



Órgano oficial de difusión
y comunicación científica
del Colegio Médico de Honduras

Revista MEDICA Hondureña



Mayo 1930- Mayo 2010

ISSN 0375-1112

Vol. 78 - No. 3, pp. 113-168
Julio, Agosto, Septiembre, 2010



Dengue en Honduras

Fisiopatología y diagnóstico del dengue

Crecimiento endotelial y leucemia

Lesiones durante colecistectomía

Micosis intramedular

Fístulas enterocutáneas

Carcinoma de glándula salival

Día Mundial de la Malaria

Hiperactividad y déficit de atención

Seguridad Social en Honduras

Calendario CENEMEC

Instrucciones a autores

Pintura en Portada: “Preparando el horno”

Técnica: óleo sobre tela

Autor: German Durón Lanza

Nació en Tegucigalpa, Honduras en 1969, siendo el quinto de siete hijos de Doña Reyna de Jesús Durón Lanza. El pintor se denomina autodidacta, de la línea de los preciosistas detallistas y se autodefine como un amante de la naturaleza y un promotor de la defensa de la ecología nacional.

Su historia como pintor comienza a la edad de 7 años cuando un grupo de estudiantes de Bellas Artes visitara su escuela y realizara un concurso de pintura infantil, en el cual alcanzó el primer lugar. Esto lo marcó para explorar su gran pasión por la pintura.

Es después de realizar sus estudios secundarios cuando decide incursionar en la plástica hondureña y comienza a participar en exposiciones colectivas, logrando apoyo por su laboriosidad en el detalle y por la cromática de sus paisajes. Actualmente es expositor permanente en Gina Gallery de Nueva York, Gina Gallery de Israel y además ha sido escogido para las colecciones privadas de los Príncipes de España, así como por coleccionistas del Japón, Canadá, Italia, Inglaterra y Estados Unidos.

Página: <http://duron-lanza.blogspot.com/>

Correo-E: german_lanza2005@yahoo.com



Revista MEDICA Hondureña



Mayo 1930- Mayo 2010

ISSN 0375-1112

Órgano oficial de difusión y comunicación científica del Colegio Médico de Honduras
Fundada en 1930

Vol. 78, No. 3, pp. 113-168
Julio, Agosto, Septiembre 2010

Colegio Médico de Honduras
Centro Comercial Centro América, Blvd. Centro América, Tegucigalpa, Honduras
Tel. 232-6763, 231-0518, Fax 232-6573
www.colegiomedico.hn
revistamedicahon@yahoo.es

La Revista Médica Hondureña es el órgano oficial de difusión y comunicación científica del Colegio Médico de Honduras. Fomenta y apoya la investigación científica y la educación médica continua, especialmente del gremio médico nacional. Su publicación es trimestral, se apega a los requisitos mínimos internacionales de publicaciones científicas biomédicas y se somete al arbitraje por pares. La Revista está indizada en LILACS-BIREME, LATINDEX, Biological Abstracts, Index Medicus Latinoamericano y otras bases de datos bibliográficas biomédicas, con el título en español abreviado Rev Med Hondur. Está disponible en versión electrónica en la página del Colegio Médico de Honduras (www.colegiomedico.hn) y en la Biblioteca Virtual en Salud (www.bvs.hn), cuyo acceso es gratuito y se puede consultar todo el contenido en texto completo desde el año 1930. Los manuscritos aceptados para publicación no deberán haber sido publicados previamente, parcial o totalmente, y para su reproducción es necesario contar con la autorización del Consejo Editorial.

CONSEJO EDITORIAL 2009-2010

DIRECCIÓN GENERAL

Dra. Reyna M. Durón

SECRETARIA

Dra. Silvana Varela

CUERPO DE REDACCIÓN

Dr. Gustavo Avila

Dr. Luis Ortiz

Dra. Nelly Sandoval

EDITORES ASOCIADOS

Dra. Cecilia Varela

Dr. Carlos Javier

Dr. Iván Espinoza Salvadó

Dr. José R. Lizardo

Dra. Jackeline Alger

Dra. Martha Cecilia García

Dr. Nicolás Sabillón

Dra. Odessa Henríquez

COMITÉ ASESOR INTERNACIONAL

Dra. Julia Bailey

Department of Epidemiology, University of California in Los Angeles

Herbert Stegemann

Hospital Vargas de Caracas, Venezuela

Salvador Moncada

University College of London, Inglaterra

Revista Médica Hondureña (ISSN 0375-1112 versión impresa)
(ISSN 1995-7068 versión electrónica) es una publicación trimestral.
Impresión por Litografía López S. de R.L., Tegucigalpa, Honduras.
©Todos los derechos reservados. A excepción de propósitos de
investigación o estudio privado, crítica o revisión, los contenidos no
pueden ser reproducidos por ningún medio impreso ni electrónico
sin permiso de la Revista Médica Hondureña.
La Dirección de la Revista Médica Hondureña hace los máximos
esfuerzos para garantizar la seriedad científica del contenido, la
Revista, el Colegio Médico de Honduras y la casa editorial no se
responsabilizan por errores o consecuencias relacionadas con
el uso de la información contenida en esta revista. Las opiniones
expresadas en los artículos publicados son responsabilidad de los
autores y no necesariamente reflejan los criterios de la Revista o
del Colegio Médico de Honduras. Ninguna publicidad comercial
publicada conlleva una recomendación o aprobación por parte de la
Revista o del Colegio Médico de Honduras.

