alemania.

### Abreviaciones utilizadas;

c-DNA	complemento de ADN
CCL-185	Células de adenocarcinoma de pulmón
Elisa	Enzyme linked immunoadsorbent assay
FX	Factor X de la coagulación
FVIIa	Factor FVIIa
Kd	Constante de disociación
FACS	Fluorescence activated cell sorting
H&E	Hematoxilina-eosina
MVEC	Células endoteliales de ratón
M-21	Células de Melanoma
HUVEC	Células endoteliales humanas
mOD	Densitometría óptica
mM	Micromolar
nM	Nanomolar
NaCl	Cloruro de sodio
PCR	Cadena de reacción de polimerasa
SD	Desviación estandar
tTF	Factor tisular truncado
tTF-RGD	Péptido RGD unido al tTF

### REFERENCIAS

- 1.- Padró T, Bieker R, Ruiz S, Steins M, Retzlaff S, Bürger H, Büchner T, Kessler T, Herrera F, Kienast J, Müller-Tidow C, Serve H, Berdel WE, and Mesters RM. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its cellular receptor KDR (VEGFR-2) in the bone marrow of patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2002; 16: 1302-1310.
- 2.- Bieker R, Padró T, Kramer J, Steins M, Kessler T, Retzlaff S, Herrera F, Kienast J, Berdel WE, Mesters RM. Overexpression of basic fibroblast growth factor and autocrine stimulation in acute myeloid leukemia. *Cancer Research* Nov 2003; 1:63;7241-7246.
- 3.- Folkman J, Watson K, Ingber D, and Hanahan D. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 1989; 339: 58-61.
- 4.- Huang X, Molema G, King S, Watkins L, Edgington T. S, and Thorpe P. E. Tumor infarction in mice by antibody-directed

- targeting of tissue factor to tumor vasculature. *Science* 1997; 275: 547-550.
- 5.- Ran S, Gao B, Duffy S, Watkins L, Rote N, and Thorpe P E. Infarction of solid Hodgkin's tumors in mice by antibody-directed targeting of tissue factor to tumor vasculature. *Cancer Res* 1998; 58: 4646-4653.
  - 6.- Nilsson F, Kosmehl, H, Zardi L, and Neri, D. Targeted delivery of tissue factor to the ED-B domain of fibronectin, a marker of angiogenesis, mediates the infarction of solid tumors in mice. *Cancer Res* 2001; 61: 711-716.
  - 7.- Liu C, Huang H, Donate F, Dickinson C, Santucci R, El-Sheikh A, Vessella R, and Edgington T S. Prostate-specific membrane antigen directed selective thrombotic infarction of tumors. *Cancer Res* 2002; 62: 5470-5475.
  - 8.- Topp M S, Koenigsmann M, Mire-Sluis A, Oberberg D, Eitelbach F, von Marschall Z, Notter M, Reufi B, Stein H, Thiel E, and Berde, W E. Recombinant human interleukin-4 inhibits growth of some human lung tumor cell lines in vitro and in vivo. *Blood* 1993; 82: 2837-2844.
  - 9.- Ruf W, Rehemtulla A, Morrissey J H, and Edgington, T S. Phospholipid-independent and -dependent interactions required for tissue factor receptor and cofactor function. *J Biol Chem* 1991; 266: 16256.
  - 10.- Stone M. J, Ruf W, Miles D J, Edgington T S, and Wright P E. Recombinant soluble human tissue factor secreted by *Saccharomyces cerevisiae* and refolded from *Escherichia coli* inclusion bodies: glycosylation of mutants, activity and physical characterization. *Biochem J*, 1995; 310 ( Pt 2): 605-614.
  - 11.- Silletti S, Kessler, T, Goldberg J, Boger D L, and Cheresch D A. Disruption of matrix metalloproteinase 2 binding to integrin alpha v beta 3 by an organic molecule inhibits angiogenesis and tumor growth in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 119-124.
  - 12.- Padro T, Ruiz S, Bieker R, Burger H, Steins M, Kienast J, Buchner T, Berdel W E, and Mesters R M. Increased angiogenesis in the bone marrow of patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2000; 95: 2637-2644.
  - 13.- Herrera F, y Contreras CR, Nuevos Abordajes en Cancer dirigiendo el Factor Tisular a blancos vasculares tumorales. *Revista Médica hondurena* 2004; 72:145-154.
  - 14.- Peisheng Hu, Jianghua Yan, Jahangir Sharifi, Thomas Bai, Leslie A, Khawli and Alan L Epstein, Comparison of Three Different Targeted Tissue Factor Fusion Proteins for inducing Tumor Vessel Thrombosis. *Cancer Research* 2003; 63: 5046-5053.
  - 15.- Boger D L, Goldberg J, Sillett, S, Kessler T, and Cheresch D A. Identification of a novel class of small-molecule antiangiogenic agents through the screening of combinatorial libraries which function by inhibiting the binding and localization of proteinase MMP2 to integrin alpha(V)beta(3). *J Am Chem Soc* 2001; 123: 1280-1288.
  - 16.- Reynolds L E, Wyder L, Lively J C, Taverna D, Robinson S D, Huang X, Sheppard D, Hynes R O. and Hodivala-Dilke, K. M. Enhanced pathological angiogenesis in mice lacking beta3 integrin or beta3 and beta5 integrins. *Nat Med* 2002; 8: 27-34.
  - 17.- Hynes R. O. Integrins: versatility modulation and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69: 11-25.
  - 18.- Brooks P C, Clark R A, and Cheresch D A. Requirement of vascular integrin alpha v beta 3 for angiogenesis. *Science* 1994; 264: 569-571.
  - 19.- Brooks P C, Montgomery A M, Rosenfeld M, Reisfeld R A, Hu T Klier G, and Cheresch D A. Integrin alpha v beta 3 antagonists promote tumor regression by inducing apoptosis of angiogenic blood vessels. *Cell* 1994; 79: 1157-1164.
  - 20.- Bader B L, Rayburn H, Crowley D, and Hynes R O. Extensive vasculogenesis, angiogenesis, and organogenesis precede lethality in mice lacking all alpha v integrins. *Cell* 1998; 95: 507-519.
  - 21.- Morrissey J H, Macik B G., Neuenschwander, P. F., and Comp, P. C. Quantitation of activated factor VII levels in plasma using a tissue factor mutant selectively deficient in promoting factor VII activation. *Blood* 1993; 81: 734-744.

# Tumores óseos en el Hospital Escuela: frecuencia y correlación clínica-radiológica e histopatológica

*Bone tumors in the Hospital Escuela: frequency and clinical-radiological and histopathological correlation.*

Héctor S Antúnez\*, Virgilio Cardona L†, Leonardo Lara††, Nicolás Sabillón V.\*

**RESUMEN. OBJETIVO:** determinar la frecuencia, características clínicas e histopatológicas y hallazgos radiológicos asociados a alto grado de malignidad, en los tumores óseos diagnosticados en el Departamento de Patología del Hospital Escuela de Tegucigalpa. **MATERIALES Y METODOS:** estudio prospectivo, descriptivo, desde junio del 2002 hasta junio del 2005. Se evaluaron 143 casos de biopsias con sospecha de neoplasia ósea. Cada biopsia se examinó con el respectivo estudio radiológico. **RESULTADOS:** 37% (n=53) fueron tumores malignos primarios, 54.5% (n=78), tumores benignos; 8.3%(n=12) tumores metastásicos. El tumor maligno más frecuente fue el osteosarcoma convencional (45.2%), localizado en la región de la rodilla (80%), predominando entre los 16 y los 30 años de edad. De los tumores benignos, 37 (47.4 %) fueron osteocondromas. De los tumores metastásicos el 58.3 % fueron carcinomas (adenocarcinoma y carcinoma de sitio no especificado). Los hallazgos radiológicos más relevantes en los tumores malignos fueron: el patrón apolillado, infiltrativo y geográfico de márgenes indefinidos, con zona de transición corta, y afección a partes blandas. Se encontró una buena concordancia clínica- radiológica. **CONCLUSIONES:** La frecuencia y características clínicas e histopatológicas de los tumores óseos evaluados en el Departamento de Patolo-

gía del Hospital Escuela no difieren significativamente de los reportados en la literatura mundial. La presencia radiológica de patrón apolillado, infiltrativo, o geográfico de bordes indefinidos, reacción perióstica, con una zona de transición amplia y afectación de partes blandas debe hacer sospechar la presencia de un tumor óseo maligno.

**PALABRAS CLAVE:** Neoplasias Oseas. Osteosarcoma. Radiología.

**SUMMARY. Objective:** Determinate the frequency, clinical and histopathological characteristics and radiological findings of bone tumors that allow the identification of high grade of malignancy in bone tumors, diagnosed in the Department of Pathology of the Hospital Escuela. **MATERIALS AND METHODS:** Descriptive, prospective study from June 2002 to June 2005. 143 biopsies with suspicion of bone tumors were included. Each biopsy was examined with its respective radiologic study. **RESULTS:** 37% (n=53) were primary malign tumors, 54.5% (n=78), benign tumors; 8.3% (n=12) metastatic tumors. The most frequent malign tumor was conventional osteosarcoma (45.2%), localized in the knee region (80%), predominating between ages from 16 to 30 years. Of the benign tumors, 37 (47.4%) were osteocondromas. Of the metastatic tumors 58.3% were carcinomas (adenocarcinomas and carcinomas with no specific location). The most relevant radiological findings in malign tumors were: moth-eaten pattern and geographic pattern with ill defined margin, short

\* Médico Patólogo. Profesor Titular III. Departamento de Patología. UNAH

† Médico Patólogo. Profesor Emérito. Departamento de Patología. UNAH

†† Radiólogo. Departamento de Radiología. Hospital Escuela. Tegucigalpa.

Dirigir correspondencia a: hantunez@yahoo.com

**transition zone and extension to soft parts. CONCLUSIONS: The frequency, clinical and histopathological characteristics of the evaluated bone tumors in the Department of Pathology of the Hospital Escuela do not differ from the reported in world literature. The radiological presence of moth-eaten pattern, infiltrative or geographic ill defined border, periosteal reaction with a wide transition zone and extension to soft parts most lead to suspect presence of malign bone tumor.**

**Keywords: Bone Neoplasms. Osteosarcoma. Radiology.**

## INTRODUCCIÓN

Los tumores óseos son pocos frecuentes, por ello algunos son de difícil diagnóstico. Se estima que 2,440 nuevos casos de sarcomas óseos primarios se diagnostican anualmente en Estados Unidos, comparados con 93,000 nuevos casos de cáncer de pulmón y con 88,000 nuevos casos de cáncer de mama; otros reportan una incidencia de 8.7 por millón de personas.<sup>1,2</sup> El diagnóstico depende de 4 criterios: clínico, radiológico, histológico y molecular.<sup>3</sup> El 95% pueden ser diagnosticados con precisión cuando el radiólogo, el clínico y el patólogo trabajan en conjunto.<sup>4</sup>

El diagnóstico comienza al considerar la predilección que algunos tumores tienen por ciertas localizaciones y edades; los malignos afectan particularmente a personas menores de 20 años de edad. La radiografía simple continúa siendo el estudio inicial de elección para diagnosticar estos tumores, provee información sobre la composición, características de crecimiento del tumor y su relación con tejidos adyacentes; de igual manera, la evaluación radiológica debe ser considerada como parte del examen macroscópico de la biopsia y debe incluir, la región del hueso afectado, patrón de afectación ósea, margen de la lesión, zona de transición y afectación de partes blandas.<sup>5</sup> Entre los tumores malignos destaca el osteosarcoma, el cual tiene comportamiento clínico y morfología diversa. El osteosarcoma convencional es la neoplasia ósea maligna primaria más frecuente en la primera y segunda década de la vida seguida del sarcoma de Ewing, ambas generalmente con mal pronóstico.<sup>1,2,4</sup> En adultos el más frecuente es el mieloma múltiple representando el 45% de los tumores óseos malignos primarios diagnosticados

en las Clínicas Mayo. Los tumores benignos suelen ser un hallazgo incidental, aunque en muchos casos el diagnóstico se realiza por su crecimiento exuberante o su asociación a fracturas patológicas.<sup>6</sup>

El objetivo del presente trabajo fue determinar la frecuencia, características clínicas e histopatológicas y hallazgos radiológicos asociados a alto grado de malignidad, en los tumores óseos diagnosticados en el Departamento de Patología del Hospital Escuela de Tegucigalpa. No existen estudios previos sobre este tema en dicho Departamento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de tipo prospectivo, descriptivo, del 1 de junio del 2002 al 30 de junio del 2005 (3 años), el universo fue las biopsias con sospecha de tumor óseo recibidas en el Departamento de Patología del Hospital Escuela de Tegucigalpa. De cada solicitud de biopsia se obtuvo la siguiente información de los pacientes: edad, sexo, diagnóstico clínico, procedencia y número de expediente. Las piezas quirúrgicas junto con las radiografías de los tumores fueron examinadas por los patólogos, quienes emitieron el diagnóstico histopatológico respectivo. La radiografía de 50 tumores óseos (25 benignos y 25 malignos) fue evaluada por el radiólogo, para la evaluación se elaboró una hoja de valoración que incluyó los siguientes datos: edad, localización (axial, periférico, hueso plano, hueso largo, epífisis, metáfisis, diáfisis, medular, cortical), patrón óseo (apolillado, infiltrativo, geográfico), margen de la lesión, matriz tumoral, zona de transición, reacción periosteal, afectación de partes blandas y diagnóstico radiológico. Para el análisis de los datos se utilizó el programa de Excel versión 5.1 2600 Windows XP y el programa Epidata versión 3.0.

## RESULTADOS

### **Características clínicas y clasificación histológica:**

Se evaluó 143 biopsias: 37% (n=53) fueron tumores malignos primarios, 54.5%(n=78), tumores benignos; 8.3%(n=12) tumores metastásicos. Los tumores malignos fueron: osteosarcoma 45.2% (n=24), mieloma múltiple 35.8 % (n=19), sarcoma de Ewing 7.5 % (n=4), cordoma 5.6 % (n=3), condrosarcoma 3.7 % (n =2), adamantinoma 1.8 % (n=1).



En los casos de osteosarcoma la edad promedio de los pacientes fue 16 años, rango 9-45 años; la relación hombre-mujer fue de 2:1 (67% vrs 33%); los tipos histológicos fueron: convencional 71%(n=17), telangiectásico 13% (n=3) condroblástico 8% (n=2), parosteal 4%(n=1) y fibroblástico 4% (n=1). Las localizaciones fueron: el tercio distal del fémur 67% (n=16), el tercio proximal de la tibia 17% (n=4), metáfisis del humero 8% (n=2) región sacra 4% (n=1) y tercio proximal del fémur 4% (n=1) (Figura No. 1).

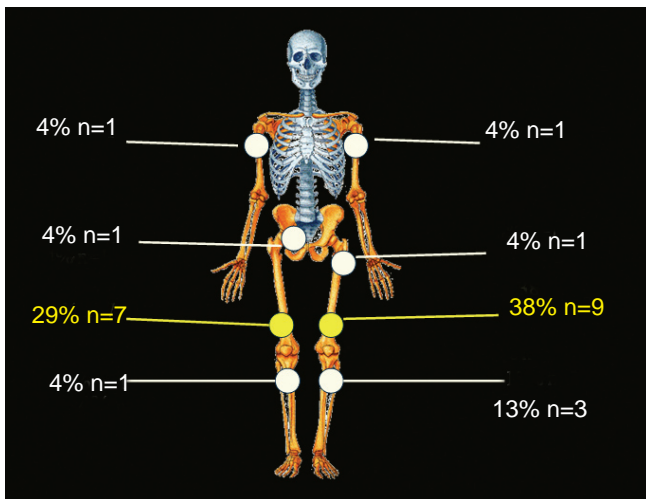


Figura No. 1. Localizaciones anatómicas del osteosarcoma.

En los casos de mieloma múltiple la edad promedio de los pacientes fue 58 años, rango 48-82 años; la relación hombre-mujer fue de 1:1, las localizaciones fueron esqueleto axial y cráneo.

En los tumores metastásicos la edad promedio fue 60 años, las localizaciones mas frecuentes fueron: esqueleto axial 50%(n=6), tercio proximal del fémur 33% (n=4) y tercio proximal de humero16% (n=2). Histológicamente estos tumores correspondieron a: carcinoma de próstata 16 % (n=2), de tiroides 16 %(n=2) y de mama 8.3%(n=1); en 58.3% (n=7) no se pudo determinar el origen primario (carcinomas y adenocarcinomas sin otra especificación).

Tal como se observa en la tabla No. 1 el tumor benigno mas frecuente fue el osteocondroma: 47.4%(n=37) de los que 40% (n=15) se localizaron en el tercio inferior del fémur, 27% (n=10) en el tercio superior de tibia, en el

TABLA No. 1. Distribución de acuerdo a frecuencia de lesiones benignas.

Tumor	(n)	%
Osteocondroma	37	47.4%
Osteoma	8	10.2%
Encondroma	5	6.4%
Displasia Fibrosa	4	5.1%
Hemangiomas	4	5.1%
Defecto óseo Metafisario	4	5.1%
Tumor de Celulas Gigantes	3	3.8%
Quiste óseo aneurismático	3	3.8%
Quiste unicameral	2	2.5%
Angiomatosis esqueletica	2	2.5%
Condroblastoma	2	2.5%
Quiste Oseo Aneurismático	2	2.5%
Osteoma osteoide	1	1.2%
Total	78	100%

tercio superior del humero 16% (n=6%), en sitio no determinado 16%(n=6). Otros tumores benignos frecuentes fueron: osteoma 10.2%(n=8) y encondroma 6.4% (n=4).

**Hallazgos radiológicos:**

Se encontró una buena concordancia del diagnostico clínico con el radiológico (Kappa=0.5). Los tumores benignos y malignos fueron monostóticos en 22 (88%) pacientes.

En las tablas No. 2 y 3 se describen las características radiológicas más frecuentes de los tumores malignos y benignos, en relación a: localización, patrón de destrucción, margen del tumor, zona de transición, afectación a partes blandas y reacción perióstica y se ilustran en las Figuras No. 2 y 3.



Figura No. 2. Hallazgos radiológicos frecuentes en neoplasias benignas.

TABLA No. 2. Comparación entre las características radiológicas más frecuentes de los Tumores malignos y benignos (n=50).

Características Radiológicas	Tipo de lesión ósea		Valor de <i>p</i> ;ic:95%
	Benigna	Maligna	
<b>Localización</b>			
Hueso Plano	0 (0%)	1 (4%)	<i>p</i> =1
Epífisis	4(16%)	5(20%)	
Metáfisis	17(68%)	15(60%)	
Diáfisis	4(16%)	4(16%)	
<b>Patron de Destrucción Oseo</b>			
Apolillado	0 (0%)	4(16%)	<i>p</i> =0,001
Infiltrativo	0 (0%)	4(16%)	
BDNE	17(68%)	1(4%)	
BDE	5(20%)	1(4%)	
BI	3(12%)	15(60%)	
<b>Margen de la Lesión</b>			
Definido	20(80%)	5(20%)	<i>p</i> = 0,001
Indefinido	5(20%)	20(80%)	
<b>Zona de Transición</b>			
Corta	15(60%)	5(20%)	<i>p</i> =0.001
Amplia	10(40%)	20(80%)	
<b>Afectación A Partes Blandas</b>			
Presente	7(28%)	22(88%)	
Ausente	18(72%)	3(12%)	
<b>Reacción Perióstica</b>			
Presente	8(30%)	20(80%)	<i>p</i> =0.001
Ausente	17(70%)	5(20%)	

BDNE: Borde definido no esclerótico, BDE: Borde definido esclerótico. BI: Borde indefinido



Figura No. 3. Hallazgos radiológicos frecuentes en neoplasias malignas.

TABLA No. 3. Grado de Agresividad Según los Hallazgos Radiológicos

Grado	Hallazgos Radiológicos
Alto grado	1- Patrón apolillado, infiltrante o geográfico de margen indefinido 2- Zona de transición larga 3- Afección a partes blandas 4- Reacción perióstica
Bajo grado	1- Patrón geográfico de bordes definido 2- Zona de transición corta 3- Ausencia de afección a partes blandas y de reacción perióstica,

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La clasificación histológica de los tumores óseos se basa en los hallazgos histopatológicos encontrados según la matriz producida por las células tumorales. En muchas series de patología quirúrgica los tumores óseos malignos superan a los benignos en frecuencia, esto no se refleja en nuestro estudio en el cual los tumores benignos y las condiciones reactivas se presentan tres veces más frecuentemente que las lesiones malignas.<sup>7</sup>

El osteosarcoma es la neoplasia ósea maligna primaria reportada como la más frecuente en las dos primeras décadas de la vida 1-5 teniendo un comportamiento similar en nuestra población al de otras zonas del mundo y presentándose con mayor frecuencia en las dos primeras décadas de la vida en el tercio distal del fémur y tercio proximal de la tibia con una ligera predisposición por el lado izquierdo. No se encontró ninguna relación entre la edad y el sexo al momento del diagnóstico de osteosarcoma. El tipo histológico más frecuentemente reportado (80-90%) en nuestro estudio fue el tipo convencional (71%). El tipo telangiectásico el cual es reportado en un 4% en las Clínicas Mayo, en nuestra serie alcanzó un 13% y el tipo condroblástico que en otros estudios se reporta en un 25%, en nuestra serie correspondió al 8%, lo cual difiere significativamente con lo reportado por otros autores.<sup>4</sup>

Estudios de patología molecular indican que el osteosarcoma al igual que otras neoplasias como el sarcoma de Ewing se inician por la presencia de lesiones en el aparato genético. Cuando el osteosarcoma se manifiesta en personas mayores suele estar asociado a otros factores como la radiación<sup>8-10</sup> estos casos son poco frecuentes y representan al igual que el osteosarcoma secundario, una patología rara en nuestro medio.<sup>4</sup> La mayoría de los pacientes con osteosarcoma reciben quimioterapia preoperatoria por lo que es muy importante para él pronóstico del paciente valorar el efecto de la quimioterapia en el espécimen quirúrgico, sin embargo esta práctica se realiza con poca frecuencia en nuestro medio. La localización de las lesiones tumorales óseas influye directamente en el pronóstico del paciente ya que en ciertas áreas (cráneo, costillas y pelvis) el tumor tiende a diseminarse más fácilmente, siendo algunas de estas zonas de difícil acceso quirúrgico<sup>11,12</sup>.

En dos casos de este estudio, fue necesaria la realización de inmunomarcadores ante la posibilidad histológica de

otros sarcomas poco diferenciados, sobre todo de neoplasias malignas de partes blandas con extensión secundaria al hueso.<sup>13</sup>

Se consideró al Mieloma Múltiple como una neoplasia primaria de hueso debido a sus características clínicas únicas, sin embargo, ciertos autores no lo consideran dentro de las series de tumores óseos por considerar que se trata de un tumor de origen hematopoyético.<sup>14</sup> La evaluación radiológica es de suma importancia en su diagnóstico, conforme a lo expresado en la serie publicada por las clínicas Mayo en donde se reportó que el Mieloma Múltiple es el primero en frecuencia con casi la mitad de todos los casos de tumores óseos malignos primarios, sin embargo, en nuestro estudio se reportó en segundo lugar (36%), probablemente este porcentaje no revela la verdadera incidencia del Mieloma Múltiple en nuestro país, ya que existen múltiples factores socio-culturales que influyen en la accesibilidad y asistencia del paciente de la tercera edad a nuestro centro hospitalario.

El Sarcoma de Ewing representa un tumor poco frecuente. Según lo reportado, en la serie de las clínicas Mayo representa el 6%, (8% en nuestro estudio), y al igual que otras series se presenta ligeramente con más frecuencia en el sexo masculino.<sup>5</sup> Los estudios moleculares, citogenéticos e inmunohistoquímicos juegan un papel muy importante en el diagnóstico del Sarcoma de Ewing, por lo que en nuestro estudio fue necesario para el diagnóstico en 3 casos la realización de CD 99, este inmunomarcador no es específico de esta neoplasia, pero apoya sustancialmente el diagnóstico, ya que se basa en la demostración de la traslocación  $t(11;22)(q24;q120)$  la cual se encuentra presente en un 90% de los Sarcomas de Ewing.<sup>1,14</sup>

El hueso representa un ambiente sumamente hospitalario para la localización y crecimiento de tumores metastásicos. Las metástasis óseas reportadas con mayor frecuencia en la literatura son el carcinoma de mama, el carcinoma de próstata, los carcinomas de tiroides (papilar y folicular) y el carcinoma renal. Las metástasis del carcinoma de próstata a hueso son la principal causa de morbilidad y mortalidad en esta neoplasia, y se ha reportado que hasta 2,890 hombres mueren anualmente a consecuencia de ello.<sup>17</sup> Las células tumorales metastásicas pueden producir una serie de signos y síntomas como la osteólisis focal siendo esta la manifestación clínica más frecuente, otros cambios incluyen osteogénesis focal y osteomalacia; estos

cambio metabólicos se asocian a ciertos patrones radiológicos (baja densidad ósea y margen irregular) que nos permiten sospechar que tipo de tumor es el que se encuentra invadiendo el hueso. Algunos casos reportados en nuestro estudio como Carcinomas SOE (sin otra especificación) son casos en los cuales no se pudo determinar el origen primario.