CONTENIDO DEL VOLUMEN 78. 3

EDITORIAL

- EL DENGUE: GRAVE PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA EN HONDURAS..... 117
Dengue: a severe public health problem in Honduras
Gustavo Avila Montes

ARTÍCULOS ORIGINALES

- SOBRE-EXPRESIÓN DEL FACTOR ENDOTELIAL DE CRECIMIENTO VASCULAR EN BLASTOS LEUCEMICOS E IMPLICACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA 118
Over expression of vascular endothelial growth factor in leukaemic blasts and implication for the treatment of acute myeloid leukaemia
Federico Ludwig Herrera Alemán

- LESIONES DE LA VIA BILIAR DURANTE COLECISTECTOMIA EN EL INSTITUTO HONDUREÑO DE SEGURIDAD SOCIAL DE TEGUCIGALPA 124
Bile Duct Injuries During Laparoscopic Cholecistectomy at the Honduran Institute of Social Security of Tegucigalpa
Edwin Fernández Galo

IMAGEN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

- CARCINOMA EX-ADENOMA PLEOMORFICO DE GLANDULA SALIVAL..... 128
Carcinoma ex pleomorphic adenoma of salivary gland
Luis Alberto Ortiz Colindres, Saúl Juárez, Olga M. Zavala

CASO CLÍNICO

- FISTULA ENTEROCUTANEA DE DIFÍCIL MANEJO 129
Difficult to treat enterocutaneous fistula
Edwin Fernández Galo

- MICOSIS INTRAMEDULAR. INFORME DE CASO 132
Intramedullary micosis. Case report
Jorge Eduardo Ortega, Ena Isabel Miller, Ángel Velásquez, Claudia Contreras, Heydy Young Argueta, Gilberto Enrique Luna

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

- FISIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DEL DENGUE 136
Pathophysiology and diagnosis of dengue
César Augusto Durán, Tania María Lanza, Jorge Arturo Plata

ARTÍCULO DE OPINIÓN

- DECLARACIÓN DE CARTAGENA PARA EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (TDAH): UN COMPROMISO PARA TODOS 142
Cartagena's Declaration for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Everyone's Commitment
Juan David Palacio Ortiz, Francisco De la Peña Olvera, Eduardo Barragán Pérez

- CELEBRACIÓN DEL DÍA MUNDIAL DE LA MALARIA 2010 EN HONDURAS 145
Commemoration of the World Malaria Day 2010 in Honduras
Daisy Guardiola, Jackeline Alger, Edward Buchanan, Manuel Sierra

HISTORIA DE LA MEDICINA	
CINCUENTA AÑOS DE SEGURIDAD SOCIAL EN HONDURAS.....	148
<i>Fifty years of social security in Honduras</i>	
Jorge Alberto Valle Reconco	
MOSQUITOS ANOFELES EN HONDURAS.....	152
<i>Anopheles mosquitoes in Honduras</i>	
Antonio Vidal	
ARTÍCULO ESPECIAL	
SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DEL DENGUE EN HONDURAS PERIODO 1991-2010	156
<i>Epidemiological situation of dengue in Honduras during the 1991-2010 period</i>	
Gustavo Adolfo Avila Montes, Roxana Araujo, Gabriel Orellana Herrera	
ANUNCIOS	
CALENDARIO DEL CENTRO NACIONAL DE EDUCACION MEDICA CONTINUA (OCTUBRE-DICIEMBRE 2010)	163
<i>Calendar of the National Center of Continuing Medical Education (October-December 2010)</i>	
INSTRUCCIONES PARA AUTORES	
INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	164
QUESTIONARIOS/QUESTIONNAIRES	
RESPUESTAS AL VOLUMEN 78(2) – ANSWERS ABOUT VOLUME 78(2)	167
PREGUNTAS AL VOLUMEN 78(3) – QUESTIONS ABOUT VOLUME 78(3)	168

EL DENGUE: GRAVE PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA EN HONDURAS

Dengue: a severe public health problem in Honduras

El dengue y su forma más grave el dengue hemorrágico nuevamente se ha vuelto a presentar en Honduras causando por primera vez las cifras más altas de casos de dengue hemorrágico y de defunciones. El impacto que la presente epidemia ha tenido ha obligado que desde el poder ejecutivo se creara una comisión de alto nivel responsable de coordinar las estrategias a nivel nacional para el control de la enfermedad.

Las razones para la aparición de la presente epidemia están bien documentadas en la literatura e incluyen entre otras, crecimiento poblacional desordenado, continuo y no planificado, carencia o limitación en la entrega de servicios públicos tales como el suministro de agua y la recolección de la basura, la circulación de múltiples cepas y serotipos en el país, la práctica extendida en el país de almacenamiento de agua de la población en recipientes sin ningún tipo de protección lo que favorece la oviposición de las hembras de *Aedes aegypti*, la adaptabilidad del mosquito *Aedes aegypti*, la falta de una política de disposición adecuada de las llantas viejas o usadas y debilitamiento de las actividades de los programas de control.

Además de las causas ya mencionadas, otra de las razones que podría estar contribuyendo a la epidemia es la ocurrencia del fenómeno de El Niño Oscilación del Sur (ENOS) y el cambio climático global. Recientemente en Costa Rica se ha reportado el desarrollo de un modelo predictor de las epidemias que se fundamenta en datos sobre anomalías en las temperaturas de la superficie del mar relacionadas a ENOS, y dos índices vegetativos que podría proveer información valiosa sobre la magnitud de las futuras epidemias. Los autores concluyen que los resultados de esta investigación pueden ser adaptados a los países latinoamericanos y ser de mucha utilidad para predecir futuras epidemias y por lo tanto aplicar oportunamente las medidas de prevención y control.

El costo que la actual epidemia ha tenido en el sistema de salud es difícil de calcular pero las estimaciones de los costos directos e indirectos de la epidemia de 1977 en Puerto Rico, que oscilaron entre 6,1 a 15,6 millones (aproximadamente US\$ 26 a 31 por caso sintomático) y de la epidemia de 1981 en Cuba, con un total de 344,203 casos reportados, que tuvo un costo de US\$ 103 millones (aproximadamente US\$ 299 por caso reportado) nos llevan a la reflexión de que es prioritario implementar un plan de acción permanente y sostenible que integre las acciones de control del vector desde una perspectiva intersectorial a fin de evitar en los próximos años epidemias mayores de dengue clásico y dengue hemorrágico.

El Colegio Médico de Honduras se ha sumado a los esfuerzos nacionales de control propiciando espacios de capacitación a sus agremiados para el manejo oportuno y adecuado de los casos de dengue clásico y dengue hemorrágico. Recientemente la Organización Mundial de la Salud ha emitido la nueva clasificación de los casos de dengue. De acuerdo a los expertos esta clasificación tiene un alto potencial de utilidad práctica en la decisión del clínico para determinar dónde y con qué frecuencia el paciente debe ser observado y tratado para evitar resultados fatales y para poder hacer comparaciones entre los sistemas de vigilancia de los diversos países. Honduras deberá en el corto plazo, consensuar la clasificación nacional que se está utilizando y adaptarla a la normativa internacional existente. Un ejemplo claro de la utilidad de esta clasificación se ha dado en la hermana República de El Salvador donde la aplicación de la misma ha permitido reducir las muertes por dengue grave en forma significativa.

Un aspecto que es meritorio destacar en la actual epidemia ha sido la participación de todos los sectores que de una u otra manera tienen ingerencia en el control del problema: instituciones de gobierno, empresa privada, ciudadanos organizados, sociedad civil y gobiernos locales para disminuir la incidencia de la enfermedad. Aunque los esfuerzos finalmente están dando los resultados esperados, la cuota de fallecidos ha sido la más alta desde la introducción de la enfermedad en el país. En el presente número se ha incluido un artículo en el cual los autores hacen una revisión de la situación epidemiológica del dengue en el periodo 1991-2010, las características más relevantes de la endemia y las conclusiones que los tomadores de decisiones deberán considerar en los planes a corto plazo para el control de la enfermedad.

Las lecciones dejadas por la actual epidemia no deben ser dejadas en el olvido una vez que se controle el problema, y desde ahora se deben intensificar las acciones para que no se repita esta experiencia dolorosa y dramática para la sociedad en el nuevo año. El abordaje del dengue como nuevamente se ha visto en esta oportunidad no solamente debe concentrarse en el manejo de los casos en los centros asistenciales, sino que debe comprender un enfoque comprensivo, que visualice a la enfermedad como un problema social y que las medidas de prevención y control involucren en todo momento a la comunidad desde su diseño, implementación, seguimiento y evaluación.

Gustavo Adolfo Avila Montes

SOBRE-EXPRESIÓN DEL FACTOR ENDOTELIAL DE CRECIMIENTO VASCULAR EN BLASTOS LEUCEMICOS E IMPLICACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Over expression of vascular endothelial growth factor in leukaemic blasts and implication for the treatment of acute myeloid leukaemia

Federico Ludwig Herrera Alemán

Klinikum Lüdenschheid, Lüdenschheid, Alemania

RESUMEN. Antecedentes: El factor endotelial de crecimiento vascular (VEGF) y su receptor celular VEGFR-2 ya han sido implicados en la vía endotelial principal necesaria para la neovascularización tumoral. Aún así, la importancia del sistema VEGF/VEGFR-2 en angiogenesis en tumores hematológicos como la leucemia mieloide aguda (LMA) no ha sido dilucidado. **Pacientes y métodos:** Evaluación de 32 pacientes con diagnóstico nuevo y no tratado de LMA, mediante inmunohistoquímica de biopsias de médula osea, se hizo comparación con 10 pacientes control. **Resultados:** La expresión de VEGF y VEGFR-2 fue significativamente mayor en pacientes con mayor grado de densidad microvascular comparado con aquellos con bajo grado (VEGF: $p=0.024$; VEGFR-2: $p=0.040$) y también mayor que en los controles ($P>0.001$), mostrando correlación con la densidad microvascular de médula osea. Los pacientes que alcanzaron una remisión completa después de quimioterapia mostraron niveles bajos normales de VEGFR-2. **Conclusión:** Se encontró evidencia sobre la aumentada expresión de VEGF/VEGFR-2 en blastos leucémicos, así como la correlación con angiogenesis de pacientes con LMA. Esto sugiere que el sistema VEGF/VEGFR-2 puede ser utilizado como objetivo prometedor en las estrategias de terapia antiangiogénica y antileucémica en LMA. **Rev Med Hondur 2010;78(3):113-168.** **Palabras clave:** VEGFR-2, angiogenesis; leucemia mieloide aguda.