El tumor benigno mas frecuente encontrado en el presente estudio al igual que lo reporta la literatura fue el osteocondroma. En general no se le ha considerado una neoplasia ósea sino más bien un defecto en el plato de crecimiento epifisario, sin embargo estudios genéticos sugieren que es una verdadera neoplasia, así como existen raros casos en los que se ha asociado a la presencia de un condrosarcoma.<sup>18,7</sup>

La evaluación radiológica es parte fundamental en el diagnóstico de las lesiones óseas, en general la sintomatología de los tumores óseos suele ser inespecífica,<sup>19</sup> aun así existe una buena concordancia clínica- radiológica en nuestro estudio, reflejando una evaluación cuidadosa por parte del médico en la mayoría de los casos enviados al Departamento de Patología con sospecha clínica de tumor óseo.

La radiografía simple es un estudio poco costoso en comparación con otras técnicas modernas, encontrándose disponible en la mayoría de los hospitales de área. Los reportes de la literatura y los libros de texto en su mayoría abordan cada tumor óseo individualmente, en el presente estudio se compararon las características radiológicas de los tumores benignos y malignos que permita al médico referir lo antes posible los casos con características radiológicas asociadas con alta sospecha de neoplasia maligna ósea: localización, patrón de destrucción, margen de la lesión, zona de transición, afectación de partes blandas, y reacción perióstica. Es importante que el patólogo al momento de evaluar la biopsia de hueso disponga del estudio radiológico, afín de realizar una mejor correlación clínica patológica. Son muchos los factores que influyen en el pronóstico de los pacientes con neoplasia ósea maligna, por lo que el establecimiento de un abordaje multidisciplinario que lleve no solo a un diagnóstico temprano sino también a una evaluación adecuada de la respuesta al tratamiento, mejorara el manejo institucional y el pronóstico de pacientes con tumores óseos.

AGRADECIMIENTOS: A todo el personal del Departamento de Patología de la UNAH, y del Hospital Escuela. Al Dr. Carlos Rivera del Departamento de Radiología del Hospital Escuela por sus invaluable aportaciones a este estudio.

#### REFERENCIAS

1. Unni KK. Inwards C. *Tumors of the Osteoarticular System in Diagnostic Histopathology of Tumors*. Vol 2. 3 ed. Churchill, Livingstone. Christopher D M Fletcher; 2007. Pag 1593.
2. Gurney James G, Andrine R Swesen, Marc Bulterys. *Malinat Bone tumors in National cancer center institute*. SEER pediatric Monograph. 1ed. 2002; 99-110
3. Unni K K. *Dahlin's Bone tumors: general aspects and data on 11,087 cases*, 5ed, Lippincot-Raven, Philadelphia 1996. cap 1y7.
4. Dorfman H. *Bone tumors*. 1ed Mosby. 1996 cap1 y 5.
5. Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 9ed. Mosby 2004. Cap. 24.
6. Fechner R, Stacey Mills *AFIP Atlas of Bone and Joint tumors*. AFIP, third series, fascicle 8. 1993.
7. Endo Mako, Tadashi Hasegawa et al. *Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation with a t (1;17) translocation*. *Virchows arch*. 2005;447:99-102.
8. Matsuyama Atsui, Nobuhisa Yonemitsu, et al. *Case of post-radiation osteosarcoma with a short latency period of 3 years*. *Path intenationakr*. 2003;53:46-50.
9. Boove JV, Celton-Jansen AM, Taminiou AH, Hoegendoorn PC. *Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone for targeted treatment*. *Lancet oncol*. 2005;6(8):599-607.
10. Arpaci Fikret, Selmin Ataergin. *The feasibility of neoadjuvant high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with nonmetastatic high grade localized osteosarcoma*. *Cancer*. 2005;104:1058-1065.
11. Pant Rajeev. *Chondrosarcoma of the scapula. long term oncologic outcome*. *Cancer*. 2005; 104:149-158.
12. Shiraiishi Junichi, Makio Mukai. *Primary bone carcinosarcoma; Chondrosarcoma and squamous cell carcinoma with keratin pearl formation*. *Path international*. 2005;55:504-509.
13. Serra M. *Evaluation of Osteonectin as a diagnostic marker of osteogenic tumors*. *Hum Pathol*. 1992; 23(12):1326-31.
14. Slominiski A. *Molecula pathology of soft tissue and bone tumors*. *Arch Pathol Lab Med*. 1999.123(12); 1246-1259
15. Murphey MD, et el. *Imagin of Primary Chondrosarcoma : Radiologic, Patologic Correlation*. *Radiographics*. 2003.23:1245-1278.
16. Goltzman David. *Osteolysis and Cancer*. *J Clin Invest*. 2001;107(10):1219-1220.
17. Singh A S, Figg WD. *in vivo models of prostate cancer metastasis to bone*. *J urol*. 2005 174(3)820-826.
18. Murphey MD, et al. *Imaging of Osteochondroma: Variants and its complications with Radiologic -Patologic correlations*. *Radiographics*. 2000;20:1407-1434.

19. Farah Moid, Loui de palma. Comparison of relative value of bone marrow aspirates and bone marrow trephine biopsies in the diagnosis of solid tumor metastasis and Hodgkin lymphoma: institutional experience. *Arch of Path and Lab med.* 129; 4:497-501.
20. Fanburg J C .Osteocalcin and Osteonectin immunoreactivity in the diagnosis of osteosarcoma. *Am J Clin Pathol.* 1997;108(4):464-473.
21. Kaim AH, Hugli R, Bonel HM, Jundt G. Chondroblastoma and Clear cell chondrosarcoma: radiological and MRI characteristics with histopathological correlation. *Skeletal Radiol.* 2002.31(2):88-95.
22. Kumar P V. Metastatic follicular thyroid carcinoma diagnosed by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol.* 2005.49(2): 177-180.
23. Hitora Toshiaki, Tetsuji Yamamoto et al. Establishment and characterization of a KIT -positive and stem cell factor-producing cell line, KTHOS, derived from human osteosarcoma. *Path international.*2005; 55:41-47.
24. Kilpatrick S E. Clinicopathologic analysis of HER-2/neu immunopresion among various histologic grades and subtypes of osteosarcoma. *Mod Pathol.* 2001; 14(2): 1277-1283.
25. Okada K. Osteosarcoma with cytoqueratin expresion; a clinico-pathological study of six cases with emphasis on differential diagnosis from metastatic cancer. *J Clin Pathol.* 2003; 56:742-746.
26. Antunez HS, VC López, D Fajardo, L Lara, Miositis Osificante. Presentación de un caso y revisión de literatura. *Rev Med Hond* 2003; 71:200-203.
27. Murphey MD et al.The many faces of Osteosarcoma. *Radiographics.* 1997;17:1205-1231.
28. Sundaram M, RA McLeod. MR imagen of tumor and tumor like lesions of bone and soft tissues. *Am J of Roentgenol.* 1990; 154:814-824.
29. Ayala AG,J Zornosa. Primary bone tumors: percutaneous needle biopsy. Radiologic-pathologic study of 222 biopsies. *Radiology.* 149; 675-679.

IMAGEN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

# Signo de la doble burbuja

*María Fátima Vallecillo\* Jorge Erlanger Becerra\**

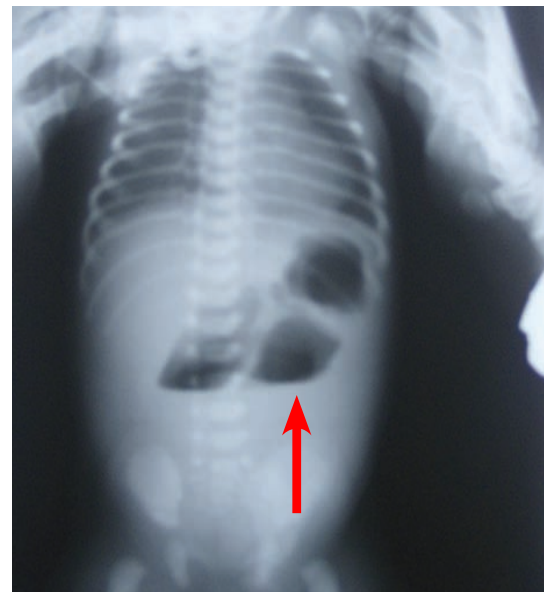
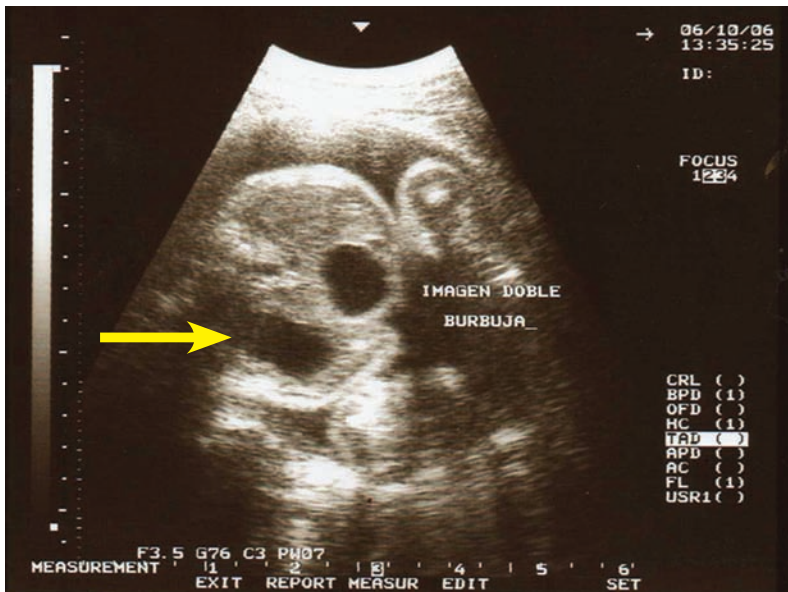


Figura No. 1. Toma ultrasonográfica donde se observa la imagen de doble burbuja gástrica.

Figura No. 2. Radiografía toracoabdominal donde se visualiza la obstrucción a nivel duodenal.

Paciente femenina de 26 años, con antecedentes gineco-obstétricos de G 4, P1, A2, HV 1, con embarazo de 38 semanas y 4 días por fecha de última menstruación, a la cual se le realizó rastreo ultrasonográfico por presentar altura de fondo uterino de 40 centímetros, no tuvo controles ultrasonográficos previos. En el corte trasversal de ultrasonido abdominal se visualizó la imagen de **doble burbuja gástrica** y polihidramnios secundario, la cual es un hallazgo que se documenta en la atresia duodenal, a su vez es un marcador ultrasonográfico para síndrome de Down, en el que se presenta en el 30 % de los casos. Al nacimiento por los hallazgos fenotípicos se le diagnosticó al recién nacido Síndrome de Down, no se realizó cariotipo por presentar sepsis neonatal y fallecer, familiares no autorizan la autopsia. Se tomó Radiografía donde se visualizó la imagen de doble burbuja gástrica.

\* Especialista en Medicina Materno Fetal  
 Dirigir correspondencia a: claudoc05@yahoo.com

# Calcificaciones cerebrales con edema perilesional. ¿otro estadio de la neurocisticercosis?

## Reporte de un caso

*Brain calcification with perilesional edema ¿another stage of neurocysticercosis?  
Report of one case*

Reyna M. Durón\*, Jeaneth Bu-Figueroa†, Marco T. Medina†

**RESUMEN.** Las calcificaciones cerebrales ocurren en estadios tardíos de varias enfermedades infecciosas o inflamatorias incluyendo la neurocisticercosis (NCC). Existen escasos reportes en la literatura médica internacional sobre la aparición de edema alrededor de calcificaciones acompañado de síntomas neurológicos. Se presenta caso de una paciente evaluada de emergencia en dos oportunidades por presentar crisis epilépticas y déficit neurológico. La paciente había recibido albendazol hacía 10 años para tratamiento de cisticercos y era portadora de válvula para manejo de hidrocefalia. La tomografía cerebral mostró calcificaciones cerebrales con edema perilesional en ambas ocasiones, el cual mejoró después del tratamiento con esteroides. Se discuten las teorías sobre este fenómeno. Este caso apoya el concepto de que la calcificación con edema perilesional es otro estadio poco reconocido de la NCC.

**Palabras clave:** Calcificación. Edema Encefálico. Epilepsia. Neurocisticercosis.

\* Neuróloga, Epileptóloga, Unidad de EEG, Honduras Medical Center e Instituto de Neurociencias.

† Neurorradióloga, Postgrado de Neurología, UNAH e Instituto de Neurociencias.

† Neurólogo, Epileptólogo, Postgrado de Neurología-UNAH e Instituto de Neurociencias.

Correspondencia a: Dra. Reyna Durón, Unidad de EEG Digital, Segundo piso, Honduras Medical Center, Bo. Las Minutas, Ave. Juan Lindo.

Email: reynaduron2002@yahoo.com

**ABSTRACT.** Brain calcifications occur in late stages of several infectious-inflammatory diseases, including neurocysticercosis (NCC). There are few reports in the international medical literature about the occurrence of perilesional edema around calcifications together with neurological symptoms. We present a case of a patient evaluated in the emergency in two occasions when she presented epileptic seizures and neurological deficit. The patient had received albendazol 10 years ago for the treatment of cysticercosis and had a shunt for hydrocephalus. Brain CT showed edema around calcifications in both occasions, which reduced after treatment with steroids. Hypothesis to explain this phenomenon is discussed. This case supports the concept of calcification with perilesional edema as another stage of NCC, still underrecognized.

**Keywords:** Brain Edema. Calcification. Epilepsy. Neurocysticercosis.

## INTRODUCCIÓN

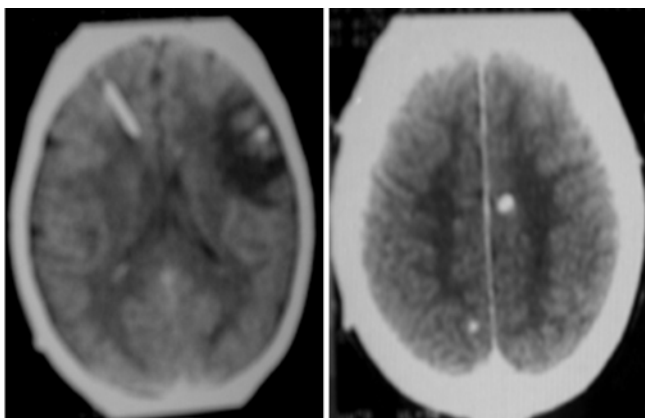
Las calcificaciones cerebrales ocurren en estadios tardíos de varias enfermedades infecciosas o inflamatorias, especialmente en la neurocisticercosis (NCC).<sup>1-3</sup> Las calcificacio-

nes cerebrales se han asociado a la ocurrencia de epilepsia y comorbilidad con hidrocefalia. Algunos reportes en la literatura mundial asocian estas calcificaciones a la aparición de edema perilesional y síntomas neurológicos.<sup>4,5</sup> No se conoce mucho sobre el mecanismo de este fenómeno y se ha hipotetizado que está mediado por aspectos inmunes y que su principal causa es la NCC.<sup>4</sup>

### PRESENTACIÓN DE CASO

Se trata de paciente femenina de 33 años, ama de casa, procedente de Olancho. Se presentó a la emergencia con historia de NCC vesicular tratada con albendazol hacía 10 años. Poco tiempo después de dicho tratamiento desarrolló hidrocefalia secundaria que fue tratada con válvula de derivación ventrículo peritoneal, la cual portaba sin complicaciones hasta al momento de ser atendida. Su expediente refirió ELIZA positivo por cisticercosis en líquido cefalorraquídeo. Los estudios de tomografía previos no estaban disponibles por haberlos entregado a un hospital público. Después de cursar sin crisis por 10 años tomando fenitoína, la paciente se presentó con múltiples crisis parciales motoras derechas con generalización secundaria y cefalea. La TAC simple mostró edema alrededor de una calcificación frontal izquierda (Figura No. 1). La paciente fue controlada en el Hospital Escuela con esteroides intravenosos y fue dada de alta, mejorada.

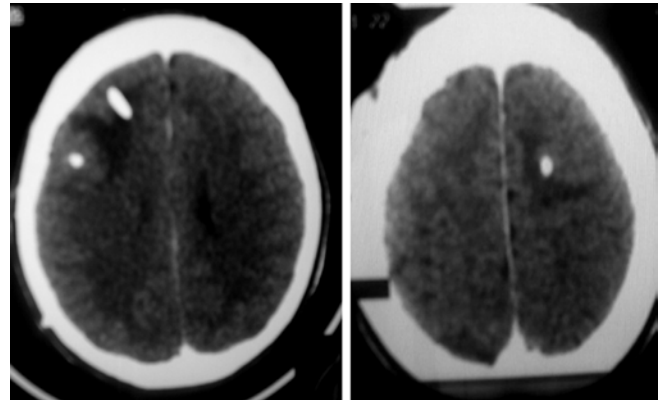
Un año después presentó nuevas crisis sensitivo-motoras facio-braquío-cruales tanto derechas como izquierdas con generalización secundaria, status epilepticus y cefalea.



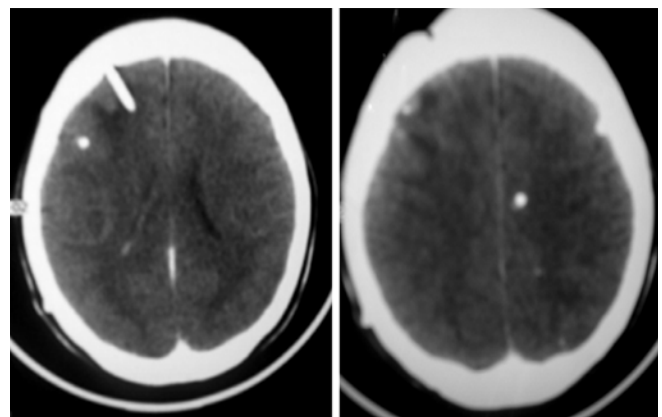
Figuras No. 1A y 1B. TAC cerebral sin contraste. Edema alrededor de una calcificación frontal izquierda. Presencia de válvula de derivación ventrículo peritoneal. Sin hidrocefalia.

El examen segmentario fue normal y el examen neurológico mostró discreta paresia del hemicuerpo izquierdo e hiperreflexia con Babinski bilateral. No hubo papiledema ni signos meníngeos. La paciente fue ingresada a sala de observación, donde se administró dexametasona, fenitoína y diazepam IV. La TAC mostró edema alrededor de una calcificación frontal derecha y otra fronto-parietal izquierda (Figura No. 2). A esta fecha se inició de nuevo tratamiento con dexametasona intravenosa por 5 días y luego fue egresada con prednisona vía oral. Dos semanas después del tratamiento con esteroides el edema resolvió casi totalmente y la paciente ya no presentó crisis epilépticas (Figura No. 3).

En ambas ocasiones los niveles de fenitoína fueron adecuados y no hubo historia de abandono de tratamiento,



Figuras No. 2A y 2B. TAC cerebral con contraste un año después. Se observa edema alrededor de una calcificación frontal derecha y alrededor de otra calcificación frontoparietal izquierda.



Figuras 3A y 3B. TAC cerebral sin contraste, tres semanas después del tratamiento con esteroides. Se observa resolución importante del edema alrededor de la calcificación.



deprivación de sueño u otros desencadenantes externos. La válvula de derivación ventrículo-peritoneal permaneció funcional. Por razones económicas y logísticas no fue posible la realización de electroencefalograma.

## DISCUSIÓN

El presente caso sugiere que las calcificaciones cerebrales con edema perilesional constituyen un estadio diferente y poco reconocido de la NCC, que se manifiesta clínicamente por crisis epilépticas y cefalea que mejoran con el tratamiento con esteroides. Se necesitan series más grandes con estudios anatomopatológicos e inmunológicos para establecer la naturaleza de este fenómeno.

Debe recordarse que las calcificaciones cerebrales son comunes en múltiples condiciones infecciosas, metabólicas, vasculares, neoplásicas y congénitas, por lo que su presencia no es específica ni patognomónica de una patología particular. Las calcificaciones en cerebro pueden ser *fisiológicas*, por ejemplo las dependientes de la dura, aracnoides (falx cerebral, tentorio, ligamentos petroclinoideos e interclinoideos y placas durantes), también de glándula pineal, habénula, plexo coroideo y ocasionalmente en parénquima (ganglios basales, núcleo dentado y vasos sanguíneos).<sup>2</sup>

Para atribuirles una condición patológica debe hacerse una correlación con el cuadro clínico, otros hallazgos de imagen que orienten a una patología y estudios de laboratorio o anatomopatológicos. Las calcificaciones *patológicas* se relacionan a causas congénitas y del desarrollo (esclerosis tuberosa, enfermedad de Fahr, etc.), neurofibromatosis, otras enfermedades infecciosas (TORCH, tuberculosis, secuelas piógenas), enfermedades endocrinas-metabólicas (hiper o hipotiroidismo), tumores, lipomas y secuelas de eventos vasculares, traumas y radioterapia. La presencia de calcificaciones supratentoriales sólidas, densas, de 1 a 10mm de diámetro, en ausencia de otra patología es altamente sugestiva de NCC en países en los cuales esta parasitosis es endémica.<sup>2</sup> El diagnóstico puede ser apoyado por el cuadro neurológico y los estudios de laboratorio del líquido cefalorraquídeo. En el caso de la paciente presentada, la historia de ELISA positivo por cisticercosis y la ocurrencia de hidrocefalia apoyan el diagnóstico de NCC.

Como en el caso actual, se ha reportado que ocurre edema alrededor de calcificaciones, manifestándose clínicamente con crisis epilépticas, cefalea y déficit neurológico en pacientes que cumplen criterios para NCC o que tienen historia de haber recibido albendazol por quistes de cisticercos.<sup>4</sup> Los estudios seriados de tomografía y resonancia magnética han mostrado que dicho edema perilesional suele ser intenso, con resultados controversiales después del tratamiento con esteroides, pues se ha reportado tanto mejorías totales como resistencia a este tratamiento y también recurrencias.<sup>4-6</sup>

Aún no se ha dilucidado los mecanismos para este fenómeno pero se han propuesto dos hipótesis. De acuerdo a la primera, ocurre una reacción inflamatoria por parte del huésped en respuesta al estímulo por antígenos liberados por las calcificaciones. Esto resultaría en precipitación de crisis epilépticas y otros síntomas neurológicos. Según la segunda hipótesis, la actividad epiléptica originada en el área de la calcificación produce el edema perilesional debido a la liberación de aminoácidos excitatorios o por interrupción de la barrera hematoencefálica adyacente.<sup>4-6</sup> En ambos casos, los estudios de encefalografía e imagen pueden ser pronósticos de la recurrencia o actividad epiléptica, orientando así la decisión sobre la duración del tratamiento antiepiléptico y esteroideo. Existen estudios iniciales sobre el uso de inmunosupresores en el tratamiento de los casos refractarios o recurrentes.<sup>7</sup>

Las calcificaciones en NCC están clasificadas dentro del grupo “inactivo”, asumiendo que constituyen una cicatriz resultante de la eliminación del parásito.<sup>1,3</sup> Sin embargo, el fenómeno de cambios inflamatorios alrededor de las calcificaciones sugiere que la enfermedad se reactiva manifestando síntomas neurológicos. Varios autores han reportado que la severidad de las reacciones inflamatorias en NCC es mayor en mujeres, sin embargo, faltan series más grandes para concluir sobre esta afirmación.<sup>8,9</sup>

El caso presentado proporciona varias lecciones y apoya la hipótesis de que las calcificaciones con edema corresponden a otro estadio poco reconocido de la NCC. Es recomendable complementar el estudio del paciente con calcificaciones y edema perilesional con estudios encefalográficos e inmunológicos del líquido cefalorraquídeo (ELISA, western blot).<sup>3,6,10</sup> El seguimiento con tomografía o resonancia magnética cerebral es también mandatario.