La angiogenesis, un proceso complejo en el cual nuevos microvasos se forman a partir de los vasos preexistentes es un requerimiento absoluto para la viabilidad y crecimiento de tumores sólidos.¹ La información reciente sugiere el involucramiento de angiogenesis en la fisiopatología de las enfermedades tumorales hematológicas. Recientemente varios autores hemos reportado un aumento de la angiogenesis en la médula osea de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA)²⁻¹³ y la normalización de la densidad microvascular en la médula osea en pacientes que alcanzaron una Remisión Completa (CR) después de quimioterapia.³ De similar forma, el aumento de la densidad microvascular de la médula osea ha sido descrita en pacientes con Síndrome Mielodisplásico (MDS) y Mieloma Múltiple⁴⁻⁷ así como la Leucemia Linfocítica en niños y Leucemia Linfocítica de Células B en adultos⁸⁻⁹ y más recientemente el Linfoma no-Hodgkin (NHL).¹⁰

La angiogenesis tumoral depende de la expresión de mediadores específicos que inician la cascada de eventos que guían a la formación de nuevos microvasos.¹¹ Entre estos el Factor Endotelial de Crecimiento Vascular (VEGF) juega un rol importante en la inducción de la neovascularización de tumores sólidos.¹² Se sugiere también que niveles elevados de VEGF contribuyen al pronóstico adverso de pacientes al promover el crecimiento celular, la supervivencia y migración de células leucémicas así como reduciendo la sensibilidad de las células leucémicas a agentes inductores terapéuticos.¹³ La expresión de VEGF está asociada con angiogenesis, la agresividad tumoral o pronóstico pobre en variados tumores humanos incluyendo mama, intestino, pulmón, estómago, riñón y cáncer orofaríngeo.¹³⁻²⁰

El VEGFR-1 (Flt-1) y VEGFR-2 (Flk-1/KDR), Receptor 1 y 2 del Factor Endotelial de Crecimiento Vascular, son los 2 principales receptores en la vía de la tirosin quinasa que median los efectos biológicos varios del VEGF.¹² Estudios en homocigotos genéticamente alterados sugiere que la expresión de VEGFR-2 es importante para la vasculogenesis y angiogenesis mientras VEGFR-1 podría jugar un rol más en la remodelación vascular²¹⁻²². Más aun, bloqueando la recepción del VEGFR-2 resultó en inhibición del crecimiento y metástasis tumoral en modelos con animales²³⁻²⁵ y el crecimiento del Glioblastoma fue inhibido en ratones negativamente dominantes para VEGFR-2.²⁶

Por otro lado ya hay datos recientes que sugieren un importante rol del VEGF en tumores hematológicos. Ha sido demostrado que muchas de las líneas celulares leucémicas humanas expresan VEGF.²⁷⁻²⁸ Se ha encontrado que los blastos de la LMA y las células B de la Leucemia Linfocítica Crónica aislados producen y secretan VEGF.²⁷⁻²⁹ Un reciente estudio ha mostrado que la expresión de VEGF está restringida a mieloblastos y elementos mieloides inmaduros en subtipos de MDS³⁰ y el VEGF ha sido encontrado en rangos elevados en pacientes con mielofibrosis idiopática.³¹

Más aun, en una serie de 99 pacientes nuevos diagnosticados con LMA, Aguayo et al³² encontraron que el aumento celular de VEGF es un factor independiente de mal pronóstico en pacientes con LMA. El VEGF del tipo C es otro miembro de la familia de los factores de crecimiento vascular endotelial que es expresado por blastos leucémicos en una proporción significativa de pacientes con LMA.³³

En el pasado se pensó que el VEGFR-2 era expresado exclusivamente por células endoteliales adultas, pero se ha demostrado recientemente que el VEGFR-2 está presente en subseries de células hematológicas pluripotenciales primitivas,³⁴ así como en algunas líneas celulares leucémicas y blastos aislados de pacientes

Recibido 06/2010, aceptado con modificaciones 05/08/2010
Correspondencia: Dr. Federico Ludwig Herrera Alemán, Klinikum Lüdenschheid, Paulmannshöher Str. 14, 58515 Lüdenschheid, Alemania. Correo-E: fludwig05@yahoo.de

con LMA.^{27,28,36,36} En contraste, Bellamy et al³⁰ no pudieron detectar la expresión de VEGFR-2 en blastos de LMA desarrollando inmunohistoquímica en biopsias de coágulos de médula ósea. Entonces, el rol de la expresión de VEGFR-2 en LMA sigue siendo controvertido.

El objetivo de nuestro estudio fue determinar la expresión de VEGF/receptores-VEGF y su relación con la angiogénesis en la médula ósea de pacientes adultos nuevos, diagnosticados y no tratados por LMA. Además, evaluamos la expresión de VEGF y sus dos receptores en la médula ósea de pacientes después de recibir quimioterapia.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Se seleccionó al azar a 32 de 62 pacientes con diagnóstico nuevo de LMA no tratada diagnosticada en la Klinikum Lüdenscheld de Alemania. En dichos pacientes, el grado de angiogénesis de la médula ósea al momento de presentación ya fue publicado previamente.³ Su rango de edad fue de 21 a 78 años. Se utilizó las muestras de médula ósea de dichos pacientes. Se tomó un subgrupo representativo del grupo original de 62 pacientes, haciendo la elección al azar ajustada a la frecuencia de distribución de los subtipos de LMA más comunes de acuerdo a la definición del Grupo Cooperativo Francés-Americano-Inglés (FAB).³⁷ Debido a la poca frecuencia de los tipos M0, M3 y M6 en el grupo original FAB, los mismos fueron excluidos de la elección para evitar sesgos potenciales.

Se utilizó las muestras de 10 controles no seleccionados que fueron tomados de un grupo original de 22 pacientes quienes han sido analizados previamente respecto la densidad microvascular en la médula ósea.³ Estos controles consistieron en pacientes adultos de 17 a 77 años con diferentes enfermedades previamente diagnosticadas pero con morfología medular ósea normal, demostrada por citología y análisis histológico. De todos los pacientes con LMA y los controles se obtuvo una biopsia de médula ósea (cresta ilíaca) para diagnóstico histológico en el día de presentación (día 0). Del subgrupo de 8 pacientes con LMA, se obtuvo biopsias adicionales en el día 16 después de la quimioterapia de inducción (médula ósea hipoplásica) y al momento de la remisión completa. Después de cada biopsia, se obtuvo un aspirado de médula ósea a través de punciones separadas con fines de análisis citológicos.

Los resultados de la expresión del VEGF los pacientes fueron comparados con el grado de expresión en biopsias de médula ósea de 10 pacientes con otras enfermedades variadas que tenían una médula ósea de morfología normal. No se usó como control tejidos que fueran de pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin o carcinoma de riñón.

Tinción inmunohistoquímica

Las muestras de médula ósea fueron fijadas en paraformaldehído, decalcificadas con EDTA e impregnadas en parafina. Se estudiaron inmunohistoquímicamente cortes seriados (4- μ m-grosor) de cada muestra para determinar la expresión del VEGF y sus receptores mediante anticuerpos de conejo policlonales anti-human VEGF. La coloración de inmunohistoquímica fue realizada con la técnica alcalina fosfatasa / antialcalina fosfatasa en doble puente. Los cortes de tejido fueron desparafinados en xilol y rehidratados

en una serie de etanol graduado. Las muestras fueron pretratadas para promover la recaptación antigénica en un microondas a 400W, 2 veces por 7 minutos en 10 mmol/l citrato sódico, pH 6.0. Los anticuerpos primarios fueron agregados durante la noche a 4 grados centígrados. Los pasos subsiguientes fueron realizados de acuerdo a las instrucciones de manufactura (Dako). El substrato fast red (Dako) suplementado con levamisol fue utilizado para revelar al actividad de la fosfatasa.

Como se publicó previamente, los cortes adyacentes de cada una de las muestras de médula ósea procesadas en este estudio fueron previamente teñidas inmunohistoquímicamente con marcadores específicos de las células endoteliales (Factor Antihumano de Von Willebrand y anticuerpos anti-human trombomodulina) para el análisis de densidad microvascular (siglas en inglés, MVD).³ La media de MVD en los 32 pacientes LMA fue de 22.4 (LQ-HQ: 19.2-28.8) microvasos/500x (aumento) y 12.2 (10.6-14.3) microvasos/500x en los diez pacientes control respectivamente. La MVD corresponde al número promedio de microvasos contados en los campos de aumento 500x usando microscopio de luz.³

Análisis de expresión de VEGF, VEGFR-1 y VEGFR-2

La coloración inmunológica fue realizada simultáneamente por dos investigadores experimentados usando microscopía de luz. Los investigadores actuaron en ciego respecto de las características clínicas de los pacientes y conteo de los vasos microscópicos en la médula ósea al realizar la evaluación del factor de crecimiento. La expresión de las proteínas VEGF, VEGFR-1 y VEGFR-2 fue evaluada en forma semicuantitativa valorando la proporción e intensidad de las células teñidas de acuerdo a métodos publicados, con las modificaciones apropiadas.^{17,38-39}

Primero, se hizo escaneo todo el corte de la médula ósea en aumentos de 100x y 250x y del porcentaje de células positivas teñidas con cada anticuerpo específico dentro de áreas celulares fue estimado de acuerdo a una escala de 3 grados (1 = < 10 % células positivas, 2 = 10-50 % células positivas, 3 = > 50 % de células positivas). Subsecuentemente, la intensidad de la tinción positiva fue evaluada en 3 campos representativos de 500x seleccionados en cada corte después del estudio inicial en aumentos de 100x y 250x. El grado de intensidad de la tinción celular dentro de los campos fue definido de la siguiente manera : 1 = muy escaso o negativo, 2 = < 50 % células con tinción moderada, 3 = > 50 % células con tinción moderada, 4 = < 50 % células con tinción intensa, 5 = > 50 % células con tinción intensa.

Los resultados fueron expresados como unidades arbitrarias (AU). En cada muestra de las biopsias, la expresión de VEGF, VEGFR-1, VEGFR-2 fueron evaluadas en dos a tres cortes, procesados y evaluados por inmunohistoquímica en forma independiente y calculando el valor medio. Evaluamos la tinción solo dentro del área celular como ya previamente descrito para el conteo de microvasos en la médula ósea, ya que las áreas no celulares (tejido óseo, grasa, áreas de tejido conectivo y áreas de necrosis) carecen de microvasos, lo que podría entorpecer los resultados y la comparación entre VEGF y sus receptores y el grado de angiogénesis en muestras de médula. Las áreas de tinción adyacente al hueso o tejido conectivo denso fueron excluidas, debido a que la vascularización no es representativa de angiogénesis en estas áreas.³

Quantificación de la infiltración de blastos leucémicos y los criterios de respuesta a la quimioterapia

Se realizó análisis cuantitativos de la infiltración de blastos leucémicos en aspirados de médula ósea en análisis citológicos de rutina descritos por el grupo colaborativo FAB.³⁷ La remisión completa fue definida como la médula ósea con hematopoyesis normal de todas las líneas celulares con menos de 5 % células blásticas y conteos celulares periféricos como mínimo 1500 neutrófilos/ μ l y 100,000 plaquetas/ μ l.⁴⁰

Análisis de datos

Los datos se presentan como grupos individuales o como mediana, rangos intercuartiles (low quartile-high quartile (LQ-HQ)). La diferencia en la expresión de VEGF, VEGFR-1, ó VEGFR-2 entre grupos LMA y control, así como entre pacientes LMA con densidad microvascular alta y baja fueron analizados con el test de Mann-Whitney Rank Sum, para grupos independientes.^{3,41,42} El test Wilcoxon fue utilizado para comparar la expresión de proteína en la médula ósea de pacientes individuales al momento del diagnóstico y después de la quimioterapia de inducción. Dos valores de P menores de 0.05 fueron considerados significativos, se utilizó correcciones para el número de comparaciones (Bonferroni test) cuando fueron requeridas (datos totales no mostrados).