Asimismo, es recomendable considerar la realización de tomografía cerebral de control en pacientes conocidos por epilepsia y calcificaciones cerebrales cuando ocurra descompensación de las crisis epilépticas y aparición de cefalea, hipertensión intracraneana u otros déficits neurológicos. La NCC es un problema endémico en Honduras y es una causa principal de epilepsia. El primer abordaje ante su alta prevalencia es la prevención.<sup>11</sup> Los conceptos de diagnóstico y manejo de esta parasitosis del sistema nervioso central deberían ser reevaluados a la luz de los nuevos estudios científicos.<sup>12</sup>

#### REFERENCIAS

1. Sotelo J, Guerrero V, Rubio F. Neurocysticercosis: a new classification based on active and inactive forms. *Arch Intern Med* 1985;145:442-45.
2. Osborn AG. *Handbook of Neuroradiology*. St. Louis: Mosby Year Book. 1991:156-162.
3. Sánchez AL, Ljungström I, Medina MT. Diagnosis of human neurocysticercosis in endemic countries: a clinical study in Honduras. *Parasitology International* 1999;48:81-89.
4. Nash T, Patronas N. Edema associated with calcified lesions in neurocysticercosis. *Neurology* 1999;53:777
5. Durón R, Medina MT, Bu J, Aguilar R, Delgado-Escueta AV. Brain calcifications with perilesional edema and epileptic seizures: a new stage of neurocysticercosis. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 9):182.
6. Nash T, Del Brutto OH, Butman J, Corona T, Delgado-Escueta AV, Durón RM, et al. Brain calcifications and epileptogenesis. *Neurology* 2004;62(11):1934-8.
7. Keiser PB, Nash TE. Prolonged perilesional edema after treatment of parenchymal neurocysticercosis: methotrexate as a corticosteroid-sparing agent. *Clin Infect Dis* 2003;36(10):e122-6.
8. Del Brutto OH, García E, Talamás O, Sotelo J.. Sex-related severity of inflammation in parenchymal brain cysticercosis. *Arch Intern Med* 1988;148:544-546.
9. Rangel R, Torres B, Del Brutto OH, Sotelo J. Cysticercotic encephalitis: a severe form in young females. *Am J Trop med Hyg* 1987;36(2):387-392.
10. Sánchez AL, Durón R, Osorio J, Martínez L, Ljungström I, Medina M. Evaluation of the enzyme linked immunoelectrotransfer blot (EITB) assay in epileptic patients from a rural community in Honduras. *Proceedings. IX International Congress of Parasitology ICOPA IX 1998:185-189.*
11. Medina, MT, Durón RM, Martínez, Osorio JR, Estrada AL, Zúñiga C, et al. Prevalence, incidence and causes of epilepsy in rural Honduras: the Salamá study. *Epilepsia* 2005;46(5):1-8.
12. García HH, Del Brutto OH, Nash TE, White AC, Tsang VC, Gilman RH. New concepts in the diagnosis and management of neurocysticercosis (*Taenia solium*). *Am J Trop Med Hyg* 2005;72(1):3-9.

# Síndrome de ectrodactilia-displasia ectodérmica-labio/paladar hendido

## Reporte de un caso

*Ectrodactyly -ectodermal dysplasia- clefting syndrome.*

*Report of one case*

Nancy Matute\*, Verónica Meléndez†

**RESUMEN:** Se presenta el caso de una mujer de 26 meses de edad, producto de primer parto, hija de padres sanos no consanguíneos, quien desde el nacimiento presentó displasia ectodérmica; ausencia de varios dedos (ectrodactilia) de forma simétrica en miembros superiores e inferiores; labio y paladar hendido; cabello escaso, fino y ralo; piel seca (xerosis); disminución de la sudoración (hipohidrosis) y erupción retardada de las piezas dentales. No había alteraciones en otros órganos, ni otros familiares afectados. Esta paciente ilustra un caso esporádico del Síndrome de ectrodactilia -displasia ectodérmica- labio/paladar hendido con los signos cardinales característicos del síndrome: 1. Ectrodactilia 2. Displasia ectodérmica y 3. Labio/paladar hendido.

**Palabras clave:** *Displasia ectodérmica. Ectrodactilia. Paladar Fisurado.*

**Abstract:** case a report of 26-month-old female patient, product of first delivery, daughter of healthy parents non consanguineous, who since newborn presented Ectodermal Dysplasia; absence of several fingers (ectrodactyly) of symmetrically in upper and lower limb;

cleft lip/palate; sparse, light colored and thin hair, dry skin (xerosis); scarce sweating (hypohidrosis) and delayed eruption of the teeth. No other alterations. No other relatives affected. The patient illustrates a sporadic case of Ectrodactyly -Ectodermal Dysplasia- Clefting Syndrome, with the cardinal signs characteristic of syndrome: 1. Ectrodactyly 2. Ectodermal Dysplasia and 3. Cleft lip/palate.

**Keywords:** *Ectodermal Dysplasia. Cleft Palate. Ectrodactyly.*

## INTRODUCCIÓN

En los últimos 10 años más de 170 diferentes condiciones clínicas patológicas han sido reconocidas y definidas como displasias ectodérmicas. Todas ellas se caracterizan por anomalías en el cabello, los dientes, las uñas y las glándulas salivales, muchas de ellas son asociadas con alteración de otros órganos y en algunos casos retraso mental. El síndrome de Ectrodactilia -displasia ectodérmica- labio/paladar hendido (EEC) forma parte de este complejo.<sup>1</sup>

El síndrome EEC es un trastorno autosómico dominante complejo, con penetrancia incompleta y expresión va-

\* Residente de segundo año del postgrado de Dermatología, Hospital Escuela, Tegucigalpa.

† Dermatóloga Pediatra, Departamento de Pediatría, Hospital Materno Infantil, Tegucigalpa.

Dirigir correspondencia a: nancy\_matu@yahoo.es

riable, con múltiples anomalías congénitas debido al compromiso de otras estructuras aparte de las derivadas del ectodermo. Fue descrito por Cockayne en 1936 y el acrónimo fue usado por primera vez por Rudiger et al en 1970 (Ref. 2). Las manifestaciones clínicas más comunes son ectrodactilia, displasia ectodérmica, labio/paladar hendido y anomalías en los conductos lagrimales (atresia, hipoplasia del conducto lagrimal) y aparato genitourinario. El componente ectodérmico incluye alteraciones en las uñas, los dientes y el pelo. Aun cuando tiene una herencia autosómica dominante los casos esporádicos también ocurren.

La importancia de publicar el presente caso radica en el hecho que hasta la fecha no existen casos publicados en nuestro país y que se trata de una enfermedad muy rara en la práctica médica dermatológica.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 26 meses de edad, producto de primer parto, hija de padres sanos, no consanguíneos, embarazo y parto sin complicaciones; quien al nacimiento presentó: 1. Ectrodactilia de manos y pies de forma simétrica 2. Paladar y labio hendido 3. Piel seca 4. Erupción retardada de los dientes 5. Disminución en el número de piezas dentales 6. Disminución de la sudoración 6. Cabello claro, fino, ralo y de crecimiento lento. Sin alteraciones genitourinarias, renales, ni retraso psicomotor. A la edad de nueve meses se le realizó corrección quirúrgica del labio hendido. Actualmente se encuentra en buen estado general, con buen desarrollo psicomotor (Figura No. 1) y acudiendo a controles periódicos en la consulta externa de Dermatología del Hospital Escuela.

### DISCUSIÓN

Las displasias ectodérmicas comprenden un grupo heterogéneo de anomalías de dos o más estructuras ectodérmicas. Freire y Maia desarrollaron una clasificación en base a la presencia de cuatro anomalías ectodérmicas mayores: 1. Formación anormal de pelo (tricodisplasia) 2. Formación anormal de los dientes (odontodisplasia) 3. Formación anormal de las uñas (onicodisplasia) y 4. Sudoración anormal (dishidrosis).<sup>1</sup>



Figura No. 1. Aspecto general de la paciente.

La mayoría de los pacientes con un síndrome EEC presentan mutaciones del gen *p63*, un gen supresor tumoral mapeado en la región cromosómica 3q27 (Ref. 3).

El síndrome EEC es un trastorno con expresión variable. A menudo se observan variaciones de la severidad intrafamiliares e interfamiliares. En una reciente revisión de todos los casos publicados, Roeslfema y Cobben encontraron 116 casos familiares y 114 casos esporádicos,<sup>2</sup> el caso que actualmente se presenta es un caso esporádico.

La paciente que se reporta presentó los tres signos cardinales y característicos del síndrome que son: ectrodactilia, displasia ectodérmica y labio/paladar hendido.<sup>4</sup> Sin anomalías del ducto nasolagrimal ni del aparato genitourinario que son otras de las manifestaciones más frecuentes, reportadas.

En estos pacientes por lo general el cabello es rubio grueso y seco y puede ser ralo y crecer con lentitud, como el caso de la paciente que se reporta. La piel puede estar seca

y presentar engrosamiento palmoplantar.<sup>5</sup> En ocasiones afecta el vello axilar y pubiano; la alteración en la forma de las uñas (distrofia ungular) por lo general se observa en 4/5 de los pacientes y se manifiesta con surcos transversales, depresión, crecimiento lento o ausencia de la uñas; el caso que se reporta mostró piel seca y no había alteraciones en las uñas, el vello axilar y pubiano no es valorable debido a la edad de la paciente.

La odontodisplasia se manifiesta por la ausencia congénita de los dientes (anodontia), ausencia de varias piezas dentales (hipodontia), dientes pequeños (microdontia), hipoplasia del esmalte, y pérdida prematura de las piezas dentarias secundarias.<sup>6</sup> El caso que se reporta tenía ausencia de incisivos superiores (Figura No. 2). La hipohidrosis no es un hallazgo frecuentemente reportado en estos pacientes, la paciente que se reporta si lo presentó.

El rasgo distintivo del síndrome EEC es la ectrodactilia, es decir, el defecto del desarrollo de los ejes medios de las manos y los pies. Los pies se ven afectados con mayor frecuencia que las manos y el compromiso puede ser asimétrico. El paladar hendido, con labio hendido o sin él, se observa en un 70–100% de los casos. La sordera de conducción secundaria es un hallazgo frecuente.<sup>2,5</sup> La paciente que se reporta, en ambas manos presentó ausencia de dedos índice, medio y anular “pinza de cangrejo” (Figura No. 3); en ambos pies presentó ausencia de segundo, tercer y cuarto dedos (Figura No. 4).



Figura No. 2. Displasia ectodérmica: Obsérvese la ausencia de los incisivos superiores, cabello raro y fino. La flecha señala la cicatriz quirúrgica de la corrección del labio hendido.



Figura No. 3. Ectrodactilia. Obsérvese en ambas manos la ausencia de los dedos índices, medio y anular.



Figura No. 4. Ectrodactilia. Obsérvese en el pie la ausencia del segundo, tercer y cuarto dedos y la disposición en pinza del primer y quinto dedo.

Un tercio o más de los pacientes con el síndrome EEC presentan alteraciones genitourinarias, entre ellas hidronefrosis y malformaciones estructurales renales y genitales. En una serie de 5 casos familiares se reportó malformaciones genitales en 1 de 5 casos.<sup>5,7</sup> Otras alteraciones reportadas son las del ducto lagrimal, caracterizadas por aplasia de la glándula de Meibonio o atresia del ducto y que predisponen a infecciones oculares recurrentes. Así como retraso mental que es un hallazgo infrecuente y disfunción hipotalámica pituitaria.<sup>8</sup> Dichas alteraciones no se han presentado hasta la fecha en el caso que se reporta.

El diagnóstico prenatal mediante la detección de malformaciones en las extremidades es poco confiable, los estudios moleculares son valiosos pero en la actualidad no se dispone de un test prenatal. Muchos de los desórdenes

han sido mapeados en 3q27, además se han observado deleciones y translocaciones en la región cromosómica 7q11-q21, y las mutaciones patogénicas han sido recientemente identificadas en el gen p63.<sup>9,10)</sup>

El manejo de estos pacientes requiere un abordaje multidisciplinario. La corrección quirúrgica de las alteraciones que causan deterioro de la funcionalidad es mandatorio. Se deben realizar evaluaciones odontológicas y oftalmológicas de forma periódica, así como ecografía renal cuando hay sospecha de alteraciones en tracto genitourinario.<sup>6</sup>

En conclusión el diagnóstico del síndrome EEC se base en los hallazgos clínicos hasta que no se disponga de un test genético específico. Es de suma importancia realizar la evaluación de todos los miembros de la familia incluso aquellos con cambios leves.

En cuanto a la evolución de la paciente reportada, a la edad de nueve meses se realizó corrección quirúrgica de labio hendido, aun pendiente la corrección del paladar, no se han detectado otras alteraciones.

## REFERENCIAS

1. Lamartine J. Towards a new classification of ectodermal dysplasias. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28 (4): 351 – 355.
2. Bigata X, Vielsa I, Antigas M, Azón A, Ribera M, Ferrándiz C. The ectrodactyly – ectodermal dysplasia – clefting syndrome (EEC): Report of five cases. *Pediatr Dermatol* 2003; 20 (2): 113 – 118.
3. Fernández B, Ruas E, Machado A, Figueiredo A. The ectrodactyly – ectodermal dysplasia – clefting syndrome (EEC): Report of one case with perioral papillomatosis. *Pediatr Dermatol* 2002; 19 (2): 330 – 332.
4. Priole M, Sirono M, Lerone M, RaVassolo R. Ectodermal displasia: not only “skin” deep. *Clin Genet* 2000; 58: 415 – 430.
5. Sybert VP. Displasias ectodérmicas. En: Freedberg I.M., Eisen A. Z, Wolff K, Austen K. F, Goldsmith L. A, Katz S. I, Fitzpatrick T. B. *Dermatología en medicina general*. Tomo 1, sexta edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2005. P 586 – 594.
6. Hobkir JA, Nohl F, Bergendal B, Storaug k, and Ritcher MK. The management ectodermal dysplasia and severe hypodontia: international conference statements. *J Oral Rehabil*: 2006; 33: 634 – 637.
7. Chung – Chang S, Te – Yao H, Fu - Yen H, Hung - Yao C, ShiuH- Young C. The ectrodactyly – ectodermal dysplasia – clefting syndrome with hematocolpometra presenting as retention acute urinary. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 894 – 895.
8. Francis JS. Ectodermal Dysplasias. En: Champion R. H, Burton T. L, Burns D. A, Breathach S. M. *Textbook of pediatric Dermatology*. Vol. 1. Blackwell Science Inc; 1998. Pag 345 – 360
9. South A.P ,Ashton G.H, Willoughby C, Ellis IH, Bleck O, Hamada T, et al. *Br J Dermatol* 2002; 146: 216 – 220.
10. Francis J. S. Ectodermal Dysplasias. En Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*. Vol. 2. Blackwell Science Inc 2000. Pag. 634 – 647.

# Tuberculosis infantil: un enfoque actual

*Omar Mejía Reyes\**

## RESUMEN

La tuberculosis es un problema de tal magnitud que la Organización Mundial de la Salud la ha declarado una emergencia global. El porcentaje exacto de niños con tuberculosis se estima que es de 3 a 13% de todos los casos. La patogénesis y el cuadro clínico de la tuberculosis infantil presentan características particulares debido a la inmadurez del sistema inmune y a la escasez de manifestaciones clínicas en el niño aún con tuberculosis activa. El diagnóstico es difícil y se basa en una combinación de criterios: 1-. Contacto con un adulto con tuberculosis. 2-. Cuadro clínico sugestivo (anorexia, falla en el medro, fiebre persistente, apatía, etc). 3-. Prueba de tuberculina positiva. 4-. Anormalidades en la radiografía de tórax (adenopatías hiliares, patrón miliar, cavernas, etc). 5-. Baciloscopía o cultivo positiva. 6-. Granuloma específico en resultado de anatomía patológica. El tratamiento se basa en una combinación de Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol (o Estreptomina) por dos meses, seguido de Isoniacida y Rifampicina por cuatro meses. La cuarta droga puede ser omitida si la drogoresistencia es poco probable o la enfermedad es mínima. La tuberculosis multidrogoresistente puede requerir de cuatro a siete drogas con una duración más prolongada y debe ser manejada por un experto en tuberculosis. La adherencia al tratamiento es esencial para el éxito de la terapia. La prevención se basa en el tratamiento de la enfermedad ac-

tiva, tratamiento de la infección tuberculosa latente y la vacunación con BCG.

## Epidemiología e historia natural:

La tuberculosis (TB) es endémica en muchos países especialmente en los del tercer mundo y mata 2 millones de personas cada año. La organización mundial de la salud estima que entre el año 2000 y 2020, aproximadamente estarán infectadas un billón de personas; 200 millones enfermarán y 35 millones morirán por tuberculosis <sup>(1)</sup>. El resurgimiento de la tuberculosis en muchas partes del mundo ha hecho que las autoridades reevalúen y redoblen esfuerzos para una estrategia efectiva encaminada a eliminar esta enfermedad. En 1993 la OMS declaró a la Tuberculosis como una emergencia global.

El porcentaje exacto de niños con tuberculosis es desconocida; se estima que es de 3-13% de todos los casos. Muchos niños que entran en contacto con un adulto con TB pueden presentar infección tuberculosa latente o desarrollar enfermedad tuberculosa primaria y permanecer asintomáticos por muchos años; sin embargo, 10% de estos pacientes pueden desarrollar enfermedad tuberculosa activa. Por lo tanto, la tuberculosis en los niños da una indicación de una reciente diseminación en la población. En Honduras el Programa Nacional contra la Tuberculosis reportó 3139 casos, para una tasa de 42.6/100,000 habitantes en el año 2006.

La escala de tiempo aproximada para el desarrollo de varias formas de tuberculosis se da en el cuadro No. 1.

\* Neumólogo – Pediatra. IHSS.

Dirigir correspondencia a: Correo electrónico: omarmejar@yahoo.es

Cuadro No. 1. Intervalo de tiempo entre el contagio y el desarrollo de varias formas de tuberculosis<sup>7</sup>

Forma de TB	Tiempo entre la Infección y el inicio del fenómeno
Conversión Inmune	4-8 Semanas
Complejo Primario	1-3 Meses
Complicaciones Locales Pulmonares	3-9 Meses
Efusiones pleurales (usualmente adolescentes)	3-12 meses
Miliar/meningea	3 meses en adelante
Ósea	10-36 meses
Piel	5 años en adelante
Renal	10 años en adelante

Los niños tienen mayor riesgo que los adultos, para progresar de infección a enfermedad y de desarrollar tuberculosis miliar o meningea. Esto se debe a la inmadurez cualitativa y cuantitativa del sistema inmune del niño en quien hay una reducción tanto en la quimiotaxis como en la activación y presentación del antígeno por macrófagos, así como una reducida maduración específica de las células T, siendo este último principalmente en lactantes. Este mayor riesgo es el fundamento para dar quimioprofilaxis a la infección latente en niños y no a los adultos.

En general, la enfermedad post-primaria con cavernas pulmonares es rara en niños y cuando se presenta es generalmente en adolescentes. La tuberculosis infantil es usualmente primaria y paucibacilar, y su transmisión, aun a contactos cercanos, es poco probable entre los niños.<sup>2,3</sup>

### Patogénesis

La tuberculosis humana es causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis*, (*M tuberculosis*, *M bovis* *M microtti* *M africanun*). Debido a que *M. bovis* causa enfermedad en gatos, humanos y otros mamíferos y *M. tuberculosis* causa enfermedad sólo en humanos, se cree que *M. tuberculosis* es una forma mutante de *M. bovis* y que el gato fue la fuente inicial de tuberculosis en humanos. La mayoría de los casos de tuberculosis humana en los países desarrollados resultan de la infección de *M. Tuberculosis*. La infección con *M. Bovis* se ha eliminado en la mayoría de estos países debido a la pasteurización de la leche y

al sacrificio de animales infectados; sin embargo, en los países subdesarrollados que no se adhieren a estas prácticas, la enfermedad por *M bovis* permanece prevalente. La TB también puede ser transmitida a través de membranas mucosas o piel lesionada contaminada con *M Tuberculosis*, inoculación con jeringa, transplacentaria o por inhalación de líquido amniótico infectado.<sup>4,5</sup>

La TB pulmonar ocurre cuando microgotas conteniendo uno a tres bacilos son llevados hacia el árbol bronquial y se implantan en un bronquiolo respiratorio o en un alveolo, generalmente del lóbulo inferior derecho.<sup>6-7</sup> Si el bacilo tuberculoso inhalado establece o no una infección en el pulmón depende de la virulencia del bacilo y de la actividad bactericida de los macrófagos alveolares que lo fagocitan. Si el bacilo es capaz de sobrevivir a las defensas iniciales, puede multiplicarse dentro del macrófago alveolar. El bacilo tuberculoso crece lentamente dividiéndose aproximadamente cada 25-32 horas dentro del macrófago. El *M tuberculosis* no tiene exotoxinas ni endotoxinas conocidas, por lo cual no hay una respuesta inmediata del huésped a la infección.

El microorganismo crece de 2 a 12 semanas hasta alcanzar el número de  $10^3$  a  $10^4$ , lo cual es suficiente para poder producir una respuesta inmune celular que puede ser detectada por una reacción a la prueba cutánea de tuberculina.<sup>4,6</sup> Si el bacilo ingerido por los macrófagos alveolares, no es eliminado por estos, ocurre una multiplicación intracelular activa y destrucción de los mismos; luego monocitos y macrófagos del torrente sanguíneo son atraídos por quimiotaxis a todos los sitios donde los bacilos son liberados y ellos los ingieren sin poder matarlos.<sup>4, 8/10</sup> Los macrófagos y los bacilos forman un tubérculo el cual contiene macrófagos vivos, macrófagos muertos (células epitelioides), macrófagos fusionados (células gigantes o de Langerhans) y linfocitos T. El tubérculo se vuelve un granuloma con necrosis central y fibrosis. Eventualmente puede ocurrir calcificación.<sup>4,11</sup> Los granulomas tuberculosos pueden contener también inclusiones compuestas de cuerpos asteroides, los cuales tienen fragmentos esqueléticos y son encontrados en células gigantes, cuerpos de Schaumann, los cuales son laminados, contienen hierro y calcio y están localizados en el tejido fibrótico, en células gigantes y epitelioides.<sup>4,12</sup> Antes del desarrollo de inmunidad celular el bacilo tuberculoso se disemina por vía linfática a los nódulos linfáticos hiliares vecinos y desde allí por el torrente sanguíneo a sitios más distantes. El sitio



alveolar inicial de infección, los nódulos linfáticos hiliares infectados y la linfangitis forman el complejo primario.<sup>13</sup> El bacilo TB de los nódulos linfáticos hiliares infectados puede diseminarse por vía linfática y por el torrente sanguíneo a otros órganos, usualmente con altas tensiones de oxígeno tales como ápices de los pulmones, riñones y sitios de crecimiento vascular de los huesos largos. El bacilo puede causar enfermedad en estos órganos rápidamente después de la infección o permanecer dormido en los tejidos y causar tuberculosis décadas más tarde.

El tubérculo puede también resolver y desaparecer, calcificarse y formar un complejo de Gohn o volverse necrótico con material caseoso producido por macrófagos. El material caseoso permite a los bacilos TB replicarse extracelularmente. El bacilo entonces puede diseminarse por extensión directa para formar lesiones pulmonares secundarias tales como neumonía, enfermedad endobronquial o pleuritis o puede diseminarse por vía hematogena y causar lesión en otros órganos o enfermedad miliar en el pulmón. La expulsión de material caseoso licuefacto de la vía aérea resulta en la formación de una cavidad, la cual es rodeada de un tejido de granulación. La presencia de licuefacción caseosa y una elevada tensión de oxígeno en la cavidad promueven la replicación del bacilo resultando en más de  $10^7$  a  $10^9$  bacilos. En contraste a la rápida multiplicación del bacilo en estas cavidades extracelulares, éste puede permanecer quiescente sin replicación por años en lesiones intracelulares. En lesiones sólidas caseosas sin licuefacción con bajas tensiones de oxígeno, pH ácido y ácido grasos, el bacilo no puede replicarse bien o se inhibe la replicación, como sucede en aquellas lesiones vistas en la enfermedad de Pott que solamente alrededor de  $10^2$  a  $10^3$  bacilos. El bacilo TB se multiplica aún más lentamente en tejido calcificado y fibrótico. En general, excepto por la tuberculosis renal, la TB. extrapulmonar es caracterizada por un bajo número de bacilos.

Las lesiones de tuberculosis pulmonar pueden variar dentro de la misma región del pulmón, esto es que pueden coexistir resolución, calcificación, licuefacción y fibrosis. La lesión pulmonar primaria puede resultar en neumonía que afecta principalmente el lóbulo inferior derecho, pero puede involucrar cualquier parte del pulmón.

Las adenopatías mediastinales, perihiliares o paratraqueales, pueden producir obstrucción de la vía aérea lo cual pueden causar atelectasias o atrapamiento aéreo con reten-

ción de secreciones distales y perpetuar el proceso neumónico. Cuando la neumonía persiste, pueden presentarse bronquiectasias. Una fístula traqueoesofágica puede ocurrir si la enfermedad se disemina a una pared esofágica vecina.<sup>14,15</sup> Los tuberculomas ocurren en TB pulmonar crónica, son áreas de necrosis caseosa parenquimatosa con linfocitos, células epiteloides, células plasmáticas y células de Langerhans rodeadas por tejido fibrótico.