Aspectos éticos

Todos los pacientes fueron previamente informados sobre el estudio. Se cumplió con todas las regulaciones éticas alemanas para este proyecto.

RESULTADOS

Las características de los pacientes y los controles se describen en el Cuadro 1. El antígeno de VEGF fue consistentemente detectado en cada muestra de médula ósea de pacientes con LMA, así como en los pacientes control. Las áreas de tinción positiva homogénea para VEGF estaban ampliamente distribuidas en las regiones celulares de las muestras de médula ósea de pacientes con LMA al día de presentación. Treinta pacientes mostraron extensiva tinción para VEGF, mientras que solo dos pacientes mostraron áreas limitadas para tinciones de VEGF. En los casos con linfoma

no Hodgkin y carcinoma de riñón, la médula ósea no se encontró involucrada histológicamente (Cuadro 1).

La tinción proteica del VEGF de las 32 muestras de médula ósea de paciente LMA alcanzó un rango de 1.1 a 9.0 AU con un valor medio de 4.2 Unidades Arbitrarias (AU) (LQ-HQ : 3.1-6.1), mientras las muestras en pacientes control (n=10) mostraron tinciones de la proteína VEGF significativamente débil (media, LQ-HQ : 2.9, 2.5-3.3 AU ; Mann-Whitney test, p= 0.01).

La médula ósea de pacientes con LMA se tiñó positivamente para el receptor de membrana celular asociado tirosinquinasa VEGFR-1 y VEGFR-2. Sin embargo, la intensidad de la tinción para VEGFR-1 y VEGFR-2 fue diferente. Nueve pacientes (28 %) presentaron una tinción muy leve o negativa para VEGFR-1 (rango < 1.5 AU). En contraste 31 de 32 pacientes presentaron una tinción fuerte y solo un paciente presentó una tinción débil para VEGFR-2 (rango 1.4 AU). La tinción positiva para VEGFR-2 fue citoplasmática y con acentuación de la membrana. La expresión de proteína VEGFR-1 presentó una distribución heterogénea dentro del área celular en los cortes de médula con un patrón de tinción celular similar a los controles. Un patrón de tinción diferente se observó para VEGFR-2, positiva, en forma uniforme y ampliamente distribuida a través de la región celular en los cortes de médula de pacientes con LMA. En general, se observó más área con tinción positiva para VEGFR-2 que para VEGFR-1.

Congruentemente, la expresión de proteína VEGFR-1 en la médula ósea de pacientes AML mostró rangos de tinción leves (media, (LQ-HQ) : 1.8 (1.4-2.7) AU) sin variación significativa respecto de los resultados mostrados por las muestras control 2.7 (1.6-3.6) AU; Mann-Whitney test, p = 0.224). En contraste, los cortes de médula ósea de pacientes con LMA mostró rangos significativamente elevados para VEGFR-2 respecto del grupo control (media (LQ-HQ):AML, 3.8 (2.3.6.3) AU; controles, 1.8 (1.3-1.9) AU ; Mann-Whitney test (p< 0.001).

La médula ósea de los pacientes con LMA mostró frecuentemente alta infiltración por células blásticas. El porcentaje medio (LQ-HQ) de blastos fue de 83 % (50-90 cel.). Así, la proteína de VEGF y sus receptores fueron detectada en forma consistente en los blastos leucémicos de las muestras de médula ósea. Los rangos medios de tinción (LQ-HQ) para VEGF, VEGFR-1 y VEGFR-2 en relación a los subtipos LMA-FAB se muestran en el Cuadro 2. Los análisis estadísticos no revelaron diferencias significantes en esta expresión del VEGF, tampoco de sus receptores entre los cuatro subtipos de LMA considerados para análisis.

La expresión de VEGF y VEGFR-2 en la médula ósea mostró estar relacionada a los rangos de densidad microvascular (MVD) en el grupo de pacientes con LMA, así como en toda la población del estudio (32 pacientes con LMA y 10 pacientes control). En contraste, los valores medios para VEGFR-1 no mostraron diferencias significativas entre pacientes con LMA con alta y baja MVD, tampoco en los pacientes control. Más aún, se observó una correlación positiva de la expresión de VEGF en la médula ósea con el grado de MVD (rs = 0.566 para 32 pacientes en LMA y 10 pacientes control, p<0.001). El conteo de microvasos también se correlacionó con los rangos de tinción para VEGFR-2 pero no para VEGFR-1.

De los 32 pacientes con LMA investigados, 22 alcanzaron una completa remisión (CR) después de recibir quimioterapia estandar

Cuadro 1. Características de los pacientes con LMA y los pacientes control estudiados.

	Pacientes con LMA (n = 32)	Pacientes control (n = 10)
Edad (años) ^a	64 (21-78)	54 (17-77)
Sexo (masculino/femenino)	18 / 14	7 / 3
FAB (distribución ^b)	5 M1, 13 M2, 6 M4, 8 M5	-
% blastos leucémicos ^a (médula ósea)	83 % (50-90)	-
Enfermedad	-	Linfoma no Hodgkin, n=1 Carcinoma renal, n=1 Enfermedad no maligna, n=8

^aMediana (rango)

^bFrench-American-British classification for AML³⁷

Cuadro 2. Grados de tinción para expresión de VEGF, VEGFR-1 y VEGFR-2 según los subtipos de leucemia

Subtipos de leucemia mieloide aguda	Casos	VEGF (AU) ^a	VEGFR-1 (AU) ^a	VEGFR-2 (AU) ^a
M1	5	2.9 (2.2-4.4)	1.4 (1.0-1.5)	5.3 (4.7-5.9)
M2	13	4.0 (3.3-4.9)	2.7 (1.5-3.5)	4.4 (2.9-7.0)
M4	6	6.6 (5.7-7.0)	1.9 (1.6-2.1)	2.7 (2.2-3.8)
M5	8	4.1 (3.7-5.6)	1.8 (1.5-2.2)	3.6 (2.3-4.1)
Pacientes control	10	2.9 (2.5-3.3)	2.7 (1.6-3.6)	1.6 (1.3-1.9)

^alos valores representan media y rango intercuartil de Unidades arbitrarias (AU). Análisis de significancia para todas las diferencias entre los subtipos de LMA.

^bsubtipos de LMA de acuerdo a la clasificación de French-American-British³⁷

de acuerdo a los protocolos AMLCG.⁴³ La expresión de VEGF o sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 en la médula ósea de los pacientes al día de presentación no mostraron diferencias significativas respecto de los niveles de los mismos en la médula ósea de los pacientes que no alcanzaron una remisión completa.

Para estudiar el efecto de la quimioterapia en la expresión de VEGF, VEGFR-1 y VEGFR-2 se tomaron biopsias subsiguientes de ocho pacientes AML en el día 16 después de la quimioterapia de inducción usando el protocolo TAD (dosis estandar de Citarabine, daunorubicina y 6-tioguanina)⁴³ y al momento de alcanzar la remisión completa (Cuadro 3). Las comparaciones individuales entre las biopsias tomadas en el día 16 y al día de presentación (día 0) no mostraron diferencias significativas en los rangos de tinción de VEGF (p= 0.09, Wilcoxon test). La expresión de VEGF persistió elevada en las biopsias de médula ósea tomadas a los pacientes después de alcanzar la remisión completa.

Cuadro 3. Expresión del VEGF, VEGFR-1 y VEGFR-2 en el día de presentación y después de la quimioterapia de inducción

Momento	VEGF (AU) ^a	VEGFR-1 (AU) ^a	VEGFR-2 (AU) ^a
Día 0	4.4 (3.2-4.9)	1.3 (1.0-1.3)	4.2 (2.4-6.9)
Día 16	2.9 (2.6-3.9)	1.3 (1.2-1.8)	1.3 (1.2-1.8)
Remisión completa (CR)	4.4 (3.8-5.1)	2.0 (1.5-2.7)	1.3 (1.3-1.3)

^alos valores representan mediana y rangos intercuartiles de unidades arbitrarias (AU). La diferencia en los niveles de VEGFR-1 entre las médulas óseas al día de presentación (día 0) y remisión completa (CR) fueron significativos (p= 0.014; Wilcoxon test). Los niveles disminuidos de VEGFR-2 fueron significativos al día 16 y al momento de la remisión completa comparado con niveles al día 0 (p= 0.009; Wilcoxon test). Nivel de significancia aceptada acorde con el procedimiento de Bonferroni fue de p<0.025.

DISCUSION

El presente análisis inmunohistoquímico de biopsias de médula ósea ha documentado claramente la expresión elevada de VEGF y su receptor VEGFR-2 en células blásticas leucémicas en pacientes nuevos diagnosticados y no tratados por LMA. En la literatura médica ya se ha reportado antes la expresión de VEGF y VEGFR-2 en células blásticas aisladas de pacientes con LMA, así como en líneas celulares de LMA.^{2, 27,28,32} Nuestro reporte demuestra un incremento significativo de los niveles de VEGF y VEGFR-2 in situ en la médula ósea de pacientes con LMA comparados con pacientes control. Además, la médula ósea del 70 % de los pacientes con LMA mostró 1.5 a 6.0 folios mayor expresión de VEGFR-2 que la media del grupo control.

Estos datos son consistentes con evidencia publicada recientemente sobre la actividad angiogénica aumentada en pacientes con LMA.^{2-4,10,13,32} Los estudios existentes con tumores sólidos en los cuales VEGF y su receptor celular VEGFR-2, implica a la vía endotelial como clave para la neovascularización tumoral.²⁶ En contraste, hay poca información sobre la importancia de estos receptores angiogénicos de los factores de crecimiento endotelial en patología maligna hematológica.

Nuestros hallazgos correlacionan con reportes de proteína VEGF elevada en blastos de LMA primario comparado con células mononucleares normales de médula,²⁷ así como elevación en plasma⁴ y VEGF celular en pacientes con LMA comparados con pacientes control.^{10,13,32} Otros estudios han demostrado que el VEGF inhibe la apoptosis inducida por quimioterapia en células hematopoyéticas al inducir el factor antiapoptótico MCL1,⁴⁴ y que el VEGF estimula la proliferación de células leucémicas in vitro,^{13, 30, 36,38} un efecto mediado a través del VEGFR-2.³⁶ Recientemente, nuestro grupo ha reportado la remisión estable en un paciente con LMA, quien presentaba recaídas refractarias después de regímenes de quimioterapia estándar. El paciente remitió al administrarle SU5416, un inhibidor de los receptores de la tirosinquinasa que hace blanco en el VEGFR-2 y el receptor del factor de células madre (c-kit).⁴⁵