La tuberculosis pleural ocurre cuando el bacilo entra en el espacio pleural del parénquima pulmonar o de una lesión pulmonar infectada o de una lesión espinal vecina y produce tubérculos en la pleura visceral o parietal. El derrame pleural también puede ser secundario a fenómenos de hipersensibilidad. Si se presenta una lesión tuberculosa caseosa asociada con una ruptura de la vía aérea en el espacio pleural, se presenta una fístula broncopleural y puede ocurrir empiema. Además, puede presentarse neumotórax con o sin hemotórax. La tuberculosis miliar se caracteriza por micronódulos blanco-amarillentos de 1 a 3mm de diámetro difusos en ambos pulmones y resulta de diseminación de bacilos TB de los nódulos linfáticos hiliares a través del conducto torácico y la circulación venosa al parénquima pulmonar donde ocluyen capilares pulmonares y causan necrosis de las paredes de los vasos. Éstas son lesiones granulomatosas compuestas por linfocitos, leucocitos polimorfonucleares, células epiteloides y de Langerhans con calcificación central y pocos bacilos.<sup>14</sup>

### Inmunología

La inmunidad mediada por células y la hipersensibilidad retardada son las respuestas inmunológicas que protegen al cuerpo de la tuberculosis;<sup>4,7</sup> Si estos procesos son débiles o fallan, la enfermedad tuberculosa puede desarrollarse en un individuo expuesto al bacilo TB. La inmunidad mediada por células causa proliferación de linfocitos T CD<sub>4</sub>, los cuales sintetizan citoquinas localmente en respuesta a antígenos liberados por el *M tuberculosis*. Estas citoquinas son producidas por dos subtipos de linfocitos TCD<sub>4</sub>: Th<sub>1</sub> los cuales son las células primarias que activan macrófagos para la respuesta inmune mediada por células y Th<sub>2</sub> los cuales aumentan la síntesis de anticuerpos por los linfocitos B. Dos citoquinas, el factor de necrosis alfa (TNF $\alpha$ ) y el interferón gamma (INFN $\gamma$ ) atraen monocitos sanguíneos hacia el sitio de lesión tuberculosa y los activa. Los monocitos activados, macrófagos y los linfocitos CD<sub>4</sub> producen enzimas lisosomales, radicales de oxígeno e interleuquina-2 los cuales ayudan a matar el bacilo TB.

La hipersensibilidad retardada es parte de la respuesta inmune mediada por células. Incluye linfocitos T CD<sub>4</sub> y CD<sub>8</sub> citotóxicos y células asesinas, los cuales destruyen a los macrófagos locales y el tejido que lo rodea y causa necrosis caseificada. La inmunidad mediada por células es un proceso benéfico que inhibe la replicación bacilar activando macrófagos que se vuelven bactericidas. La hipersensibilidad retardada inhibe la replicación bacilar destruyendo macrófagos no activados que contienen bacilos TB y previene la replicación intracelular del bacilo.<sup>4,15-18</sup>

En presencia de bajo número de bacilos la inmunidad mediada por células activa macrófagos y destruye al bacilo mientras que en presencia de gran cantidad de bacilos, predomina la hipersensibilidad retardada y causa la necrosis del tejido. El neonato y el lactante menor son más propensos a desarrollar tuberculosis diseminada que los niños mayores y adolescentes como resultado de una inmadurez del sistema humoral, celular y las defensas inmune locales del pulmón.<sup>4,19</sup>

### Manifestaciones clínicas

Aproximadamente 10% de los individuos con infección tuberculosa eventualmente desarrollan enfermedad tuberculosa. El riesgo de desarrollar enfermedad después de la infección es de 5% por año durante los primeros 2 años y disminuye subsecuentemente; aunque la posibilidad de desarrollar TB permanece durante toda la vida si el niño con primoinfección no recibe quimioprofilaxis adecuada. Las manifestaciones clínicas de tuberculosis dependen de la cantidad del bacilo TB presente, la virulencia del organismo, la edad, inmunocompetencia y la susceptibilidad del huésped.<sup>4</sup> Aunque los niños con TB pueden ser inicialmente asintomáticos, existe un cuadro clínico muy sugestivo de TB con una evolución subaguda o crónica caracterizado por: **1)** Disminución del apetito, **2)** falla para ganar peso (niño que no medra) o pérdida de peso por más de cuatro semanas. **3)** febrícula o fiebre por más de 1 semana sin otra explicación. **4)** apatía, desinterés en el juego. **5)** tos inicialmente paroxística y luego productiva.<sup>13,14,20,21</sup>

Otros síntomas y signos menos sugestivos son dolor abdominal, diarrea crónica, dolores articulares y óseos, adenopatías, nódulos linfáticos abscedados, cefalea e irritabilidad.<sup>14</sup> Estos síntomas y signos pueden indicar la presencia de enfermedad TB pero también pueden enmascarar otras enfermedades pediátricas.<sup>4,14</sup>

En los recién nacidos los síntomas son más inespecíficos, pueden iniciar desde el nacimiento o presentarse hasta las 8 semanas de vida y estos son: dificultad respiratoria, fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, irritabilidad, pobre succión, letargia, linfadenopatías, pápulas, ictericia y signos del sistema nervioso central.<sup>22</sup>

Las adenopatías peribronquiales tuberculosas pueden complicarse con pericarditis, fístula broncoesofágica, parálisis del nervio laríngeo recurrente izquierdo, parálisis del nervio frénico, ruptura aórtica, compresión de la vena subclavia. La efusión pleural tuberculosa resulta de la ruptura de una lesión subpleural, diseminación de material caseoso de un nódulo linfático o hipersensibilidad retardada a la proteína tuberculínica. Se caracteriza por presencia de fiebre de inicio agudo con una duración de 14 a 21 días, dolor pleurítico localizado, disnea, matidez y disminución de los ruidos respiratorios. El líquido es usualmente unilateral pero puede ocurrir en ambos espacios pleurales con complejo primario bilateral. Aún sin tratamiento el líquido usualmente reabsorbe sin secuelas, pero puede producirse empiema, pleuritis caseosa, fístula broncopleural, neumotórax o hemotórax y como resultado de adhesiones pleurales puede ocurrir escoliosis.<sup>4</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la TB en niños es difícil porque los niños son paucibacilares y el aislamiento del bacilo sólo se logra en 6% de los niños con PPD positiva.<sup>23</sup> El diagnóstico clínico basado en síntomas y signos tiene poca sensibilidad y especificidad ya que la TB puede ser asintomática en casi 50% de los niños.<sup>2</sup> Por lo anterior, el diagnóstico de TB infantil es indirecto y se basa en una combinación de criterios.<sup>2,20</sup> En 1969, Stegen, Kaplan y Jones establecieron varios criterios diagnósticos de la TB infantil y diez años después Toledo García y colaboradores, revisaron y modificaron estos criterios llegando a la conclusión que en casos dudosos pueden servir de pauta para establecer el diagnóstico.<sup>20,24</sup> Estos criterios son los siguientes:

1) Aislamiento del bacilo = 7 puntos; 2) Granuloma específico = 4 puntos; 3) PPD mayor de 10mm = 3 puntos; 4) Antecedente epidemiológico de tuberculosis = 2 puntos; 5) Radiografía sugestiva = 2 puntos; 6) Cuadro clínico sugestivo = 2 puntos. La clasificación se realizaba de la siguiente manera: a) Hasta 2 puntos no es tuberculosis; b) De 3 a 4 puntos, el diagnóstico es posible, c) De

5 a 6 puntos, el diagnóstico es factible y amerita prueba terapéutica; d) De 7 puntos en adelante, el diagnóstico es de certeza.<sup>20</sup>

Recientemente la O.M.S. recomendó una guía para mejorar el diagnóstico de la TB infantil en países pobres, basada en una cuidadosa y sistemática recolección de información diagnóstica. Esta guía es la siguiente:

### CRITERIOS SUGERIDOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS INFANTIL (OMS)<sup>1</sup>

#### Sospechoso/ probable:

Al menos tres de los siguientes:

- 1) Historia de contacto con un adulto con tuberculosis
- 2) Síntomas y signos de TB tales como fiebre persistente, tos, pérdida de peso, falla en el medro, anorexia, dificultad respiratoria, linfadenopatías, etc.
- 3) PPD de 10mm o más de induración
- 4) Anormalidades en la radiografía de tórax tales como adenopatías hiliares, infiltrados o cavernas.

#### Confirmados:

- 1) Baciloscopía o cultivo positivo de aspirado gástrico u otro fluido corporal o
- 2) Hallazgos histológicos.<sup>2</sup>

La prueba de Mantoux o de tuberculina, usando 5 unidades de tuberculina o proteína pura derivada (PPD) o una unidad de su equivalente PPDRT-23, es el método estándar para detectar infección por *M tuberculosis*. La reacción debe ser medida cuantitativamente en milímetros de induración después de 48 a 72 horas. Una prueba de tuberculina negativa no descarta enfermedad tuberculosa en un niño. Aproximadamente 10% de niños con cultivos positivos por TB no reaccionan a la PPD inicialmente.

Varios factores están asociados a falsos positivos o falsos negativos. Falsos positivos a la prueba de tuberculina pueden ser atribuidos a infección asintomática por *Mycobacterium* no tuberculoso o vacunación previa con BCG. Sin embargo, la asociación de BCG previa con prueba de tuberculina positiva es más débil de lo que realmente se reconoce. Múltiples estudios han documentado que la mayoría de los niños (80% - 90%) que recibieron BCG tienen una prueba de tuberculina no reactiva a los 5 años de edad.<sup>2, 25</sup> Más aún en los niños mayores (80% - 90%) que recibieron BCG, la reacción a la tuberculina se pierde

a los 10 o 15 años.<sup>26, 27</sup> Si el paciente tiene BCG y prueba de tuberculina positiva y está en alto riesgo de adquirir la enfermedad especialmente si tiene contacto reciente con un adulto bacilífero; se recomienda que la reacción se interprete independientemente de su estado vacunal previo. El valor predictivo positivo de la prueba de tuberculina puede mejorarse variando el tamaño de la induración, considerando positivo de acuerdo a los factores de riesgo para desarrollar la infección. Así en pacientes con categoría de riesgo alto como: contacto cercano con adulto bacilífero, evidencia clínica, Rx de tórax sugestiva de TB, terapia inmunosupresora, VIH y otras condiciones de inmunosupresión, una duración mayor o igual a 5 mm, se considerara positiva.<sup>28, 29</sup>

A continuación se da una lista de causas de falsos positivos y falsos negativos a la prueba de tuberculina: Falsos positivos: Error en la técnica (aplicación y lectura); tuberculosis previamente tratada; infección por otras micobacterias y vacunación con BCG. Falsos negativos: Error en la técnica (aplicación y lectura); infección recientemente adquirida (menos de ocho semanas); inmunosupresión (VIH, esteroides, agentes citotóxicos, leucemia, linfoma); desnutrición; infección (varicela, sarampión y vacunas vivas).<sup>16</sup>

Los hallazgos radiográficos en niños con tuberculosis incluyen: aumento de los nódulos linfáticos hiliares, mediastinales o subcarinales; consolidación, atelectasia, derrame pleural. Las cavernas son más comunes en los niños mayores o adolescentes. Todas estas imágenes pueden sugerir tuberculosis, pero el patrón de la tuberculosis miliar, es el más sugestivo. (Figura No. 1) La imagen radiológica más típica es la linfadenopatía hilar o paratraqueal. (Figura No. 2) Esta puede ocurrir con atelectasia, consolidación, sobredistensión localizada o con bronconeumonía. En algunos casos, la interpretación de la radiografía de tórax puede ser difícil y una tomografía computarizada (TAC) con contraste puede ser útil para decidir si los nódulos linfáticos aumentados están presentes y puede demostrar adenopatías mediastinales aún si la Rx de tórax es normal. Sin embargo, la TAC de tórax no se recomienda en forma rutinaria.<sup>2, 3, 30</sup>

Contrario a los adultos, los niños pequeños no expectoran y por lo tanto la confirmación microbiológica usualmente no es posible. Sin embargo, en escolares y adolescentes que ya expectoran deben realizarse al menos 3 baciloscopías en esputo. En lactantes y niños pequeños las posi-

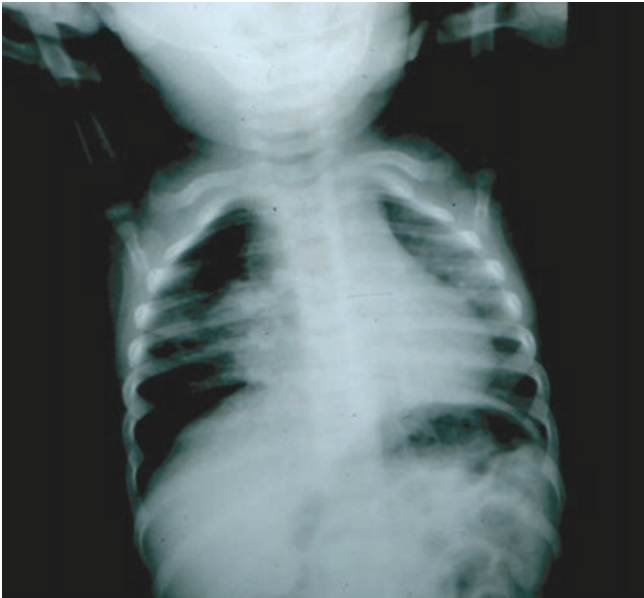


Figura No. 1. Tuberculosis pulmonar primaria: prominente adenopatía mediastínica en el hilio derecho.



Figura No. 2. Tuberculosis Miliar: múltiples micronódulos miliares esparcidos en ambos campos pulmonares.

bilidades de aislar el bacilo es mayor en lavado gástrico que en muestras de broncoscopia (6% de positividad en pacientes con PPD positiva y hasta 50% en pacientes con cuadro clínico y radiológico sugestivo). La posibilidad de detectar el bacilo aumenta si el aspirado gástrico se realiza con agua destilada en lugar de solución salina, se neutraliza con carbonato de sodio y se procesa inmediatamente o se conserva en refrigeración.<sup>6,23</sup>

La baciloscopía es un método directo de examen microscópico de cualquiera de las muestras biológicas extendidas sobre una lámina de vidrio y teñidas por el método

de Ziehl-Neelsen o por auramina-rhodamina. Con ambos métodos se detectan microorganismos (habitualmente calificados como bacilo ácido-alcohol resistente o BAAR). Con el método de Ziehl-Neelsen, los bacilos se tiñen de rojo y contrastan con un fondo azul, verde o ámbar. Los medios de cultivo para *M. tuberculosis* incluyen el Lowestein-Jensen que es un medio sólido constituido de huevo, papa y glicerol entre otros nutrientes. En este medio, el bacilo requiere 6 a 8 semanas para el crecimiento. Si la muestra biológica tiene un número suficiente de bacilos viables, el crecimiento se puede detectar en otro medio de cultivo denominado BACTEC que usa medio líquido 7H12 de Middelbrog. BACTEC es un método radiométrico que contiene ácido palmítico, Carbono 14 y cuando es metabolizado se produce  $\text{CO}_2$  radioactivo, el cual se cuantifica indicando así el nivel de crecimiento y si es el caso se confirma la presencia de *M. tuberculosis*. Con este método el bacilo se puede detectar en 1 a 3 semanas y puede utilizarse para cultivar sangre, secreciones respiratorias y orina. Otro medio de cultivo más reciente que el BACTEC es el ESP Cultive System II Myco, también es un medio de cultivo líquido que mide la producción de  $\text{CO}_2$  y el consumo de oxígeno; permite la detección del crecimiento en 1-2 semanas.<sup>31</sup>

Hay estudios adicionales disponibles como la reacción en cadena de polimerasa (PCR) los cuales son útiles para dar un diagnóstico rápido de TB. La PCR consiste en la ampliación enzimática del ADN o del ARN del *M. tuberculosis*; permite sintetizar por vía enzimática millones de copias de un fragmento específico de ADN o ARN para posteriormente por medio de técnica de hibridación o sondas genéticas identificar la especie y puede dar el diagnóstico en 48 horas. La PCR puede realizarse en esputo, jugo gástrico, lavado bronquioalveolar, líquido pleural, material de biopsia u orina lo cual sugiere la utilidad de la técnica debido a la rápida disponibilidad de resultado.<sup>32</sup>

La sensibilidad de PCR en jugo gástrico en niños con baciloscopías y cultivos negativos y con evidencia clínica y radiológica de TB es sólo del 25 %. La posibilidad de obtener una PCR positiva aumenta con la presencia de síntomas sugestivos, radiología sugestiva, PPD positiva, contacto reciente con TB activa, y tomando múltiples muestras en diferentes días. Sin embargo, la especificidad del estudio puede ser tan alta como 100%.

La medición de los niveles de Adenosin deaminasa (ADA) y su isoenzima las cuales son sintetizados por linfocitos T

y monocitos están elevados en tuberculosis pleural, pericárdica, peritoneal y del LCR.<sup>4,31</sup> Otra prueba con menos utilidad en pediatría es el test de ELISA para TB el cual se ha desarrollado para detectar IgG sérica contra el *M tuberculosis*. Su sensibilidad en varios estudios varía de 16% a 57% y una especificidad de 80% a 97%.<sup>27</sup> Estas pruebas de diagnóstico rápido son muy costosas y no se recomiendan en forma rutinaria.<sup>2</sup>

En algunas ocasiones la tuberculosis se diagnostica por la existencia de granulomas tuberculosos en especímenes obtenidos mediante diversas técnicas de biopsia de órganos (bronquial, pulmonar, ganglionar, de médula ósea, etc). El diagnóstico se basa en la presencia de granulomas caseificantes específicos.<sup>3</sup>

### Diagnóstico de tuberculosis en niños según categorías (UICTER)<sup>33,34</sup>

- 1) Niños aparentemente sanos, no vacunados con BCG
  - a. Contacto, tuberculino negativo. ( Un test de tuberculina negativo no elimina la posibilidad de una infección tuberculosa.)
  - b. Contacto, tuberculino-positivo. (Un contacto estrecho con un adulto bacilífero conduce a una conversión tuberculínica en más de un 50% de los niños.)
  - c. Tuberculino positivo, sin contactos conocidos.
- 2) Niños aparentemente sanos, vacunados con BCG con contactos.
- 3) Niños con anormalidades clínicas y/o radiológicas.
  - a. Tuberculosis primaria. Existe una alteración radiológica definitiva, consistente en un complejo primario (infiltrado pulmonar más un aumento de tamaño de los linfonodos mediastinales o hiliares) o un aumento de los linfonodos mediastinales o hiliares únicamente.
  - b. Derrame pleural tuberculoso
  - c. Tuberculosis pulmonar post-primaria, incluyendo linfadenitis. Se observa más frecuentemente dentro de los 2 años después de la infección; la TB post-primaria es menos frecuente en los niños menores de 10 años de edad, pero su frecuencia aumenta durante la pubertad.
  - d. Tuberculosis extrapulmonar: nódulos linfáticos, cerebro y meninges, ósea (hueso y articulaciones), gastrointestinal (hígado, vesícula y páncreas), geni-

tourinaria, piel, ojos, oídos y mastoides, corazón, membranas serosas (peritoneo, pericardio), glándulas endocrinas, tracto respiratorio superior (amígdalas, laringe, glándulas salivares).

## TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es erradicar la infección y la enfermedad con el uso de múltiples drogas que son seguras y efectivas. Las drogas deben tener mínimas reacciones adversas y el pediatra debe ser capaz de monitorizar la respuesta al tratamiento de cerca. La promoción y monitorización de la adherencia al tratamiento son esenciales para el éxito de la terapia. Aunque muchos regímenes han sido exitosos para el tratamiento de la TB, los tratamientos intensivos cortos son esenciales en la prevención del surgimiento de resistencia y en la curación del paciente.<sup>2</sup>

### Bases bacteriológicas para el tratamiento de la tuberculosis

Uno de los objetivos del tratamiento antituberculoso es prevenir la aparición de resistencias y para esto se debe enfatizar que todos los bacilos que forman una colonia, a pesar de proceder de una sola célula, no tienen un comportamiento homogéneo frente a todas las formas bacilares, y así a partir de un determinado número de bacilos surgen mutantes naturales espontáneos que se comportan como resistentes a alguno de los fármacos. Esta mutación es un azar accidental que está en función del tipo de fármaco administrado y de la concentración de este, existiendo para cada fármaco mayor número de mutantes cuando se utiliza en concentraciones bajas de la sustancia que cuando estas son elevadas. En un cultivo del bacilo tuberculoso salvaje, aparece por mutación espontánea un microorganismo resistente a la Isoniacida (INH) por cada  $10^5$ - $10^6$  bacilos; un mutante resistente a rifampicina (RIF) por cada  $10^7$ - $10^8$  bacilos; siendo esta frecuencia 1 por  $10^6$  para Etambutol (EMB) y 1 por  $10^5$ - $10^6$  para estreptomina (SM); 1 por  $10^2$ - $10^4$  para pirazinamida (PZ). Esta mutación de los bacilos es independiente para cada uno de los medicamentos por lo que la posibilidad de que se presenten imitaciones asociados es igual al producto de sus tasas respectivas de mutación. Si se inicia tratamiento con un solo fármaco en una TB cavitaria, se eliminarán la mayoría de los bacilos sensibles y el enfermo mejorará; sin embargo se producirá una selección de bacilos resistentes que en poco tiempo llegarán a ser la población dominante

(*fenómeno de fall and rise*). El fármaco será inservible en el futuro ya que el enfermo portará gérmenes resistentes siendo esta resistencia irreversible. Por lo tanto toda monoterapia real o encubierta por asociación con fármacos previamente resistentes o ineficaces llevará ineludiblemente al fracaso y a la selección de resistencias. Al administrar tres fármacos, la probabilidad de aparición de resistencias es prácticamente nula ya que se necesitaría una población bacilar que por su peso y volumen es imposible que pueda alojarse en el cuerpo humano ( $10^{13}$  para INH + RIF y  $10^{19}$  para INH + RIF + EMB).<sup>35</sup> Existen zonas del mundo donde la resistencia primaria a INH la presentan más del 10% de los tuberculosos iniciales, llegando estos porcentajes a superar el 25% en algunas zonas de Latinoamérica e incluso el 50% en determinadas regiones del lejano oriente. En Honduras, no se conocen con exactitud las tasas de resistencia primaria.

Es muy importante tener en cuenta este concepto por lo altamente peligroso que puede resultar el tratar tuberculosis estas zonas, con sólo dos fármacos en la fase inicial de la enfermedad. Al superar el segundo ó tercer mes de tratamiento cuando el número de bacilos se ha reducido por debajo del 10% de los iniciales, se podrá continuar con tan sólo dos fármacos hasta completar el tratamiento. La segunda gran consideración bacteriológica se puede explicar a raíz de los trabajos de Mitchinson y Jindani.<sup>35,36</sup> El primero de estos autores construyó la actualmente aceptada hipótesis de las distintas poblaciones bacilares del *M. tuberculosis*. El mayor crecimiento bacilar es en los sitios con Ph de 7.4 y presión de oxígeno entre 110 y 140 mmHg, así los gérmenes localizados en el interior de las cavidades tienen un crecimiento más rápido y los localizados en los macrófagos o en el caseum sólido lo hacen de una manera más lenta. En base a estas distintas características se admite que existen 4 tipos de poblaciones bacilares que son las que condicionan los fundamentos de las actuales asociaciones de fármacos y la duración del tratamiento. Estas poblaciones bacilares son:

- 1) **Metabólicamente activas y en crecimiento continuo.** Están situados en el interior de las paredes cavitarias. Esta población es rápidamente exterminada por la acción bactericida de la INH y con menor rapidez por la SM y RIF.
- 2) **Gérmenes en fase de inhibición ácida.** Población poco numerosa de aproximadamente  $10^3$ -  $10^5$  bacilos.

Están localizados intracelularmente y su crecimiento es inhibido por el medio ambiente ácido del interior de los fagolisosomas de los macrófagos, pared cavitaria o por la deficiente oxigenación de su entorno. Al no tener actividad metabólica difícilmente pueden ser eliminados por la acción de los fármacos. Ésta es la principal fuente de las recidivas bacteriológicas de la enfermedad. El medicamento más activo frente a esta población bacilar es la pirazinamida. La INH y la RIF también tienen acción esterilizante sobre esta población bacilar, aunque ésta es muy inferior a la pirazinamida.

- 3) **Gérmenes de fase de multiplicación esporádica.** Población bacilar similar a la anterior  $10^3$ - $10^5$  gérmenes. Están localizados preferentemente en el caseum sólido donde el Ph es neutro. Presentan largos periodos durmientes con cortos periodos metabólicos. Son los responsables junto con la población anterior de las recidivas bacterianas tras la conclusión de la terapia. El fármaco de elección para eliminar esta población es la RIF. La INH también actúa en esta población bacilar pero más lentamente.
- 4) **Población persistente o totalmente durmiente.** No tiene actividad metabólica por lo que no existe capacidad destructiva por parte de los fármacos y es probable que sólo los mecanismos de defensa individuales sean capaces de ejercer algún control sobre ellos. Son los responsables de las recidivas en pacientes con inmunodeficiencias.<sup>33</sup>

#### **Tratamiento de la Tuberculosis Pulmonar:**

En base a los anteriormente expuesto, la Academia Americana de Pediatría (AAP), la Sociedad Americana del Tórax (ATS), el Centro para Control y Prevención de Enfermedades (CDC), la Sociedad Torácica Británica y la Unión Internacional contra Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER) recomiendan regímenes cortos. Una combinación de INH, RIF, PZ y Etambutol (o estreptomina) por 2 meses seguido de INH y RIF 3 veces por semana por 4 meses, es el tratamiento preferido en la mayoría de las formas no complicadas de TB pulmonar. La cuarta droga (etambutol) puede ser omitida si la drogoresistencia es poco probable o la enfermedad es mínima. Se han desarrollado nuevas drogas de acción larga tales como la rifapentina, ofloxacina y PA-824 que prometen mejorar la adherencia y ampliar el espectro. Las dosis en los niños

se calculan por Kg de peso y se presentan en el cuadro No. 2 (Ref. 28,34,36-39).

**Cuadro No. 2. Drogas comúnmente usadas para el tratamiento de la TB en niños y dosis según peso**

Drogas	mg/kg/dosis
Isoniacida (INH)	10-15
Rifampicina (RIF)	10-20
Pirazinamida (PZ)	20-40
Etambutol (EMB)	15-25
Estreptomina (SM)	20-40

**Tratamiento de la Tuberculosis Extrapulmonar (Excepto meningitis TB, TB miliar, TB de huesos y articulaciones)**

El manejo de la tuberculosis en estos casos es idéntico al de la TB pulmonar.

**Tratamiento de la meningitis tuberculosa, TB miliar, TB ósea, de articulaciones y tuberculosis congénita**

Las formas severas de TB son difíciles de tratar y requieren una terapia agresiva y de larga duración. Una combinación de INH, RIF, PZ y etambutol (EMB) o estreptomina (SM) por 2 meses seguida de INH y RIF por 10 meses es el tratamiento preferido. Terapia de duración más corta tal como 6 meses de tratamiento para meningitis tuberculosa y miliar han mostrado tener respuestas similares comparadas con períodos más largos pero no son recomendados rutinariamente.<sup>2,39</sup>

**Terapia directamente supervisada**

La adherencia a la terapia antituberculosa siempre ha sido un gran problema en el control de la enfermedad. La terapia estrictamente supervisada es una medida estándar en la mayoría de los países. Ésta asegura que el trabajador de salud vigila que el paciente traga los medicamentos. Esto tiene un impacto en el control de la TB, de tal manera que se reduce la transmisión y las recaídas incluyendo la TB multidrogorresistente.<sup>40</sup>

**Terapia adjunta**

Los corticoides tienen un rol potencial en el tratamiento de muchas formas de tuberculosis. Estos actúan disminu-

yendo la respuesta inflamatoria del huésped y por lo tanto reduciendo el daño tisular. Reducen la mortalidad y las secuelas neurológicas en niños con meningitis tuberculosa.<sup>38</sup> También están indicados en tuberculosis endobronquial, miliar, pleural o pericárdica. Un régimen común es prednisona 1-2 mg /Kg día por 4 a 6 semanas y luego disminución progresiva por 2 semanas.

Actualmente, la cirugía se indica sólo en raras ocasiones y se usa para obtener muestras de tejido para diagnóstico, para tratamiento de pericarditis constrictiva, descompresión espinal para enfermedad de Pott y raramente para resecar enfermedad pulmonar localizada debido a TB multidrogorresistente.

**Monitorización y seguimiento**

Todos los niños con TB, deben ser controlados regularmente por lo menos cada 4 a 6 semanas. Deben evaluarse adherencia al tratamiento, respuesta al tratamiento (resolución de los síntomas, ganancia de peso, mejoría radiográfica, evaluación bacteriológica si fuera necesario) y reacciones adversas a medicamentos. Las pruebas de función hepática no son recomendadas rutinariamente ya que los niños toleran bien los medicamentos antituberculosos. Sin embargo en los niños desnutridos, con TB miliar o diseminada, con enfermedad hepática crónica deben realizarse pruebas de función hepática cada 4 a 6 semanas. El etambutol puede potencialmente causar toxicidad ocular, pero la literatura revela que es una droga segura en niños mayores de 5 años de edad si es usada adecuadamente.<sup>2, 41,42</sup>

**Consideraciones especiales**

**Niños con VIH o Inmunocomprometidos**

Los niños con infección por VIH, leucemias, linfomas y aquellos que reciben esteroides en forma crónica tienen los mismos signos y síntomas que los niños inmunocompetentes. Sin embargo, aquellos con enfermedad avanzada pueden presentarse con formas severas de TB tales como enfermedad diseminada, TB miliar o meníngea. El diagnóstico es más difícil en tales pacientes debido a la débil respuesta a la prueba de tuberculina y a que otras enfermedades oportunistas pueden simular una tuberculosis. La duración del tratamiento es usualmente 12 a 18 meses.<sup>2</sup> La Academia Americana de Pediatría recomienda el mismo esquema de tratamiento tanto para los niños VIH negativos como VIH positivos agregando tres meses a la fase de sostén y la terapia puede extenderse hasta 12 me-

ses si no hay mejoría clínica, radiográfica o microbiológica.<sup>4,29</sup>

### Drogorresistencia

La tuberculosis drogorresistente ha emergido como un gran reto para el control de TB en muchas partes del mundo. Es comúnmente vista en pacientes que toman medicamentos irregularmente, que han tenido tratamientos previos, tienen co-infección con VIH y en niños en contacto con un adulto que tiene cultivo probado resistente a INH o RIF.

Idealmente en todo niño con TB, debe contarse con la información del cultivo y la drogo-sensibilidad para TB del adulto con quien estuvo en contacto. El tratamiento de la tuberculosis drogorresistente en niños debe ser individualizado de acuerdo a la información sobre la drogo-sensibilidad disponible y la tolerancia del paciente a las drogas. Los regímenes terapéuticos deben incluir dos drogas bactericidas a los cuales el organismo es totalmente susceptible y todo el tratamiento debe ser estrictamente supervisado. Para TB resistente a INH pero sensible a RIF, un régimen de 9 a 12 meses de RIF, PZ y etambutol o estreptomycinina es altamente efectivo. Para TB resistente a RIF pero sensible a INH, una combinación de INH, PZ, etambutol o estreptomycinina por 12 meses es efectiva. Algunos expertos recomiendan una cuarta droga inicialmente (estreptomycinina o etionamida).

Los gérmenes que son resistentes a INH y RIF se les llaman multidrogorresistentes (MDR). En estos casos, el tratamiento consiste en cuatro a siete drogas (incluyendo drogas de segunda línea como: etionamida, ofloxacinina, etc) al cual el microorganismo es sensible.<sup>2,28</sup> Un régimen recomendado es una combinación de: pirazinamida, etambutol, etionamida, ofloxacinina, INH a dosis altas. Debe incluir por lo menos 2 ó 3 drogas a las cuales el germen del caso índice adulto es sensible. La duración del tratamiento es de 6 a 12 meses, dependiendo de la extensión de la enfermedad. La toxicidad es más alta en estos regímenes de múltiples drogas, usualmente los pacientes necesitan hospitalización y una adecuación de las dosis y los esquemas.<sup>43,44,45</sup> El costo, las reacciones adversas, la falta de disponibilidad de presentaciones pediátricas y algunas veces de drogas de segunda línea hace más difícil el manejo en países pobres y endémicos.<sup>44</sup> Un médico que sospecha drogorresistencia debe tratar de realizar cultivo y drogo-sensibilidad en el adulto índice o en las muestras

tomadas al niño. Estos pacientes deben ser manejados por un experto en tuberculosis.<sup>2, 46</sup>

### Tuberculosis en el recién nacido

La tuberculosis congénita es una forma rara de tuberculosis y es más probable que ocurra cuando la madre tiene TB miliar; sin embargo, la enfermedad puede ocurrir en un infante nacido de una madre asintomática. Se han propuesto tres modos de adquisición de la infección en este grupo de edad: **a)** Prenatal. Es la menos frecuente, se produce por diseminación hematogena del bacilo tuberculoso a través de la vena umbilical; el complejo primario se forma en el hígado. También puede ocurrir por extensión local de endometritis tuberculosa a la cavidad amniótica donde el feto adquiere la infección por aspiración o ingestión de líquido amniótico. **b)** Adquisición o ingestión perinatal. Ocurre durante el parto por ingestión o inhalación de secreciones infectadas o por ingestión de leche infectada; esta forma se vincula con enfermedad primaria en pulmones o tracto gastrointestinal. **c)** Adquisición postnatal. Es la forma más común de infección en el neonato. El mecanismo de transmisión es la vía aérea. Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo al sitio y al tamaño de la lesión. Los datos clínicos suelen ser sepsis neonatal, dificultad respiratoria de naturaleza inespecífica, tos, fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, pobre succión, letargia, irritabilidad, vómitos, evacuaciones con sangre, estreñimiento, falla en el medro y neumonía persistente. El diagnóstico debe considerarse en cualquier niño con diagnóstico de sepsis neonatal que no responda al tratamiento antibiótico con el esquema empírico adecuado y en quien se haya descartado otro tipo de infección congénita. También se sospecha por el antecedente materno. Un recién nacido en quien se sospecha TB congénita debe ser evaluado con prueba de tuberculina, radiografía de tórax, punción lumbar, aspirado gástrico y otros cultivos apropiados. La placenta debe ser examinada por histopatología y cultivo para *M Tuberculosis*.

Un neonato nacido de una madre con tuberculosis activa usualmente se separa de la madre hasta que ya no es infecciosa. Si el neonato está asintomático, la prueba tuberculínica es negativa y la Rx de tórax es normal se debe iniciar quimioprofilaxis con INH 10mg/Kg/día por 3 meses y repetir la prueba tuberculínica al completar 3 meses de quimioprofilaxis; si la prueba es negativa se suspende la quimioprofilaxis y se aplica BCG. Si la prueba es mayor



o igual a 5 mm y el niño sigue asintomático, completar quimioprofilaxis por 6 a 9 meses; sin embargo, si presenta síntomas de TB deberá darse tratamiento completo.

Si la prueba tuberculínica (PT) es positiva en el recién nacido y está asintomático con radiografía de tórax normal, deberá darse quimioprofilaxis y si presenta cuadro clínico sugestivo de TB dar tratamiento según esquema indicado anteriormente.<sup>29, 39,47</sup>

### Prevención

Hay varios métodos para prevenir la diseminación de la tuberculosis tales como el tratamiento efectivo de la TB pulmonar activa; control del ambiente (mascarillas, adecuada ventilación e iluminación); quimioprofilaxis o tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) y la vacunación con BCG.

### Manejo de los contactos con adultos tuberculosos

Se recomienda enfáticamente la investigación de la familia completa en contacto con un adulto tuberculoso. Debido a que el riesgo de progresión de infección a enfermedad puede ser rápido en niños, estos deben ser identificados y tratados con INH a tiempo. La AAP, ATS, UICITER y la OMS recomiendan quimioprofilaxis para todos los niños menores de 5 años expuestos a un adulto con TB, aún si la tuberculina es negativa. Aquellos niños en quienes se sospecha enfermedad tuberculosa deben estudiarse y recibir tratamiento antituberculoso completo. Los expertos proponen mejorar el diagnóstico y tratamiento de estos casos con infección tuberculosa latente como un medio para prevenir futuras casos de enfermedad tuberculosa.

La quimioprofilaxis está indicada además para infección con VIH, individuos con riesgo aumentado de desarrollar tuberculosis tales como diabetes mellitus, cáncer, enfermedad renal terminal, desnutrición e inmunosupresión. Se recomienda INH 5 a 10 mg/kg/día por 6 a 9 meses. Para pacientes expuestos a adultos con TB resistente a INH, se recomienda quimioprofilaxis con INH 10 mg/Kg/día + RIF 10 mg/Kg/día por 9 meses.<sup>2,29,32,38</sup> Las recomendaciones de quimioprofilaxis para la exposición a TB MDR continúa siendo un problema y deberá individualizarse e interconsultar a un experto en TB MDR. Schaaf y colaboradores recomiendan una combinación de altas dosis de INH (15 a 20 mg/kg/día), PZ (25 A 35 mg/Kg/día), etio-

namida 10 a 15 mg/Kg/día y/o etambutol 15 a 20 mg/Kg/día y/o ofloxacina 15 mg/Kg/día por 6 meses, las últimas 2 drogas se incluyen dependiendo de la susceptibilidad de los cultivos del adulto índice.<sup>43,44</sup> Existen estudios que han demostrado que un tratamiento de infección tuberculosa latente (TITL) bien llevado tiene una efectividad de 95% en prevenir tuberculosis activa y/o reactivación tuberculosa por un período de 20 a 30 años. Sin embargo, el grupo de trabajo europeo considera que el TITL no debe administrarse de manera indiscriminada.<sup>48,49</sup>

### Vacunación con BCG

La vacuna BCG contiene bacilos vivos atenuados de *M. bovis*. Su eficacia para la prevención de TB oscila en un rango de 0% a 80%, con solamente 38% a 75% de protección contra tuberculosis pulmonar. Esta variabilidad es atribuida a diferencias en la inmunogenicidad de las cepas utilizadas, factores nutricionales e inmunes y la presencia de coinfección con otras micobacterias. Puede ser efectiva contra el desarrollo de TB miliar y meningitis tuberculosa en niños; sin embargo, no previene la adquisición de infección tuberculosa. Se han buscado alternativas a la BCG o utilizar dosis bajas de BCG para generar una respuesta mediada por células sin un componente significativo Th<sub>2</sub> y mejorar de esta forma la protección contra tuberculosis; sin embargo, no existe evidencia suficiente de este efecto.<sup>3,50</sup>

## CONCLUSIÓN

La tuberculosis continúa causando considerable morbilidad y mortalidad tanto en niños como en adultos sobretudo en países pobres con altas tasas de co-infección con VIH. El curso clínico, los patrones de transmisión y la epidemiología de la enfermedad han sido alterados por factores biológicos y sociales. La certeza diagnóstica sigue siendo difícil en pediatría y continúa basándose en una combinación de criterios. La adherencia al tratamiento es esencial para el éxito de la terapia y disminuir la posibilidad de drogorresistencia. Es una enfermedad con implicaciones médicas, económicas y sociales y es solamente con educación del personal de salud e incrementando los esfuerzos financieros por parte de los gobiernos que puede alcanzarse la erradicación de la tuberculosis.

## REFERENCIAS

1. WHO World Report 2002. Global Tuberculosis Control, WHO/CDS/TB/2002.295
2. Ejas AK y Mumtaz H. Recognition and management of tuberculosis in children. *Current Paediatrics* 2002; 12:545-550.
3. Hoskyns W. Pediatric Tuberculosis. *Postgrad Med J* 2003; 79:272 - 278.
4. Inselman LS. Tuberculosis in Children: An Update. *Pediatric Pulmonology* 1996; 21:101- 120.
5. Rose AMC, Waltson JM, Graham C. Tuberculosis at the end of the 20<sup>th</sup> century in England and Wales: results of a national survey in 1998. *Thorax* 2001; 56: 173-9
6. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-1395
7. Smith S, Jacobs RF, Wilson CB. Immunobiology of childhood tuberculosis: a window on the ontogeny of cellular immunity. *J Pediatr* 1997; 131, 16-26
8. Falkow S. What is a Pathogen? *ASM News* 1998; 63: 359-365
9. Orme IM. The Immunopathogenesis of Tuberculosis: A new working hypothesis. *Trens Microbiol* 1998; 6: 94-97
10. Cardona PJ, Latjós R, Gordillo S, Díaz J, Ojanguren I, Ariza A. Evolution of Pulmonary Granulomas in mice infected aerogenically with mycobacterium tuberculosis. *Scan J Immunol* 2000; 52: 156-163
11. Doenhoff MJ. Granulomatous inflammation and the transmission of infection: schistosomiasis- and TB too? *Immunol Today* 1998; 19:462-467
12. Cardona PJ Ausina V. Histopatología de la Tuberculosis. Aproximación a la evolución de las lesiones pulmonares en modelos de experimentación animal inducidos mediante aerosol. *Arch Bronconeumo1* 2000; 36: 645-650
13. Dozor Allen J. Primary Pediatric Pulmonology. first edition. New York: Futura Publishing Company, Inc; 2001
14. Crofton J, Horne N, Miller F. Clinical Tuberculosis. Second edition. London and Basingstoke: Macmillan Education LTD; 1999
15. Cardona PJ Ausina V. Hipersensibilidad retardada y necrosis caseosa en el granuloma tuberculoso. Nuevas ideas para el diseño de una nueva vacuna contra la tuberculosis humana. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 503-509
16. Lalvani A. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 824-8
17. Dannenberg AM. Rabbit model of tuberculosis. En: Bloom BR, editor *Tuberculosis: pathogenesis, protection, and control*. Washington DC. American Society for Microbiology, 1994; 149-156
18. Barnes R. Cytokine production in tuberculosis. En: Romm y Garay, editores. *Tuberculosis*. Boston: Little, Brown and Company; 1996; 291-303
19. Tascon RE, Stavropoulos E, Lukacs KV, Colston MJ. Protection against Mycobacterium tuberculosis infection by CD8+ T cells requires the production of gamma interferon. *Infect Immunol* 1998; 66: 830-834
20. Toledo AG, Katz F, Montiel J, Rico F. Criterios de diagnóstico en tuberculosis infantil. *Revista mexicana de pediatría* 1979; septiembre-octubre: 239-243.
21. Inselman LS. *Pediatric Pulmonary Pearls*. Philadelphia: PA. Hanley & Belfus INC. Medical Publishers; 2001.
22. Cloherty JP, Stark AR. *Manual of Neonatal Care*. Fourth edition. Philadelphia & New York: Lippincot-Raven Publishers; 1998.
23. Chernick V, Boat TF, Kendig EL. *Kendig's Disorders of the Respiratory tract in children*. Sixth edition. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 1998
24. Stegen G, Jones K, Kaplan P. Criteria for guidance in the diagnosis of tuberculosis. *Pediatrics* 1969; Vol 43:260-263.
25. Enarson DA. Use of the tuberculosis skin test in children. *Pediatric respiratory reviews* 2004; 5 (Suppl A):S143-S145
26. Johnson H, Lee B, Kelly E, McDonnell T. Tubercullin sensitivity and the BCG scar in tuberculosis contacts. *Tuberc Lung Dis* 1995; 35: 113-117
27. Ferrufino T, Varela-Martínez C. Índice de conversión de la tuberculina en médicos residentes del Postgrado de Medicina *Rev Med Hondur* 2006; 74:120-125.
28. Pottumarthy S, Wells VC, Morris AJ. A comparison of seven tests for serological diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2000; 38(6): 2227-2231.
29. American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on infectious diseases 25<sup>th</sup> ed. 2000.
30. Kirks DR, Griscom T. *Radiología Pediátrica*. 3era edición. Madrid, España: Marban Libros S.L; 2000.
31. Báez R. *Curso Abierto y a Distancia sobre Tuberculosis: Fascículo 1*. 1era edición. México, D.F. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias ( INER).
32. Fúnez R, Varela-Martínez C. Método diagnóstico en Tuberculosis: Lo convencional y lo nuevo. *Rev Med Hondur* 2006; 74: 93-101.
33. Caminero Luna JA, Casal Román M, Ausina Ruiz V, Gutiérrez Pina J M, Valet Sauret J. Diagnóstico de la Tuberculosis ( Normativas Separ). *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 85-99.
34. Comisiones científicas de la UICTER. Tuberculosis en los niños: Normas para el diagnóstico, prevención y tratamiento. *Bol. Union Int Tuberc Enf Resp* 1991; Vol1 66: 65-71.
35. Caminero Luna JA. *Guia de la Tuberculosis para médicos especialistas*. Unión Internacional contra la tuberculosis y Enfermedades respiratorias (UICTER); París: 2003.
36. Mitchinson DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*, 1979; 76 (Suppl.): 771-81.
37. American Thoracic Society. Treatment of Tuberculosis infection and disease in adults and children. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149: 1359-1374.
38. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 1998; 53(7): 536-548.
39. Ministerio de Salud Pública de Honduras. Manual de normas de control de tuberculosis. Honduras. Programa Control de Tuberculosis, 2003.
40. Te W, Naude J M. Twice weekly vs. daily chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(5): 405-410.
41. Corrigan D., Paton J. Hepatic enzyme abnormalities in chil-

- dren on triple therapy for tuberculosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27(1): 37-42.
42. Trebucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. *Int. J Tuberc Lung Dis* 1997; 1 (1): 12-15.
  43. Schaaf H S, Gie Robert P, Kennedy M, Nurs Dipl B, Nulda H P, Donald Peter R Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: A 30-month follow-up. *Pediatrics* 2002; 109: 765-771.
  44. Schaaf HS, Vermeulen HAS, Gie RP, Beyers N, Donald PR. Evaluation of young children in household contact with adult multidrug resistant pulmonary tuberculosis cases. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18: 494-500.
  45. Schaaf HS, Van Rie A, Gie RP. Transmission of multidrug resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 695-699
  46. Karande S, Kelkar A, Jagiasi A, Kulkarni M. Acquired multidrug-resistant tuberculosis in an immunocompetent adolescent. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:5778.
  47. Figueroa D, García JL. Neonatal outcome of children born to women with tuberculosis. *Archives of Medical .Research* 2001; 32: 66-69.
  48. Hsu. KHK. Thirty years after isoniazid: Its impact on tuberculosis in children and adolescents. *JAMA* 1984; 251:1283-1285.
  49. Caminero Luna JA. ¿Es la quimioprofilaxis una buena estrategia para el control de la tuberculosis? *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 223-229.
  50. Bretscher P, Menon J, Power C, Uzonna J, Wei G. A case for a neonatal, low-dose BCG vaccination trial. *Scan J Infect Dis* 2001;33: 253-257.

# XXVII Congreso Centroamericano de Patología II Congreso Hondureño de Patología

---

*Nicolás Sabillón V.\**

---



Mesa principal de izquierda a derecha los Doctores: Carlos Bendaña (Honduras), Silvana Varela Martínez (Honduras), Nicolás Sabillón (Honduras), Ricardo Madrid (Honduras), Aurelio Ariza (España), Javier Regadera (España).

Del 29 de noviembre al 02 de diciembre del 2006, en la Ciudad de la Ceiba, Honduras, se celebró el XXVII Congreso Centroamericano de Patología, máximo evento científico de la Asociación Centroamericana de Patología (ACAP), siendo motivo de gran satisfacción para los patólogos hondureños, ser los anfitriones y organizadores de tan magno evento que por primera vez se desarrolló en nuestro país.

El XXVII Congreso Centroamericano de Patología fue llevado a cabo con un éxito total, tanto en el aspecto or-

ganizacional, social y cultural, pero fundamentalmente en el aspecto científico. La realización de este Congreso fue producto de la participación activa de casi todos los patólogos agrupados en la cada vez más creciente Asociación Hondureña de Anatomía Patológica (AHAP).

En relación a la asistencia, nos cabe la satisfacción de haber compartido experiencia y conocimientos con más de 150 profesionales de la salud procedentes de España, Italia, Estados Unidos, Venezuela, México, y Centroamérica. El contenido científico permitió abordar temas de múltiples disciplinas, agrupándose según áreas temáticas: neuropatología y farmacopatología, patología ósea y de partes blandas, dermatopatología, patología de mama, patología digestiva, ginecopatología, nefropatología y uropatología,

---

\* Presidente del Comité Organizador  
Dirigir correspondencia a: nsabillon2002@yahoo.es



Parte del grupo de patólogos hondureños que asistieron al evento. De izquierda a derecha los doctores: Roberto Zelaya, Enma Castillo, Odessa Henríquez, Silvana Varela, Francisco Herrera, Nicolás Sabilón, Carlos Bueso y Amado Rodríguez. En el centro nuestra secretaria Trinidad Pineda.

patología infecciosa, tumores pediátricos, entre otros. El contenido diverso del programa interesó a muchos profesionales de la salud y motivó a que la asistencia fuera multidisciplinaria, contando con la presencia de ginecólogos, pediatras, internistas, médicos residentes, médicos generales y estudiantes de medicina.

Del Instituto Nacional de Milán, Italia, nos acompañó el Dr. Mauricio Colecchia, eminente patólogo italiano, cuya conferencia fue una actualización de los Tumores Estromales del Tracto Gastrointestinal (GIST); del Hospital MD ANDERSON de Houston, Estados Unidos, vinieron los Drs. Carlos Bueso (hondureño), Alberto Ayala y Anais Malpica. Las conferencias de ellos fueron sobre actualizaciones en el diagnóstico histopatológico y molecular de linfomas, cáncer de cérvix, endometrio, mama y patología de próstata. También de Estados Unidos contamos con la presencia de Patrick Ringer quien presentó sobre microscopía por imagen: un nuevo horizonte en citología ginecológica. El Dr. Arturo Rosas Uribe de Venezuela hizo una excelente presentación sobre las Utilidades de la Biopsia de Médula Ósea. El Dr. Moisés Espino (Secretario de la Sociedad Latinoamericana de Patología) nos presentó interesantes casos de patología infecciosa de Panamá. La delegación mas numerosa procedía de España de donde contamos con la presencia de 16 excelentes patólogos coordinados por el Dr. Javier Regadera (Universidad Autónoma de Madrid) y el Dr. Aurelio Ariza (Presidente de la

Sociedad Española de Patología); nos acompañaron también la Dra. María Luisa Gómez Dorronsoro (Hospital de Navarra), el Dr. David Hardisson, y Dra. María de Miguel (Hospital Universitario La Paz), Dra. Rosario Carrillo (Hospital Ramón y Cajal), Dra. Aurora Astudillo (Hospital Universitario Central de Asturias), Dr. Emilio Mayayo (Hospital Universitario de Tarragona Juan XXIII), Dr. Samuel Navarro y Dra. Rosa Noguera (Universidad de Valencia), Dr. José Palacios (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas), Dra. Socorro Rasquín (Hospital Virgen del Camino, Pamplona), Dr. José Luís-Rodríguez Peralto (Hospital Universitario 12 de octubre), Dr. Eduardo Vásquez Martul (Hospital Universitario Juan

Canalejo, Coruña), Dra. Nieves Saracibar (Vitoria), Dr. Tomás-Álvaro (Tortosa), expusieron sobre la patología molecular de los tumores sólidos infantiles, histopronóstico del neuroblastoma, reproducibilidad en el diagnóstico del neuroblastoma, reproducibilidad en el diagnóstico de los tumores cerebrales, células madre y patología, cáncer de mama, carcinoma colorectal, patología glomerular y virus de la hepatitis C, patología del cordón espermático, patología linfoide simuladora de linfomas, entre otros. Por Guatemala expusieron el Dr. Víctor Argueta y Dr. Roberto Orosco (casos del Hospital San Juan de Dios); por El Salvador, la Dra. Ana Polanco ( patología infecciosa); por Costa Rica, el Dr. Juan José Segura (adamantinoma de la tibia) y Dra. Maritza Valdéz (Biopsia por aspiración con aguja fina en el Hospital San Juan de Dios); por México, el Dr. Sergio Sánchez (Métodos inmunohistoquímicos, en cáncer de mama) y por Honduras la Dra. Nely Sandoval (Experiencia de la semana del lunar en Honduras).

Este evento científico internacional, por la calidad científica y magnitud, fue auspiciado por la Sociedad Iberoamericana de Investigación Científica ( SIIC), la Sociedad Latinoamericana de Patología y la Sociedad Española de Patología, entre otros, quienes lo promocionaron a nivel internacional. Este encuentro nos permitió compartir y estrechar aun mas los lazos de amistad entre los patólogos de Centroamérica, norte, sur América y Europa. Muchos de los visitantes vinieron con su familia y tuvieron la oportunidad de conocer no sólo el encantador caribe

hondureño sino también nuestras impresionantes Ruinas de Copan.

Desde el punto de vista administrativo, la Asociación Centroamericana de Patología, en su reunión administrativa evaluó el congreso, el cual, a criterio de los miembros de la ACAP fue de alto contenido científico, social y organizacional. En la misma reunión se acordó realizar el próximo centroamericano en San José, Costa Rica.

Para llevar a feliz termino este cónclave, el trabajo en equipo del comité organizador fue arduo, continuo, exigente pero a la vez sumamente satisfactorio porque destacó a nivel internacional no solo el trabajo, capacidad y nivel de organización de los miembros de la Asociación Hondureña de Patología sino las maravillas y riquezas de nuestro país.

Dr. Nicolás Sabillón V.  
Presidente del Comité Organizador

# VI Reunión de la Red Amazónica para la Vigilancia de la Resistencia a las Drogas Antimaláricas y la Iniciativa contra la Malaria en la Amazonía, Brasil, Marzo 2007

Jackeline Alger\*

La Red Amazónica para la Vigilancia de la Resistencia a las Drogas Antimaláricas, conocida por las siglas RAVREDA, realizó su VI Reunión Anual de Evaluación del 8 al 10 de marzo de 2007 en Campos do Jordao, Brasil, en conjunto con la Iniciativa contra la Malaria en la Amazonía, conocida por sus siglas en inglés AMI (Amazon Malaria Initiative). La Reunión se realizó con los objetivos de revisar los progresos de las actividades de RAVREDA/AMI durante el último año y discutir la implementación de las herramientas promovidas por RAVREDA/AMI en los servicios de salud de los países integrantes de la Red.

RAVREDA se organizó en el año 2001 por los países amazónicos de Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Guyana, Perú, Surinam y Venezuela, en colaboración con la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS), como respuesta al reto de la resistencia a los antimaláricos en la región amazónica. Por otra parte, AMI es la Iniciativa lanzada también en el año 2001 por la Oficina de Enfermedades Infecciosas en América Latina y el Caribe de la Agencia de Desarrollo Internacional de los Estados Unidos (USAID), como mecanismo para focalizar sus recursos financieros y técnicos para apoyar la Alianza *Hacer Retroceder la Malaria* en América Latina. La iniciativa AMI fue implementada con énfasis en la importancia de promover la coordinación de esfuer-

zos entre todos los miembros de la Alianza en la Región, a través de cuatro socios de USAID: la OPS/OMS que funciona como Secretariado de AMI y apoyo técnico principal para RAVREDA, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), el programa *Rational Pharmaceutical Management Plus* de Management Sciences for Health (MSH RPM Plus) y el Programa de *Información y Calidad de Medicamentos* de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (United States Pharmacopoeia, USP).

El Proyecto RAVREDA/AMI se inició en el 2002 con dos objetivos, apoyar el fortalecimiento de la vigilancia de la resistencia y formular políticas de medicamentos que promuevan el uso adecuado de los medicamentos antimaláricos. A medida que el Proyecto iba alcanzando logros en el marco de sus objetivos, RAVREDA hizo alianzas con instituciones internacionales y organizaciones locales en los países para lograr sus metas, las cuales se expandieron para incluir los diversos componentes del Plan Estratégico Regional para Malaria en las Américas 2006-2010, alineado con las estrategias y metas nacionales y mundiales, incluyendo la Iniciativa *Hacer Retroceder la Malaria*. Para mayor información del Proyecto puede consultarse el sitio Web <http://www.paho.org/spanish/AD/DPC/CD/ravreda-ami.htm> (marzo 2007).

A la VI Reunión de Evaluación asistieron 80 participantes incluyendo delegados del Ministerio de Salud de los nueve países amazónicos (Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Guyana, Perú, Surinam, Venezuela, y la participación por

\*Médica Parasitóloga, Servicio de Parasitología, Departamento de Laboratorios Clínicos, Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras.

Dirigir correspondencia a: Dra. J. Alger, correo electrónico: malaria@cablecolor.hn

primera vez de Guyana Francesa), acompañados por el equipo coordinador RAVREDA/AMI de OPS/OMS y USAID, un asesor del Programa Global de Malaria de OMS y personal de las instituciones que brindan apoyo técnico: CDC, MSH RPM Plus y USP. Como invitados especiales hubo participantes de Nicaragua y Honduras, Centro América, y de países de la Comunidad de Países de Lengua Portuguesa (CPLP) de Africa (Angola, Cabo Verde, Mozambique) y Portugal. También se contó con la participación de personal de la Iniciativa de Medicamentos para Enfermedades Desatendidas (DNDi), Control de Malaria en Zonas Fronterizas de la Región Andina (PAMAFRO) y la Organización del Tratado de Cooperación Amazónica (OTCA). En la Figura No. 1 se presenta una fotografía de todo el grupo de participantes.

Inauguraron la reunión el jefe del Programa de Malaria de Brasil, Dr. José Lázaro de Brito Ladislau; la Directora de la Misión de USAID en Brasil, Dra. Patricia Paine; el representante de USAID, Dra. Peg Marshall; el Jefe de la Unidad OPS/HDM/CD (Health Surveillance & Disease Management, Comunicable Diseases), Dr. John Ehrenberg; y el Director del Programa Regional de Malaria OPS/OMS, Dr. Keith Carter. Durante los tres días de la reunión se presentaron los resultados del trabajo del último año en las líneas temáticas de RAVREDA, que incluyen: 1)

Implementación e impacto epidemiológico de la terapia combinada de artemisina (artemisin-combined therapy o ACT), 2) Vigilancia de la resistencia a las drogas antimaláricas (métodos *In vivo*, *In vitro*, molecular), 3) Herramientas para mejorar la gestión del programa de control de la malaria (estratificación, calidad del diagnóstico a través de microscopía y pruebas de diagnóstico rápido, evaluación y mejoramiento del acceso y uso de medicamentos), 4) Control de calidad de las drogas antimaláricas, 5) Control de vectores y entomología (vigilancia de la resistencia a los insecticidas, implementación de estrategias para mejorar el control de vectores), e 6) Implementación de los procesos e instrumentos desarrollados por AMI/RAVREDA dentro de los servicios de salud.

En la sesión inaugural, la primera presentación estuvo a cargo del Dr. Keith Carter, quien inició con una reflexión de la evolución del abordaje de la malaria en el continente Americano desde 1945, la situación actual de casos incidentes y la presencia de parásitos resistentes a las drogas antimaláricas. Presentó información sobre las estrategias para vigilar la farmacoresistencia y la implementación de políticas de medicamentos antimaláricos señalando los avances de los diferentes países. También describió las actividades más importantes realizadas por los diferentes países en relación a la mejoría de acceso y calidad del diag-



Figura No. 1. Fotografía del grupo de participantes a la VI Reunión RAVREDA, Campos do Jordao, Brasil, Marzo 10, 2007 (Cortesía de Dr. Rainier Escalada, OPS/OMS, Washington DC, EUA).



nóstico y de los medicamentos, seguido de una descripción de los avances por país en la estratificación y sistemas de información, así como el control de vectores. Al final, el Dr. Carter presentó los antecedentes de la incorporación de Guyana Francesa a RAVREDA/AMI. Seguidamente, se iniciaron las presentaciones de los países, las cuales se refirieron a la implementación de la terapia combinada con artemisina y de la vigilancia de la farmacorresistencia, estudios *In vivo* e *In vitro*, y las recomendaciones de OMS para monitorear la resistencia a las drogas antimaláricas. En esta sesión, el Dr. Juan José Amador de la Secretaría de Salud de Nicaragua presentó los datos de la vigilancia de la resistencia a los antimaláricos de Nicaragua. También se discutieron las herramientas para mejorar el manejo del control de la malaria como la estratificación y los sistemas de información. En el segundo día se discutió sobre la calidad del diagnóstico y sobre el fortalecimiento y monitoreo del acceso a drogas y su uso. Otra herramienta que se discutió fue el Manual de la Gestión Farmacéutica de la Malaria, un instrumento para estimar las necesidades de antimaláricos, realizar estudios de adherencia y monitoreo. A continuación se discutieron los aspectos de calidad de los medicamentos y los Minilabs como herramienta de trabajo. En el tercer día se discutió los temas relacionados

a control del vector, incluyendo resistencia a insecticidas, taxonomía y uso de mosquiteros impregnados. Adicionalmente, se presentaron y discutieron otros temas como 1) Malaria en gestantes, 2) Experiencias en prevención y control de la malaria (uso de mosquiteros impregnados, riego intermitente en cultivo de arroz), 3) Temas generales como indicadores-metas de AMI/RAVREDA, diseño y seguimiento de planes de trabajo, plan de adquisiciones y publicación de resultados, y 4) Cooperación con la Comunidad de Países de Lengua Portuguesa (CPLP).

Los diferentes bloques de presentaciones fueron seguidos por discusiones interesantes que fueron aclarando el panorama de múltiples resultados interdisciplinarios e interagenciales en los diferentes países. Las discusiones se continuaron en los salones de los hoteles de Campos do Jordao, pequeña ciudad turística y zona montañosa cerca de Sao Paulo. En una de estas discusiones se expuso, con buena acogida entre los asistentes centroamericanos, la idea de conformar una red similar entre los países de la subregión de Mesoamérica en el futuro inmediato. La VI Reunión RAVREDA se clausuró con resultados satisfactorios de la evaluación del progreso anual y con un plan de trabajo definido para el año en curso.

# Pasado, Presente y Futuro de la Autopsia<sup>1</sup>

---

Carlos A. Javier-Zepeda\*

---

*“...nada da mejor perspectiva a un tema que la apreciación de los pasos por los cuales ha alcanzado su estado actual...”*

Con esta revisión quiero resaltar la importancia de la autopsia como un método para el estudio de la enfermedad y como un instrumento para la docencia, la investigación y la auditoría médicas, revisando en forma somera su evolución a través de los tiempos, resaltando los aspectos que limitan su práctica en el presente y proponiendo algunas alternativas para revivir o mejorar su práctica en el futuro. Trataré sobre la autopsia médico-clínica, excluyendo los aspectos que se refieren a la autopsia médico-legal.

## DEFINICIÓN

Autopsia significa “ver uno mismo” o dicho en otra forma, ver con sus propios ojos, y es sinónimo con los términos necropsia y examen post mortem.

Ninguno de estos términos tiene un significado específico que permita definir la extensión o el significado preciso de la investigación a que se refiere. En el pasado se utilizaron términos como disección o anatomización para describir lo que hoy entendemos por autopsia, pero en este sentido éstos términos ya no se usan.

---

1. Conferencia presentada en la Jornada de Historia de la Medicina “Conociendo Nuestras Raíces” en el Hospital Evangélico de Siguatepeque el 19 de agosto de 2006.

\* Médico Patólogo, Laboratorios Médicos, Tegucigalpa.

Dirigir correspondencia a: Dr. Carlos Javier, correo electrónico: cajavierz@yahoo.com

## LA AUTOPSIA EN EL PASADO

Las civilizaciones de la antigüedad, tanto en Persia, Egipto, Grecia, India, China, Japón, Maya, Inca, etc. creían que la enfermedad se debía a causas sobrenaturales y aunque realizaban disecciones post mortem por razones mágico-religiosas, no demostraron interés en estudiar las enfermedades en los difuntos. Aun Hipócrates (460-377AC), quien promovió la idea de una filosofía naturalista (Gr. Physis = naturaleza) considerando que la enfermedad era debida a causas naturales, limitó sus observaciones a exploraciones externas. Cien años después de Hipócrates, Erasistratus en la ciudad griega de Alejandría en Egipto trató de encontrar la causa de las enfermedades en los órganos, pero su ejemplo no fue seguido por sus sucesores. Aristóteles (384 – 322 AC) promovió la disección en animales y esto ayudó a cimentar el conocimiento anatómico, pero no realizó estudios post mortem en humanos. Aunque la disección de cuerpos humanos ya era permitida en Roma en el primer siglo, no se hacían autopsias para el estudio de las enfermedades. Galeno (130 – 200 DC), médico griego originario de Pérgamo en Asia Menor que desarrolló su práctica en Roma, adoptó el concepto de los griegos que las enfermedades resultaban de un desequilibrio entre los “humores corporales”, nunca efectuó autopsias y sus ideas prevalecieron por muchos siglos. Aunque existen referencias anecdóticas sobre el examen de algunos cadáveres, la disección en humanos estaba proscrita en aquellas épocas.

Actualmente la Paleopatología trata de conocer la enfermedad en la antigüedad a través de autopsias en momias y cuerpos preservados.

Se conoce muy poco sobre la práctica de la autopsia en la época medieval (Figura No. 1).

Hay algunos ejemplos del estudio de cuerpos en algunas epidemias (Cremona, Italia 1286) o con fines médico legales para determinar la causa de muerte (Bolonia, Italia 1302). Por siglos, la iglesia católica había prohibido la disección de cuerpos, pero en el papado de Sixto IV (1471 – 1484) se emitió una bula permitiendo la disección de cuerpos en las Universidades de Padua y Bolonia. Cuando en 1503 falleció súbitamente el Papa Alejandro VI (Rodrigo Borgia, muy conocido por su comportamiento libertino y su sensualidad patológica y por haber sido uno de los papas laicos de la historia), supuestamente de malaria pero bajo la sospecha de haber sido envenenado, se permitió una autopsia para investigar la causa de su muerte. Ya para la época del renacimiento la iglesia católica había aceptado totalmente la práctica de la autopsia y en 1532 el emperador Carlos V introdujo lo que se considera la base del sistema legal alemán, el “*Constitutio Criminalis Carolina*” que autorizaba la práctica de autopsias.

En la primera mitad del s. XVI la práctica de disecciones incompletas y la falta de correlación anatómica con la enfermedad continuaban impidiendo el desarrollo de la autopsia como un examen de valor médico científico. Antonio



Figura No. 1 autopsia de la época medieval.

Nota del autor: Todas las imágenes que se muestran en este artículo fueron obtenidas de <http://www.google.hn/> (imágenes).



Figura No. 2 Antonio Benivieni.

Benivieni (1443–1502) (Fig. No. 2), contemporáneo de Machiavelli y Leonardo, tenía su práctica como cirujano en Florencia donde llevaba a cabo estudios anatómicos en el Hospital Santa María Nuova, su trabajo se considera pionero en la correlación clínico-morfológica y sus escritos fueron publicados después de su muerte bajo el título “*Abditis nonnullis ac mirandis morborum et sanationum causis*” (1507). Esta obra contiene los protocolos de unas quince autopsias llevadas a cabo para determinar la causa de muerte o el sitio de la enfermedad en sus pacientes.

Leonardo da Vinci (1452 -1519), siendo estudiante de Verrocchio, maestro que exigía a sus alumnos de arte aprender anatomía, comenzó a estudiar el cuerpo humano llegando a efectuar más de 30 autopsias en el mismo hospital en que trabajaba Benivieni en Florencia y posteriormente en Roma. Su trabajo, ilustrado con más de 200 dibujos, de interés anatómico y fisiológico fue publicado después de su muerte como parte de un tratado sobre pintura. Andreas Vesalius (1514-1564), médico originario de Bruselas, inició sus estudios en París y se trasladó a Padua en 1537, donde llegó a ser profesor de Cirugía. Realizó muchas observaciones anatómicas en cadáveres, cambiando mucho los conceptos galénicos. Su obra “*De humanis corporis fabrica*” (1543) se considera uno de los grandes libros médicos de todos los

tiempos y el punto de partida de la medicina científica actual. Le siguieron anatomistas como Theophrastus Bonet, Marcello Malpighi, Antonio Valsalva y otros, pero en igual forma, ellos limitaron su interés a los órganos normales sin interesarse en las enfermedades.

A comienzos del s. XVII comenzaron a aparecer publicaciones por autores que además de relatar sus propias experiencias, citaban los trabajos de otros. Uno de los más notables fue Theophrastus Bonet (1620 – 1689) de la Universidad de Bolonia. Su obra “*Sepulcretum anatomicum sive anatomia practica*” incluye los protocolos de unas 3000 autopsias incluyendo las de Benivieni, Vesalius, Glisson, Willis y otros. Se considera que esta obra fue un estímulo para el trabajo de Morgagni, pero hasta el s. XVII, a pesar de que la disección post mortem ya era un procedimiento establecido, no se tenía el concepto de que la enfermedad alteraba la estructura de los órganos.

En el s. XVIII, Giovanni Battista Morgagni (1682–1771) (Fig. No. 3), médico y anatomista italiano, discípulo de Valsalva y profesor en las Universidades de Padua y Bolonia, efectuó estudios trascendentales que permitieron relacionar los signos de las enfermedades con los hallazgos anatómicos post mortem dando origen a la Anatomía Patológica como nueva rama de la ciencia médica. Morgagni llevó el nivel de la descripción anatómica patológica al grado que cada cosa descrita es de valor y su trabajo no sólo es valioso por los hallazgos morfológicos sino por haber establecido el concepto que los órganos son el asiento de las enfermedades y que la localización en diferentes órganos explica la variedad de los síntomas. Aunque era un profesor de Anatomía, sus criterios son eminentemente clínicos y sirvieron de base para los futuros anatomistas clínicos como Laennec, Skoda, Bright y otros. Su obra maestra “*De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*” (1761), publicada como un discurso de observaciones macroscópicas y anécdotas de más de 700 casos, no tiene precedente como tratado de Patología Sistémica. Sus trabajos dieron origen a la autopsia moderna.

En poco tiempo la autopsia floreció, siendo notables los trabajos de Jean Nicolas Corvisart (1750–1821), René Theophile Laennec (1781-1826) y Marie François Xavier Bichat (1771–1802) en Francia. Este último, alumno de Desault en la Escuela de Medicina de París, en su corta vida (pues murió de tuberculosis a los 30 años), dirigió la atención hacia los tejidos. Trabajando sin la ayuda de un



Figura No. 3 Giovanni Battista Morgagni.

microscopio describió 21 diferentes tejidos, reconociendo que son éstos los que hacen los órganos y el asiento de las enfermedades. Realizó más de 600 autopsias y publicó varios trabajos siendo el de mayor interés “*Traité des membranes*” (1800). Convencido del valor de la autopsia, en una ocasión escribió: “...se pueden tomar notas por 20 años al lado del enfermo... y todo será una confusión de síntomas... abre algunos cuerpos y esa oscuridad desaparecerá”.

A diferencia de los avances que había tenido la Medicina en Francia después de la Revolución y en las primeras décadas del s. XIX, las condiciones en Inglaterra eran muy diferentes ya que en esa época el desarrollo de la profesión médica era muy limitado. No así en Escocia donde la Escuela de Medicina de la Universidad de Edinburgo se había convertido en un centro de avanzada donde se formaron gran parte de los grandes clínicos de la época incluyendo a Thomas Hodgkin, Richard Bright, Thomas Addison, Robert Graves y William Stokes, que reconocieron la importancia de la autopsia y la aplicaron al estudio de sus pacientes. Como resultado, fueron capaces de hacer descubrimientos sobre la patología de los órganos internos. Pero quizás los más sobresalientes en el campo de la

Patología fueron los hermanos William Hunter (1718-1783) y John Hunter (1728-1793) y su sobrino Mathew Baillie (1761-1823).

Para el s. XIX Europa ya contaba con varios centros prominentes de educación médica, siendo notable la Escuela de Medicina de la Universidad de Viena. Allí, Karl Rokitansky (1804–1878) Fig. No. 4, junto a sus colegas Johan Wagner y Lorenz Biermayer, formaron lo que se considera el primer grupo de profesores de Patología del mundo. Rokitansky supervisó más de 70,000 autopsias realizando personalmente cerca de 30,000, desarrollando el método de la autopsia sistemática que aseguraba el examen de cada parte del cuerpo en forma idéntica sin importar el antecedente clínico, limitando su interés a la anatomía patológica macroscópica. Se le considera responsable de convertir a la autopsia médica en una rama independiente de la Medicina, pero también de establecer el precedente del Patólogo divorciado de la práctica clínica.

Más al norte, en Berlín, Rudolph Virchow (1821–1902) Fig. No. 5, quien había sido alumno de Schönlein y Müller, hizo avances con la autopsia más allá de los de la

Escuela de Viena, extendiendo el conocimiento de la enfermedad a nivel microscópico. Su trabajo más famoso “*Die cellular Pathologie*” (1858), le permitió proclamar su doctrina de “*omnis cellula e cellula*” que consideraba que todas las enfermedades tienen su origen a nivel celular. El concepto de Virchow era amplio, él consideraba que no eran la anatomía patológica, la bioquímica patológica, la fisiología patológica u otra avenida de investigación, en forma independiente, las que podían penetrar la naturaleza íntima de la enfermedad, sino la complementariedad y armonía entre esas y otras especialidades.

Virchow fue un hombre polifacético de una personalidad muy fuerte, además de ser un destacado investigador médico, fue antropólogo, político de ideas radicales e higienista. En una ocasión dijo: “*si las enfermedades son el reflejo de la patología de las células, las epidemias son el reflejo de la patología de la sociedad*”. Por sus ideas fue expulsado del Hospital La Charité de Berlín, por lo que tuvo que abandonar esa ciudad por más de diez años, pero en reconocimiento a su trabajo, fue nombrado en 1856 Director del Instituto de Patología creado en Berlín por el gobierno alemán.



Figura No. 4 Karl von Rokitansky.



Figura No. 5 Rudolph Virchow.

Las escuelas de Viena y Berlín fueron el epicentro para el progreso de la Patología en el mundo, no sólo fueron los centros de formación para los patólogos europeos, también de los Estados Unidos y Canadá llegaron médicos como William Henry Welch, William Osler (Fig. No. 6) y otros a estudiar en dichos institutos y de regreso a sus países de origen, desarrollaron el núcleo de la Patología en Norte América. Para fines del s. XIX, la autopsia se había convertido en una necesidad central en la práctica y enseñanza de la Medicina.

Iniciado el s. XX, cuando Abraham Flexner publicó su famoso trabajo sobre la situación de la educación médica en los Estados Unidos (1910), surgió el interés de auditar los diagnósticos clínicos mediante la autopsia. Richard Cabot en Boston (1912) demostró la inexactitud de los mismos en un estudio de más de 3000 autopsias. En los siguientes 50 años la autopsia se convirtió en un vehículo para la enseñanza de los fundamentos de la Medicina y para el descubrimiento de muchas enfermedades y fenómenos mórbidos. Por otro lado, dada la importancia de la autopsia, se le consideró un requisito para la acreditación



Figura No. 6 William Osler.

de hospitales, que exigía que al menos 25% de las defunciones en hospitales docentes y 20% en hospitales comunitarios debieran ser sometidas a autopsia.

La historia del desarrollo de la Anatomía Patológica en América Latina, África y Asia, está directamente conectada en sus etapas iniciales con los centros de formación en Europa y en los Estados Unidos. Poco a poco a partir del s. XIX esta especialidad y por ende la práctica de la autopsia clínica, se volvieron importantes y se desarrollaron centros de formación y estudio en las Escuelas de Medicina y hospitales docentes e incluso algunos institutos de investigación.

Aunque en Honduras los primeros médicos formados como especialistas en Anatomía Patológica: José Adán Cueva Villamil, quien realizó sus estudios de especialización en Argentina y Raúl A. Durón Martínez quien se formó en los Estados Unidos, desarrollaron sus carreras a partir de la segunda mitad del s. XX, ya desde finales del s. XIX se efectuaban autopsias en el entonces recién fundado Hospital General de la República en Tegucigalpa. Los doctores Miguel Ugarte y Valentín Durón Gamero fueron los primeros en efectuar autopsias en Honduras.

### LA AUTOPSIA EN EL PRESENTE

La incidencia de la autopsia varía ampliamente en diversas partes del mundo, dependiendo de las creencias religiosas, supersticiones, legislación, políticas, factores socio-económicos e interés médico. En el mundo occidental se ha observado una disminución de la frecuencia de autopsias hospitalarias desde mediados del s. XX. Este fenómeno ha sido ampliamente discutido y obedece a las actitudes de los clínicos, de los patólogos y del público. En los Estados Unidos en la década de 1960 se efectuaban en promedio 50% de autopsias. Actualmente en los hospitales universitarios, salvo pocas excepciones, es menor del 10%, no digamos en hospitales comunitarios y privados. Se ha tratado de buscar una razón para esta sub-utilización de la autopsia, demostrándose que la causa es multifactorial.

Este fenómeno también ha ocurrido en nuestro país. Tomando algunas cifras de los archivos del Departamento de Patología del Hospital General y del Hospital Escuela, se puede observar que en la década de los años 1960s se efectuaban entre 100 y 200 autopsias al año, en los 70s entre

400 y 700, en los 80s entre 50 y 100, en los 90s menos de 100 y del 2000 a la fecha entre 50 y 200.

Una de las razones para la disminución del interés en la autopsia es la falsa percepción de que la tecnología moderna - laboratorio, imágenes, endoscopias, biopsias, etc.- da todas las respuestas antes de la muerte del paciente. Estudios tras estudios han demostrado que esto no es así. Se ha encontrado, mediante estudios comparativos, que los errores de diagnóstico van desde 10 hasta 50%.

Hace varias décadas se suspendió el requisito de la autopsia para acreditar hospitales en los Estados Unidos. Eso contribuyó significativamente a que en ese país actualmente se lleven a cabo muy pocas autopsias, aun cuando el procedimiento es esencial para mantener un programa de seguridad de calidad de la atención clínica. Esto naturalmente es causa de preocupación en las esferas de salud pública y hace dudar de los datos estadísticos de mortalidad. Sin embargo, al referirse al tema los expertos son de la opinión que no basta aumentar el número de autopsias para mantener las cifras por arriba de un porcentaje aceptable, sino que es más importante mejorar la calidad de las mismas para entender la etiología y patogénesis de las enfermedades. Para esto es necesaria la participación de Patólogos de experiencia en la práctica de autopsias y no dejar el trabajo en manos de personal en adiestramiento o sin experiencia, sin la debida supervisión. Esto sucede a menudo en muchas instituciones donde el Patólogo se limita a examinar los cortes de tejido para el examen microscópico.

Otro aspecto importante que ha sido discutido es que se debe eliminar el concepto de autopsia de rutina, ya que frecuentemente rutina equivale a mediocre o inservible. Es necesario dar una orientación moderna a la práctica de la autopsia para satisfacer necesidades docentes e investigativas. El análisis morfológico, que ha sido tradicionalmente la base del examen post mortem, debe ser ampliado o complementado con otros procedimientos como estudios radiográficos, químicos, toxicológicos o microbiológicos y se debe contar con la participación del personal clínico en la discusión de los resultados. Los clínicos no deben conformarse con la lectura de un informe de la autopsia, que generalmente llega con atraso.

Un asunto, que muchas veces pasa desapercibido es que los datos obtenidos en la autopsia podrían generar litigios, razón por la cual muchas veces el personal de atención

médico-quirúrgico no tiene mucho interés en evidenciar posibles fallas en el manejo de los pacientes, dejando la autopsia por un lado. Muchos estudios efectuados en las últimas décadas han llevado a concluir que la autopsia sigue siendo un instrumento de auditoria de los diagnósticos clínicos, casi todos estos estudios se basan en análisis retrospectivo. Uno de ellos efectuado recientemente en forma prospectiva lleva a la misma conclusión.

En Honduras, siendo Secretario de Estado en el Despacho de Salud el Dr. Enrique Aguilar-Paz, se elaboró la exposición de motivos para hacer el anteproyecto para la Ley de Práctica de Autopsias en Hospitales Estatales, que culminó con la aprobación del Decreto 182-84 del Congreso Nacional "Ley de Autopsia Médica Obligatoria" que fue publicada en el Diario Oficial La Gaceta. En la forma en que fue elaborada es una Ley muy breve ya que sólo consta de 7 artículos, que amerita revisión y amplia reglamentación, ya que sólo se limita a la obligatoriedad de efectuar la autopsia, a establecer que los gastos del procedimiento en los hospitales estatales serán sufragados por el Estado de Honduras y en los casos privados por el que solicita la autopsia y a liberar de responsabilidad legal al personal "especializado" que lleva a cabo la autopsia, por causa de los resultados de la misma.

Finalmente, está el tema de los costos. Actualmente no hay institución de atención médica que no esté pendiente del gasto que originan los procedimientos. Se estima que el costo de una autopsia actualmente promedia entre 750 y 2500 dólares en los Estados Unidos, aparte de lo que haya costado la instalación de la infraestructura necesaria. Ya se vuelve muy difícil que cada hospital tenga una sala para autopsias bien equipada y hay quien propone la creación de centros regionales para efectuar estos exámenes.

Además de considerar si la autopsia es costo-efectiva, es importante tomar en cuenta si es riesgo-efectiva. Para el personal que lleva a cabo la autopsia, los riesgos de infección VIH, hepatitis B o C, tuberculosis y otras infecciones, son reales; el riesgo mayor es con el virus de hepatitis B. Preferentemente se debe conocer con anticipación de la sospecha o existencia de estas infecciones en el difunto para tomar medidas apropiadas. Algunos proponen que los cuerpos sean previamente embalsamados antes de proceder con la autopsia, otros consideran que en esos casos sólo se deben llevar a cabo procedimientos limitados

como biopsias con aguja. Desde luego, esto no elimina el riesgo del todo porque por ejemplo, por cada caso conocido de infección por el VIH, hay 30 personas que están infectadas sin saberlo. En general, las salas de autopsia en nuestro medio carecen del equipo de protección necesario para disminuir los riesgos de contagio y para manejar en forma segura los tejidos y fluidos del cadáver, tampoco tienen el equipo de limpieza y descontaminación indicado para usarlo después de cada autopsia y muchas veces el mismo personal desconoce los riesgos a que está sometido. Muchos Patólogos tratan de minimizar estos riesgos, pero los que así opinan usualmente son aquellos que no llevan a cabo los procedimientos personalmente.

Recientemente se ha hablado de la autopsia virtual, que se basa en el examen de los órganos mediante técnicas de imágenes que permiten demostrar alteraciones anatómicas en forma tridimensional sin necesidad de abrir el cadáver. Aunque es una forma de utilizar la nueva tecnología, se trata de un procedimiento incompleto y limitado a observaciones macroscópicas que no substituye el procedimiento habitual.

Tradicionalmente en los países avanzados la autopsia ha sido un componente importante en la formación del médico general y sobre todo del especialista, no sólo de Patología donde es un componente formativo esencial. En la primera mitad del s. XX en los países avanzados era costumbre que el médico que aspirara a posiciones académicas relevantes debía tener en su currículo al menos un año de estudio en autopsias y hasta hace unas décadas era un requisito curricular que el estudiante de Medicina participara en un número determinado de autopsias antes de graduarse. La mayor parte de los nuevos médicos nunca han visto y mucho menos efectuado una autopsia. Una de las razones de esta falta de motivación es el alejamiento entre los médicos clínicos y los médicos patólogos en los hospitales, por la falta de ambos para involucrarse con interés en las actividades del otro.

Aun con todos estos problemas, la autopsia actualmente tiene un gran potencial para contribuir a la investigación y a la docencia. Para citar algunos ejemplos, la autopsia sigue teniendo vigencia para el estudio de los efectos de la exposición a contaminantes, para estudiar las enfermedades mentales, para evaluar el efecto de nuevos procedimientos terapéuticos, para estudiar diversos trastornos genéticos, enfermedades cardiovasculares, etc. Muchas de

las enfermedades que fueron descubiertas en el último siglo fueron reconocidas por estudios de autopsia.

## LA AUTOPSIA EN EL FUTURO

Después de hacer las consideraciones anteriores, es difícil predecir lo que va a suceder con la práctica de la autopsia. Resulta difícil revertir la tendencia que se ha observado en los últimos 50 años, pero si estamos de acuerdo en la necesidad de preservar el estudio post mortem como un auxiliar de la investigación, la docencia y la auditoria médicas, podemos tomar en cuenta algunas recomendaciones.

1. Formular una política para modernizar y promover el uso de la autopsia, sobre todo con fines docentes.
2. Elaborar protocolos de autopsia actualizados para la investigación médica, tanto clínica como epidemiológica.
3. Incluir entre los estándares de los programas de post grado un requisito mínimo en la práctica de autopsias.
4. Establecer un Banco Nacional de Datos de autopsia, preferentemente mediante la creación de centros regionales dirigidos por médicos patólogos y asistidos por personal debidamente adiestrado.
5. Incorporar el informe de autopsia en los registros médicos.
6. Adecuar el presupuesto de los Departamentos de Patología para organizar debidamente la Sala de Autopsias.
7. Promover la autopsia entre los médicos para resaltar su utilidad y estimular la solicitud de autopsias, así como involucrar al personal clínico en la discusión de los resultados de los pacientes estudiados.
8. Asegurar la emisión de informes de autopsia en un tiempo prudencial y presentar los datos en conferencias de mortalidad hospitalaria.
9. Desarrollar en la comunidad un programa para tratar de crear una actitud diferente respecto a la autopsia.
10. Organizar un sistema coordinado para el manejo de difuntos en los hospitales con el objeto de asegurar la ejecución de autopsias en los casos indicados.

*“Un servicio de autopsia bien dirigido no sólo es una fuente vital de material para estudios anatómicos y un instrumento de investigación, sino que constituye un invaluable contacto con la historia natural de las enfermedades”*

*R. Virchow.*



**LITERATURA CONSULTADA**

**LIBROS**

1. Ludwig J. The State of Autopsy Practice. En: Handbook of Autopsy Practice. 3 ed. Totowa, New Jersey. Humana Press. 2002. p. 167-168.
2. Finkbeiner WE, Ursell PC, Davis RL. The Autopsy-Past and Present. En: Autopsy Pathology A Manual and Atlas. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2004. p. 1-16.
3. Burton JL, Ruddy GN. The History of the Autopsy, En: The Hospital Autopsy. 2 ed. London, Arnold, 2001. p. 1-6.
4. Maulitz RC. Morbid Appearances- The Anatomy of Pathology in the Early XIX Century. Cambridge, Cambridge University Press, 1987.
5. Klaver E. Sites of Autopsy in Contemporary Culture. Albany, State University of New York Press, 2005.
6. Long ER. A History of Pathology. New York, Dover Publications Inc. 1965.
7. Foster WD. Morbid Anatomy and Histology. En: A Short History of Clinical Pathology. Edinburgh and London, E&S. Livingstone Ltd. 1961. p.1-23.
8. Malkin HM. Out of the Mist. The Foundation of Modern Pathology and Medicine during the XIX Century. Berkeley, California, Vesalius Books, 1993.
9. Mallory FB. Pathological Technique. Philadelphia and London, W.B. Saunders Co. 1938.
10. Haber SL. Autopsies, en: Innovations in Pathology: The Best of Thirty Years. Northfield, Illinois, College of American Pathologists, 2001. p. 139-144.
11. Pérez Tamayo R. La Profesión de Burke y Hare y otras Historias. México, D.F. Fondo de Cultura Económica, 1996.
12. Burton EC, McPhee SJ. Autopsy Overview, en: Collins KA, Hutchins GM, Autopsy Performance & Reporting. 2 ed. Northfield, Illinois, College of American Pathologists, 2003. p. 3-12.
13. Geller SA. A Short History of the Autopsy, Ibid. p. 13-16.
14. Volmar KE. History of Autopsy Technique, Ibid. p. 17-25.
15. Michalany J. Histórico da Patologia e evolucao do pensamento anatomico do estudo das moléstias. En: Michalany J. Anatomia Patológica Geral. Sao Paulo: Artes Medicas, 1995. p. 3-7.
16. Virchow R. Post Mortem Examinations. Metuchen, New Jersey, Scarecrow Reprint Co. 1973 (Reimpresión de la tercera edición en inglés publicada en 1896 traducida de la cuarta edición en alemán).

**REVISTAS**

1. Hill RB, Anderson RE. The recent history of the autopsy. Arch Path Lab Med 1996; 120: 702-712.
2. AMA Council on Scientific Affairs. Autopsy. A comprehensive review of current issues. JAMA 1987; 258:364-369.
3. Pellegrino ED. The Autopsy: Some ethical reflections on the obligations of pathologists, hospitals, families and society. Arch Path Lab Med 1996; 120:739-742.

4. McPhee SJ. Maximizing the benefits of autopsy for clinicians and families. Arch Path Lab Med 1996; 120:743-748.
5. Feinstein AR. Epidemiologic and clinical challenges in reviving the necropsy. Arch Path Lab Med 1996; 120:749-752.
6. Kaufman SR. Autopsy. A crucial component of human clinical investigation. Arch Path Lab Med 1996; 120: 767-770.
7. Schwartz DA, Herman CJ. The Importance of the autopsy in emerging and reemerging infectious diseases. Clin Inf Dis 1996; 23:248-254.
8. McPhee SJ. The autopsy: An antidote to misdiagnosis. Medicine (Baltimore) 1996;75: 41-43.
9. Goldman L, Sayson R, Robbins S, Cohn LH, Bettmenn M, Weisberg M. The value of the autopsy in three medical eras. New Engl J Med 1983; 308:1000-1005.
10. Rather LJ. Rudolph Virchow's views on Pathology, Pathological Anatomy and Cellular Pathology. Arch Path 1956;82:197-204.
11. Klemperer P. The Pathology of Morgagni and Virchow. Bull Hist Med 1958;32: 24-38.
12. Vadillo M, Pujol RP, Corbella X, Gorriz T, Rabasa P, Bernat R. Improvements in clinical diagnostic accuracy after a 5 year systematic analysis of clinical and autopsy discrepancies. Arch Path Lab Med 2006; 130:1262-1262.
13. Roulson J, Benbow EW, Hasleton PS. Discrepancies between clinical and autopsy diagnosis and the value of post mortem histology; a meta-analysis and review. Histopathology 2005; 47:551-559.
14. American Medical Association. Autopsy: Life's final chapter (Patient Resources) 2004.
15. Friederici HHR. Reflections on the post mortem Audit. JAMA 1988; 260:3461-3465.
16. Editorial. The persistent importance of autopsies. Mayo Clin Proc 2000; 75:557-558.
17. Roosen J, Francs E, Wilmer A, Knockaert DC, Bobbaers H. Comparison of pre mortem clinical diagnoses in critically ill patients and subsequent autopsy findings. Mayo Clin Proc 2000; 75:562-567.
18. Steigman CK. The autopsy as a quality assurance tool: last rites or resurrection? [internet] [www.mloonline.com/articles/mlo0502autopsy.htm](http://www.mloonline.com/articles/mlo0502autopsy.htm)
19. Faye-Petersen OM, Guinn DA, Wenstrom KD. Value of perinatal autopsy, Obst Gynecol 1999; 94:915-920.
20. Koneman EW. Post mortem bacteriology. CRC Crit Rev Clin Lab Sci, 1970, 1:5-23.
21. Du Moulin GC, Paterson DG. Clinical relevance of post mortem microbiologic examination: A review. HumanPathol.1985; 16:539-548.
22. Anónimo. Using imaging technology for virtual autopsy. [internet] [www.virtopsy.com](http://www.virtopsy.com)
23. King LS, Meehan MC. A History of the autopsy: A review. Am J Pathol 1973; 73:514-544.
24. Albores-Saavedra J, Larraza O, Olvera-Rabiela J. La autopsia y su importancia en la educación médica continuada. Gaz Med Mex 1976; 111:3-7.

Nota del autor: Todas las imagenes que se muestran en este articulo, fueron obtenidas de <http://www.google.hn/> (imagenes).

# Neoplasias de hueso

## Base de Datos Medline. Búsqueda hasta Marzo 2007, artículos de revisión (review papers).

1. Papagelopoulos PJ, Mavrogenis AF, Galanis EC, Savvidou OD, Inwards CY, Sim FH. Clinicopathological features, diagnosis, and treatment of adamantinoma of the long bones. *Orthopedics* 2007; 30(3):211-5.
2. Mueller F, Fuchs B, Kaser-Hotz B. Comparative biology of human and canine osteosarcoma. *Anticancer Res.* 2007; 27(1A):155-64.
3. Chalazonitis AN, Tilentzoglou AC, Condilis N, Tzovara J, Porfyridis P, Ptohis N. Osteoid osteoma of the patella. Case report and review of the literature. *Ann Ital Chir.* 2006; 77(6):533-6.
4. Hussein MA. Multiple myeloma: most common end-organ damage and management. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007; 5(2):170-8.
5. Anil S. Solitary plasmacytoma of the maxilla--a case report and review of the literature. *Gen Dent.* 2007; 55(1):39-43.
6. Suresh S, Saifuddin A. Radiological appearances of appendicular osteosarcoma: a comprehensive pictorial review. *Clin Radiol.* 2007; 62(4):314-23.
7. Theodorou SJ, Theodorou DJ, Sartoris DJ. Imaging characteristics of neoplasms and other lesions of the jawbones: part 2. Odontogenic tumor-mimickers and tumor-like lesions. *Clin Imaging.* 2007; 31(2):120-6.
8. Costelloe CM, Kumar R, Yasko AW, Murphy WA Jr, Stafford RJ, Lewis VO, Lin PP, Madewell JE. Imaging characteristics of locally recurrent tumors of bone. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 188(3):855-63.
9. Ogbureke KU, Nashed MN, Ayoub AF. Huge peripheral osteoma of the mandible: a case report and review of the literature. *Pathol Res Pract.* 2007; 203(3):185-8
10. Hjertner O, Standal T, Borset M, Sundan A, Waage A. Bone disease in multiple myeloma. *Med Oncol.* 2006; 23(4):431-41
16. Lamoureux F, Trichet V, Chipoy C, Blanchard F, Gouin F, Redini F. Recent advances in the management of osteosarcoma and forthcoming therapeutic strategies. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007; 7(2):169-81.
11. Deyrup AT, Montag AG. Epithelioid and epithelial neoplasms of bone. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131(2):205-16.
12. Hameed M. Small round cell tumors of bone. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131(2):192-204
13. Greene S, Hawkins DS, Rutledge JC, Tsuchiya KD, Douglas J, Ellenbogen RG, Avellino AM. Pediatric intradural extramedullary synovial sarcoma: case report. *Neurosurgery.* 2006; 59.
14. Ferreti Bonan PR, Nogueira Dos Santos LA, Batista De-Paula AM, Coletta RD, Martelli Junior H. Chondrosarcoma involving the periodontum: clinicopathological and immunohistochemical features of a case study. *Minerva Stomatol.* 2006; 55(10):587-91.
15. Hsu CS, Hentz VR, Yao J. Tumours of the hand. *Lancet Oncol.* 2007; 8(2):157-66. 2. DuBois S, Demetri G. Markers of angiogenesis and clinical features in patients with sarcoma. *Cancer.* 2007; 109(5):813-9.
16. Kansara M, Thomas DM. Molecular pathogenesis of osteosarcoma. *DNA Cell Biol.* 2007; 26(1):1-18.
17. Lima GA, Gomes EM, Nunes RC, Vieira Neto L, Sieiro AP, Brabo EP, Gadelha MR. Osteosarcoma and acromegaly: a case report and review of the literature. *J Endocrinol Invest.* 2006; 29(11):1006-11.
18. Liu PT, Valadez SD, Chivers FS, Roberts CC, Beauchamp CP. Anatomically based guidelines for core needle biopsy of bone tumors: implications for limb-sparing surgery. *Radiographics.* 2007; 27(1):189-205.
19. Hansen MF, Seton M, Merchant A. Osteosarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2006; 21

1. En colaboración con la Biblioteca Médica Nacional, UNAH (<http://cidbimena.desastres.hn>), y el Comité Consultivo de la Biblioteca Virtual en Salud de Honduras (<http://www.bvs.hn>).

- Suppl 2:P58-63.
20. Duet M, Pouchot J, Liote F, Faraggi M. Role for positron emission tomography in skeletal diseases. *Joint Bone Spine*. 2007; 74(1):14-23.
  21. Obermajer N, Doljak B, Kos J. Cysteine cathepsins: regulators of antitumour immune response. *Expert Opin Biol Ther*. 2006; 6(12):1295-1309.
  22. Massi D, Franchi A, Leoncini G, Maio V, Dini M. Primary cutaneous osteosarcoma of the scalp: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2007; 34(1):61-4.
  23. Massari L, Caruso G, Chinni C, Ferron P, Gaban A, Traina F. Intraosseous glomus tumor of the ankle: a case report and review of the literature. *Foot Ankle Int*. 2006;27(12):1148-51.
  24. Luevitoonvechkij S, Arphornchayanon O, Leerapun T, Khunsree S. Periosteal chondroma of the proximal humerus: a case report and review of the literature. *J Med Assoc Thai*. 2006; 89(11):1970-5.
  25. Mareque Bueno J, Mareque Bueno S, Pamiás Romero J, Bescos Atin MS, Huguet Redecilla P, Raspall Martin G. Mandibular ameloblastoma. Reconstruction with iliac crest graft and implants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007; 12(1).
  26. Codd PJ, Riesenburger RI, Klimo P Jr, Slotkin JR, Smith ER. Vertebra plana due to an aneurysmal bone cyst of the lumbar spine. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*. 2006; 105 (6 Suppl):490-5.
  27. Sakamoto A, Tanaka K, Matsuda S, Oda Y, Tsuneyoshi M, Iwamoto Y. Aneurysmal bone cyst of the capitata: case report and a review emphasizing local recurrence. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2006; 97(10):302-7.
- de partes blandas, malignos. *Rev. cuba. Oncol*. 1999; 15 (3): 165-169.
4. Melo G I, Martínez C V, - Tumores Oseos Condroides: Condromas Versus Condrosarcomas Convencionales. *Rev. chil. Radiol* 2005; 11(4): 170-178.
  5. Mita Albán LC, Álvarez Ramírez R, Alvarado Acosta F. - Osteosarcoma telangiectásico de fémur en un varón joven. *Acta méd. Costarric* 2004; 46(1): 34-37.
  6. Olavarría L Ch, Celedón Lavín Carlos, Inzunza P F, Carolis FV, Lemp M M. - Displasia osteofibrosa: experiencia de 10 años. *Rev. otorrinolaringol. cir. cabeza cuello* 2003; 63(1): 55-62.
  7. Osma J, Matamoros C, Caicedo H, Navia J. Cirugía reconstructiva con aloinjertos masivos para el manejo de tumores de las extremidades. *Rev. colomb. ortop. Traumatol* 1993; 7(2):155-63.
  8. de la Garza JM, Ceccopieri C A, Cruz Ortiz H, Díaz Rodríguez L R, Martínez Macías R. Tumor de células gigantes de hueso: Aspectos generales de 11 casos. *Rev. méd. Hosp. Gen. Méx* 1999; 62(4):240-4.

**DIRECCIONES SITIOS WEB**

1. <http://www.asco.org/portal/site/ASCO>
2. <http://www.patologiacostarica.com>

**REVISTA MÉDICA HONDURENA**

- 1.- Bueso M J. Osteosarcoma de sacro. *Rev Med Hondur* 2001;71(1): 19-21
- 2.- Bueso M J. Quiste oseo aneurismático de Patela. *Rev Med Hondur* 2003;72(3): 77
- 3.- Flores O. Osteosarcoma de Maxilar y Maxilectomia Radical. *Rev Med Hondur* 1993; 61(2): 135

**Base de datos: LILACS**

1. Hansen MF, Seton M, Merchant A. Osteosarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2006;21 Suppl 2:P58-63.
2. Marrero Riverón LO, Álvarez Cambras R, de Cárdenas Centeno OM, Tamayo Figueroa A, Perera Pintado A, Quintana Rodríguez FJ. Captación de 99mTc-MIBI en los tumores óseos. Estudio comparativo con el 99mTc-MDP. *Rev. cuba. ortop. Traumatol*.1999; 13 (1-2): 6-18.
3. Tamayo Figueroa AI, González Cabrera RD, Escandón León F, Silva Hernández, CA, Rondón García, V, Guzmán Vázquez, M. Incidencia de tumores óseos y

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA**

1. Mendoza Girón, L. - Neoplasia Malignos Primarios de Hueso: Hospital Escuela Bloque Médico Quirúrgico de Enero 1980-31 de Diciembre 1984. 616.992\*M52. 1986.
2. Cruz Moncada, EA. - Tumores de hueso en el Hospital General y Asilo de Inválidos. 616.99271\*C95. 1969.
3. Napky Osorio, J S. Tumores Óseos Malignos en Niños. Hospital Escuela. Bloque Materno Infantil. Enero 1970-Diciembre 1985. 616.99271\*C95. 1986.

## REVISTA MEDICA HONDUREÑA

### Instrucciones para Autores

Estas instrucciones están en concordancia con los Requisitos Uniformes de los Manuscritos propuestos para Publicación en Revistas Biomédicas, (Uniform Journal requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals), cuyo texto completo es accesible en <http://www.icmje.org>. Una versión en español aparece en la Revista Médica Hondureña 2004;72: 35-56.

#### INSTRUCCIONES GENERALES

##### Ética de Publicación

Los manuscritos enviados para su publicación deberán ser originales. Si alguna parte del material enviado ha sido publicado en algún medio o enviado para su publicación en otra revista, el autor debe hacerlo de conocimiento al Consejo Editorial a fin de evitar publicación duplicada. Los autores deberán familiarizarse con los Requisitos Uniformes de los Manuscritos propuestos para Publicación en Revistas Biomédicas y conocer las convenciones sobre ética de las publicaciones especialmente relacionadas a publicación redundante, duplicada, criterios de autoría, y conflicto de intereses potenciales.

##### Ética de la Investigación

El Consejo Editorial se reserva el derecho de proceder, de acuerdo a las Normas de Ética del Comité de Ética del Colegio Médico de Honduras y la Oficina de Integridad de la Investigación, cuando existan dudas sobre conducta inadecuada o deshonestidad en el proceso de investigación y publicación. Los autores deberán especificar cuando los procedimientos usados en investigaciones que involucran personas humanas siguen los acuerdos de Helsinki de 1975. Apropiados consentimientos informados debe haber sido obtenido para dichos estudios y así debe ser declarado en el manuscrito. En relación a estudios donde los sujetos son animales estos deben seguir los lineamientos del Consejo Nacional de Investigaciones. Los autores pueden ser llamados a presentar la documentación en la que el manuscrito se basa.

##### AUTORÍA

Cada uno de los autores del manuscrito se hace responsable de su contenido: a.-Debe asegurar que ha participado lo suficiente en la investigación, análisis de los datos, escritura del artículo como para tomar responsabilidad pública del mismo, b.-Debe hacer constar la participación o patrocinio financiero de organizaciones o instituciones con intereses en el tema del manuscrito, así como todo soporte financiero para realizar la investigación y publicación. Esta información deberá ser incluida en la página del artículo donde va el título.

##### CONSENTIMIENTO DE AUTOR(ES):

El envío del manuscrito debe ser acompañada por una carta de consentimiento firmada por cada autor, donde se establece: 1.-Que el autor ha participado lo suficiente en el trabajo de investigación análisis de datos y escritura del manuscrito como para aceptar responsabilidad de los escrito en el mismo. 2.-Que ninguna parte del artículo ha sido publicada o enviada para su publicación a otro medio. 3.- Que se han declarado todos los patrocinios económicos si los hubiere. 4.- Que los derechos de autor de todo el documento se transfieren a la Revista Medica Hondureña.

5.- Que toda información provista en la lista de cotejo, carta de envío y manuscrito es verdadera.

#### ENVÍO DEL MANUSCRITO

El manuscrito (original, dos copias en papel y un archivo en formato electrónico), carta de consentimiento debidamente firmada y lista de cotejo, deberán ser enviados a:

Consejo Editorial  
Revista Médica Hondureña  
Colegio Médico de Honduras  
Apartado Postal 810  
Tegucigalpa, HONDURAS

con copia al correo electrónico: [revistamedicahon@yahoo.es](mailto:revistamedicahon@yahoo.es)  
Nota: Incluir dirección postal o electrónica del autor principal.

Se acusará recibo del manuscrito mediante carta enviada al autor responsable y posteriormente el manuscrito pasa por un proceso de revisión por pares y realizada por el consejo editorial. Algunos artículos son sometidos a arbitraje externo. Si el artículo es aceptado para publicación, los derechos de autor pertenecerán a la Revista. Los artículos no pueden ser reproducidos total o parcialmente sin el permiso escrito del Consejo Editorial.

#### MANUSCRITOS

Los trabajos se presentan a doble espacio en papel tamaño carta sin exceder 15 hojas, las cuales deben estar enumeradas en el ángulo superior o inferior derecho. Los trabajos científicos originales se presentan en el siguiente orden: en la primera hoja se incluye Título del artículo con un máximo de 15 palabras, nombre(s) del autor(es), grado profesional mas alto, nombre completo del centro(s) de trabajo y dirección completa del autor responsable de la correspondencia, así como su correo electrónico. En la segunda hoja se incluye el Resumen, con una extensión máxima de 200 palabras, y un máximo de cinco Palabras Clave. A continuación sigue la versión en idioma inglés del resumen y de las palabras clave. Posteriormente se incluirán el cuerpo del artículo, la bibliografía, los cuadros y las figuras. El cuerpo del artículo consta de Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Agradecimiento. Además de los trabajos científicos originales, la Revista acepta artículos de Revisión Bibliográfica, Comunicación Corta, Caso o Serie de Casos Clínicos, Artículos de Opinión y Artículos de la Historia de la Medicina. La Revisión Bibliográfica debe ser sobre temas de interés médico general, incluir subtítulos elegidos por el autor y bibliografía actualizada. La Comunicación Corta debe incluir un máximo de 4 páginas y un máximo de un cuadro o una figura. Cartas al Editor se publicarán cuando discutan o planteen algún tema de interés general, o bien cuando exista alguna aclaración sobre alguno de los artículos publicados. No se aceptarán artículos que no cumplan los requisitos señalados.

#### ESTRUCTURA DEL TRABAJO CIENTIFICO ORIGINAL RESUMEN

El Resumen debe contener el propósito, los métodos, los resultados y las conclusiones.

Palabras clave: colocar un mínimo de tres palabras clave. Consultar a <http://www.desc.bvs.br>

## INTRODUCCION

Será lo más breve posible incluyendo las referencias mínimas necesarias en donde se deben señalar los antecedentes, problema investigado y los objetivos de la observación o estudio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En esta sección el autor debe describir en detalle cómo hizo la investigación. Debe describirse claramente la selección de sujetos de investigación, así como las técnicas, procedimientos, aparatos, medicamentos, etc., utilizados de forma que permita a otros investigadores reproducir los resultados. Asimismo, se debe describir los métodos estadísticos utilizados. La información debe ser sustentada con las referencias bibliográficas pertinentes.

## RESULTADOS

El autor resume su verdadera contribución al presentar de manera objetiva los resultados más importantes de la investigación. Los resultados pueden ser presentados en forma expositiva (en pretérito), cuadros o figuras. De preferencia debe presentar los resultados en forma expositiva dejando los datos reiterativos para los cuadros y los que forman tendencias interesantes en figuras. En la medida de lo posible evitar repetir los resultados usando dos o más formas de presentación.

## DISCUSIÓN

En esta sección el autor interpreta los resultados estableciendo comparaciones con otros estudios. Además, se debe evaluar y calificar las implicaciones de los resultados, incluyendo las conclusiones y limitaciones del estudio.

## AGRADECIMIENTO

En esta sección se reconocen las contribuciones de individuos o instituciones tales como ayuda técnica, apoyo financiero y contribuciones intelectuales que no ameritan autoría.

## REFERENCIAS

La Revista requiere de 10-20 referencias pertinentes y actualizadas por trabajo científico original. En el texto aparecen en números arábigos en superíndice y en forma correlativa, incluyendo cuadros y figuras. La lista de referencias se enumerará consecutivamente incluyendo las referencias electrónicas, según el orden de aparición de las citas en el texto. Se deben listar todos los autores cuando son seis ó menos: cuando hay siete ó más, se listan los primeros seis seguidos de "et al." Se abrevian los títulos de las revistas de conformidad con el estilo utilizado por Index Medicus (consulte la lista de revistas indizadas en el Index Medicus). En referencias de libros y otras monografías, se debe incluir además el número de edición, el lugar, entidad editorial y el año. Las referencias a comunicaciones personales o datos no publicados sólo figuran en el texto entre paréntesis. Para ver ejemplos de formatos, visitar: <http://www.nlm.nih.gov/bsd/formats/recommendedformats.html>

### Ejemplos:

1. Tashkin D, Kesten S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. *Chest* 2003; 123: 1441-1449.

2. Fraser RS, Muller NL, Colman N, Paré PD. Diagnóstico de las Enfermedades del Tórax. Vol. 4, 4ta Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2002.

Las referencias electrónicas deberán presentarse de acuerdo a los requisitos internacionales con toda la información por ejemplo:

1. Artículo de revista en formato electrónico: Autor. Título. Nombre abreviado de la revista [tipo de soporte]. Año [fecha de acceso]. Volumen (número): página. Disponible en <http://www...> Ejemplo:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial en Internet]. Junio 2002 [accesado en agosto 12, 2002]; 102(6):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

2. Monografía en formato electrónico: Título. [Tipo de soporte]. Editores o productores. Edición. Versión. Lugar de publicación: Editorial; año. Ejemplo:

Clinical Dermatology Illustrated [CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Versión 2.0. San Diego: CME; 1995.

## CUADROS

Los cuadros son conjuntos ordenados y sistemáticos de palabras y/o números que muestran valores en filas y en columnas. Se deben usar para presentar en forma comprensible, información esencial en término de variables, características o atributos. Deben poder explicarse por sí mismos y complementar no duplicar el texto. Cada cuadro debe presentarse en hoja aparte y estar identificado con un número correlativo de acuerdo a su aparición en el texto. Tendrá un título breve y claro de manera que el lector pueda determinar sin dificultad qué es lo que se tabuló; indicará además, lugar, fecha y fuente de la información. El encabezamiento de cada columna debe incluir la unidad de medida (porcentajes, tasas, etc.).

## ILUSTRACIONES

Las ilustraciones (gráficos, diagramas, dibujos, mapas, fotografías, etc.), se deben utilizar para destacar tendencias e ilustrar comparaciones en forma clara y exacta. Las ilustraciones deben ser fáciles de comprender y agregar información, no duplicarla. Los dibujos y leyendas estarán cuidadosamente hechos y serán apropiados para su reproducción directa; se enviarán las ilustraciones entre hojas de cartón duro para su protección durante el transporte. Todas las ilustraciones estarán identificadas en el reverso con su número correlativo y nombre(s) del autor(es). Las leyendas de las ilustraciones se escribirán en hoja aparte. Las figuras son preferibles en blanco y negro, con gran nitidez y excelente contraste. Si el autor desea publicar fotografías a colores, tendrá que comunicarse directamente con el Consejo Editorial para discutir las implicaciones económicas que ello representa. El exceso de cuadros e ilustraciones disminuye el efecto que se desea lograr.

## ABREVIATURAS Y SIGLAS

Se utilizarán lo menos posible. Cuando aparecen por primera vez en el texto, deben ser definidas escribiendo el término completo a que se refiere seguido de la sigla o abreviatura entre paréntesis.

## UNIDADES DE MEDIDA

Se utilizarán las normas del Sistema Internacional de Unidades que es esencialmente una versión amplia del sistema métrico.

## PROCESO DE SELECCION

Los manuscritos recibidos pasan por un proceso de selección mediante un sistema de arbitraje por expertos en la materia, que pueden o no pertenecer al Consejo Editorial de la Revista.

**COLEGIO MEDICO DE HONDURAS  
CENTRO NACIONAL DE EDUCACION MÉDICA CONTINUA  
REVISTA MÉDICA HONDURENA**

**Cuestionario del Contenido del Volumen 75 N° 1**

Estimado(a) colega: al contestar este cuestionario la Revista Médica Hondureña te ofrece la oportunidad que obtengas puntos oro CENEMEC. A partir del volumen 74 N° 1 en la Revista Médica Hondureña aparece un cuestionario sobre el contenido de la Revista, cuyas respuestas a partir del volumen 75 aparecerán en el número siguiente. Contesta el cuestionario, desprende la hoja, al completar los cuatro cuestionarios correspondientes a los cuatro números de cada volumen preséntalos en la oficina de CENEMEC.

Nombre \_\_\_\_\_

Número de Colegiación \_\_\_\_\_

Folio \_\_\_\_\_

- 1. Del Artículo Tumores de Hueso en el Hospital Escuela de Tegucigalpa, escrito por Antúnez H y col. es correcto afirmar:**
  - a. El 100 % de los tumores estudiados fueron malignos primarios de hueso.
  - b. El tumor maligno más frecuente fue el osteosarcoma localizado en la región del humero.
  - c. Es importante que el patólogo al momento de evaluar la biopsia disponga también del estudio radiológico.
  - d. La afectación de partes blandas se observa más frecuentemente en los tumores benignos.
  - e. El tumor benigno más frecuentemente reportado fue el condrosarcoma.
  
- 2. En relación al artículo de Herrera Alemán F sobre Inhibición del crecimiento tumoral en ratones induciendo coagulación selectiva de los vasos tumorales, es correcto afirmar:**
  - a. El objetivo fue demostrar en un modelo animal la factibilidad de tratar tumores sólidos activando la cascada de la coagulación e inhibiendo el crecimiento tumoral produciendo infarto del tejido neoplásico.
  - b. El estudio se realizó en uno de los Laboratorios, en Honduras.
  - c. El estudio no demostró la inhibición del crecimiento tumoral.
  - d. No se realizaron estudios histológicos de los órganos
  - e. El Factor Tisular (FT) no participa en la cascada de la coagulación

**3. Del artículo escrito por Durón R y col sobre calcificaciones cerebrales con edema perilesional ¿otro estadio de la neurocisticercosis?, es correcto afirmar:**

- a. Las calcificaciones cerebrales ocurren en estadios tardíos de varias enfermedades infecciosas e inflamatorias, incluyendo la neurocisticercosis.
- b. Las calcificaciones y el edema cerebral no producen síntomas neurológicos.
- c. La paciente que se presentó no tuvo historia de neurocisticercosis.
- d. La neurocisticercosis no es causa de epilepsia.
- e. En la paciente que se presentó no se documentó el edema con TAC

**4. Del artículo “Ectrodactilia, displasia ectodérmica, labio/paladar hendido” escrito por Matute N y Meléndez V, es correcto afirmar:**

- a. El rasgo distintivo del síndrome es alteración en el cabello
- b. Los pies y las manos no se ven afectados
- c. El caso presentado correspondió a masculino de seis años de edad
- d. La paciente que se reportó presentó los tres signos cardinales del Síndrome
- e. La paciente que se reportó presentó alteraciones genitourinarias

**5. Con respecto al artículo “Tuberculosis Infantil ” escrito por Mejía Reyes O, es correcto afirmar:**

- a. La estrategia diagnóstica se basa en obtener tres baciloscopias positivas del esputo.
- b. Los infantes con tuberculosis son la principal fuente de contagio a otras personas.
- c. La profilaxis debe hacerse con rifampicina a todo niño que ha estado en contacto.
- d. La aplicación de BCG es útil para prevenir la primoinfección.
- e. El diagnóstico se basa en la presencia de criterios epidemiológicos (contacto), síntomas, pruebas de tuberculina positiva, radiología anormal y análisis baciloscópicos de muestras.

## LISTA DE COTEJO PARA AUTORES

Se recomienda a los autores que sometan artículos para publicación en la Revista Médica Hondureña, que hagan una fotocopia de esta lista de cotejo y que la anexen cotejada a su manuscrito dirigido al Consejo Editorial. Esto asegurará que su manuscrito esté en el formato correcto y acelerará el proceso de revisión y publicación. Para mayor información, recomendamos revisar las Instrucciones para Autores en Revista Médica Hondureña 2004;72: 35-56.

### GENERALES

Original y dos copias, y archivo electrónico (diskette o CD) con copia al correo electrónico: [revistamedicahon@yahoo.es](mailto:revistamedicahon@yahoo.es)  
Impresión en letra de tamaño 12 pt. a doble espacio.

Páginas separadas para referencias, figuras, cuadros, leyendas; todo a doble espacio.

Carta de solicitud de publicación y declaración de autoría, nombres de los autores, grados académicos y afiliación, dirección postal, dirección electrónica y teléfono(s), e indicar a quien dirigir la correspondencia.

### TEXTO

- Título del artículo, autor(es), grado académico de cada autor, dirección postal y dirección electrónica. Indicar si hubo soporte financiero o patrocinio.
- Resumen de 200 palabras máximo, en español y en inglés para los trabajos científicos originales y casos clínicos.
- Título en inglés para los trabajos científicos originales y casos clínicos.
- Palabras clave para los trabajos científicos originales y casos clínicos. Consultar el Index Medicus (Biblioteca Médica Nacional) o por Internet a la dirección: <http://decs.bvs.br> para seleccionar de 3-5 palabras pertinentes al trabajo.
- Párrafo introductorio que incluye el(los) objetivo(s) del trabajo.
- Secciones separadas para Material y Métodos, Resultados y Discusión.
- Párrafo de Agradecimiento, incluyendo el reconocimiento de ayuda financiera si así fuera necesario.
- Referencias citadas por números consecutivos en el texto y la lista de las mismas en el formato requerido en las Instrucciones para Autores (ver ejemplos al final de cada Revista y en Revista Médica Hondureña 2004;72: 35-56).
- Referencias en formato electrónico deben incluir la siguiente información: **Artículo:** Autor. Título. Nombre abreviado de la revista [tipo de soporte] año [fecha de acceso]; volumen (número): páginas. Disponible EN: <http://www...> **Mono-grafía:** Título. [Tipo de soporte]. Editores o productores. Edición. Versión. Lugar de publicación: editorial; año.
- Utilizar las normas del Sistema Internacional de Unidades para las mediciones.
- Autorización escrita de los editores por material previamente publicado.

### CUADROS Y FIGURAS

- Cada cuadro/figura en páginas separadas, identificadas con el nombre de los autores en la parte posterior.
- Explicación de las abreviaturas.
- Leyendas en páginas separadas.

REVISTA MÉDICA HONDUREÑA		
SOLICITUD DE PUBLICACIÓN DE ARTÍCULO		
Fecha		
Señores(as) Consejo Editorial Revista Médica Hondureña Colegio Médico de Honduras Apdo. Postal 810 Tegucigalpa		
Estamos solicitando sea publicado el artículo:		
Nombre del artículo		
en la Revista Médica Hondureña, para lo cual declaramos que hemos seguido en su preparación todas las instrucciones para autores publicadas por dicha revista en lo que se refiere a ética de la investigación, publicación, autoría, y formato. En particular declaramos que:		
1.- Hemos participado suficientemente en la investigación, análisis de datos escritura del manuscrito para aceptar responsabilidad por su contenido:		
2.- El artículo no ha sido publicado ni enviado para su publicación a otra revista		
3.- He declarado todo posible conflicto de interés con cualquier organización o institución.		
4.- Los derechos de autor son cedidos a la Revista Médica Hondureña.		
5.- Toda la información enviada en la solicitud de publicación y en el artículo es verdadera.		
Nombre de los(as) Autores	Firma y sello	Número de Colegiación o Identidad
_____	_____	_____
_____	_____	_____



## *Lo cotidiano trascendente No. 1*

Técnica: óleo sobre tela  
Ezequiel Padilla Aystas

*Nació en Comayagüela el 14 de septiembre de 1944. Estudió la primaria en la Escuela República Oriental del Uruguay, de dicha ciudad. Realizó la secundaria en el Instituto Central de Tegucigalpa. Su interés en la pintura la inicia desde su niñez y mantiene tal interés durante sus años de secundaria, estimulado por iguales inclinaciones de otros miembros de la familia. Mostró también gran inclinación por la literatura, a la que hubo de dedicarle gran parte de su tiempo. Al concluir estos estudios se matriculó en la Facultad de Ingeniería. Simultáneamente ingresó en la Escuela Nacional de Bellas Artes, a cuyos estudios les puso fin en 1968.*

*Durante el período de Bellas Artes, Ezequiel Padilla pinta con bastante intensidad, de modo que en una época tan temprana de su formación, como es el año 1964, lleva a cabo su primera muestra individual. Los cuadros de ese momento son de clara influencia cubista, en su versión analítica, con bastante hincapié en la variedad de los tonos cálidos. A partir de 1970 e influenciado por las tendencias revolucionarias existentes en esa época en la Universidad. Padilla comienza a hacer una pintura más agresiva, de naturaleza esencialmente contestataria, su línea de trabajo se inscribe abiertamente en el expresionismo político—social. Junto Aníbal Cruz, Gregorio Sabillón y Virgilio Guardiola formaron un grupo que condenó la pintura comercializada y, llevado por un espíritu realmente estoico, se dedicó a desarrollar la pintura de denuncia.*

*Desde esas fechas Ezequiel Padilla no ha dejado de pintar dentro de la misma escuela e igual temática: la corrupción, el despotismo, la injusticia, la demagogia, el mercantilismo, el hambre, el desempleo, la opresión, etc. Su técnica es muy característica. Emplea colores puros en grandes planos, sin esfuminaciones; además, deforma frecuentemente las figuras, a veces hasta los límites de lo monstruoso, para lograr mejor el propósito de la denuncia. La luz es manejada de manera uniforme, sin contrastes. Ezequiel ha desarrollado y desarrolla sus temas no a través de cuadros sueltos, sino por series completas, en las cuales el mismo asunto aparece visto desde distintos ángulos.*

*Un cuadro donde se refleja todo el poder creador de Ezequiel Padilla es el titulado “Lo cotidiano trascendente”, con el cual ganó en 1989 el Premio Único de la Bienal Nacional de Arte, patrocinada por la Universidad Nacional Autónoma de Honduras. La obra es, en esencia, una fuerte denuncia contra los efectos destructores que tiene para la juventud una sociedad donde predominan las desigualdades y los privilegios.*

(Resumen tomado de “Honduras: visión panorámica de su pintura”  
de: Longino Becerra y Evaristo López Rojas)

# CONTENIDO

<b>I.-</b>	<b>EDITORIAL</b>	
	Retos del nuevo Consejo Editorial	
	<i>Nicolás Sabillón V.</i> .....	2
<b>II.-</b>	<b>TRABAJOS CIENTÍFICOS ORIGINALES</b>	
	1.- Inhibición del crecimiento tumoral en ratones induciendo coagulación selectiva de los vasos tumorales	
	<i>Federico Ludwig Herrera Alemán</i> .....	4
	2.- Tumores óseos en el Hospital Escuela: frecuencia y correlación clínica-radiológica e histopatológica	
	<i>Héctor S. Antúnez, Virgilio Cardona L., Leonardo Lara, Nicolás Sabillón V.</i> .....	14
<b>III.-</b>	<b>IMAGEN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA</b>	
	1.- Signo de la doble burbuja	
	<i>María Fátima Vallecillo, Jorge Erlanger Becerra</i> .....	21
<b>IV.-</b>	<b>CASOS CLÍNICOS</b>	
	1.- Calcificaciones cerebrales con edema perilesional. ¿otro estadio de la neurocisticercosis?	
	<i>Reyna M. Durón, Jeaneth Bu-Figueroa, Marco T. Medina</i> .....	22
	2.- Síndrome de ectrodactilia-displasia ectodérmica- labio/paladar hendido	
	<i>Nancy Matute, Verónica Meléndez</i> .....	26
<b>V.-</b>	<b>REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b>	
	1.- Tuberculosis infantil: un enfoque actual	
	<i>Omar Mejía Reyes</i> .....	30
<b>VI.-</b>	<b>ARTÍCULO DE OPINIÓN</b>	
	1.- XXVII congreso centroamericano de patología. II congreso hondureño de patología	
	<i>Nicolás Sabillón V.</i> .....	43
	2.- VI Reunión de la Red Amazónica para la Vigilancia de la Resistencia a las Drogas Antimaláricas y la Iniciativa contra la Malaria en la Amazonía, Brasil, Marzo 2007	
	<i>Jackeline Alger</i> .....	46
<b>VII.-</b>	<b>HISTORIA DE LA MEDICINA</b>	
	1.- Pasado, Presente y Futuro de la Autopsia	
	<i>Carlos A. Javier-Zepeda</i> .....	49
<b>VIII.-</b>	<b>ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA, SITIOS WEB Y REFERENCIAS LOCALES</b>	
	1.- Neoplasias de hueso .....	57