Otros estudios que aplicaron de forma similar una molécula antiangiogénica combinada con un agente quimioterapéutico como la Idarubicina han mostrado buenos resultados en el tratamiento de la LMA.⁵⁹ El SU5416 inhibe los receptores a través de VEGFR-1 igualmente.⁴⁶ Estos datos sugieren que el incremento de la expresión de VEGF y sus receptores en blastos leucémicos juegan un rol importante en la fisiopatología de la LMA. Nosotros observamos células positivas de VEGFR-1 en áreas celulares de médula ósea normal. La intensidad y patrón de distribución de las tinciones no fue diferente en muestras de LMA. Esta observación no parece apoyar un rol importante del VEGF/VEGFR-1 en muestras de LMA y correlaciona con resultados en un modelo de leucemia humana, en el cual anticuerpos monoclonales contra VEGFR-1 humano o murino no tienen efectos en la sobrevivencia de los ratones.⁴⁷

Los niveles de VEGF en la médula ósea se mantuvieron elevados aún cuando nuestros pacientes alcanzaron una remisión completa después de quimioterapia, en contraste con otros estudios donde el VEGF fue encontrado disminuido en pacientes con LMA que alcanzaron una remisión completa y elevados en aquellos que no alcanzaron la remisión completa.¹⁰ Creemos que la diferencia en los resultados se basa en factores relacionados a las células hematopoyéticas progenitoras, incluyendo los eritroblastos que expresan

y liberan VEGF por estimulación con citoquinas *in vitro*⁴⁸ y que han sido identificadas como fuente principal de VEGF en médulas normales.⁴⁹ Estas células podrían contribuir a los elevados niveles de VEGF en la médula ósea regenerativa.

Asimismo, se ha demostrado que los medicamentos citotóxicos inducen la apoptosis endotelial directa e indirectamente en modelos animales.^{50,51} Así, el incremento en la expresión de VEGF/VEGFR-1 en médulas tras remisión completa podría ser importante no solamente para la regeneración de la hematopoyesis sino también para el remodelamiento vascular durante la recuperación de la médula ósea tras quimioterapia intensiva. El hecho que los ratones con deficiencia en VEGFR-1 presentan malformaciones vasculares sugiere que el VEGFR-1 juega un rol en el remodelamiento vascular.^{22,52,53} El tipo de células con incremento de la expresión de VEGFR-1 en pacientes en remisión completa deberá ser definido en posteriores estudios. Aun así, es ya bien conocido que VEGFR-1 es expresado por varias células hematopoyéticas maduras incluyendo células dendríticas y monocíticas.^{54,55}

Las células mieloides positivas para VEGFR-1 activadas han mostrado liberar factores angiogénicos como el VEGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y factor neurotrófico derivado del cerebro, los cuales realzan la formación y estabilidad vascular.^{56,57} Más aún, el reclutamiento de células hematopoyéticas positivas para VEGFR-1 mostró conferir estabilidad a los nuevos vasos

en tumores en un modelo animal.⁵⁸ Todos estos estudios apoyan nuestra hipótesis que la expresión de VEGF/VEGFR-1 en médulas óseas en remisión completa ocurre en las células hematopoyéticas no malignas y contribuyen no solo a la regeneración de la hematopoyesis sino también el remodelamiento vascular después de quimioterapia intensiva citotóxica.

Nuestro estudio ha mostrado que la leucemia mieloide aguda en adultos está asociada con el incremento en la expresión de VEGF y su receptor de membrana VEGFR-2 en la médula ósea. Más aun, VEGF y VEGFR-2 pero no VEGFR-1 fueron relacionados al grado de angiogenesis en la médula ósea. Estos resultados junto con la disminución significativa de VEGFR-2 en pacientes con LMA quienes alcanzaron una remisión completa después de la quimioterapia de inducción, apoyan fuertemente la hipótesis del importante rol del VEGF y VEGFR-2 en LMA. Estos hallazgos sugieren que las terapias haciendo blanco en VEGFR-2 pueden constituir una estrategia novel para el tratamiento de la LMA.

Agradecimiento

A todos los que directa e indirectamente participaron en este proyecto en la parte técnica, así como en los aportes científicos, principalmente a: Dra. Teresa Padró, Sandra Ruiz, Dr. Wolfgang E. Berdel, PhD., Dr. Rolf M. Mesters, y Westfaelische Wilhelm Universitaet Muenster, Alemania.

REFERENCIAS

- Folkman, J., D'Amore, PA., Blood vessel formation: what is its molecular basis? *Cell* 1996;87:1153-55.
- Herrera F, Contreras CR. Nuevos abordajes en cáncer dirigiendo el factor tisular a blancos vasculares tumorales. *Rev Med Hondur* 2004;72:145-54.
- Padró T, Ruiz S, Bieker R, Bürger H, Steins M, Kienast J, et al. Increased angiogenesis in the bone marrow of patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2000;95:2637-44.
- Aguayo A, O'Brien S, Keating M, Manshoury T, Barlogie B, Koller C, et al. Angiogenesis in acute and chronic leukemias and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000;96:2240-45.
- Pruneri G, Bertolini F, Soligo D, Carboni N, Cortolezzi A, Ferruci PF, et al. Angiogenesis in myelodysplastic syndromes. *Br J Cancer* 1999;81:1398-1401.
- Vacca A, Ribatti D, Roncali L, Ranieri G, Serio G, Silvestris F, et al. Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1994;87:503-08.
- Rajkumar SV, Fonseca R, Witzig TE, Gertz MA, Greipp PR. Bone marrow angiogenesis in patients achieving complete response after stem cell transplantation for multiple myeloma. *Leukemia* 1999;13:469-72.
- Perez-Atayde AR, Sallan SE, Tedrow U, Connors S, Allred E, Folkman J. Spectrum of tumor angiogenesis in the bone marrow of children with acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pathol* 1997;150:815-21.
- Kini AR, Kay NE, Peterson LC. Increased bone marrow angiogenesis in B cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2000;14:1414-18.
- Negaard HF, Iversen N, Bowitz-Lothe IM, Sandset PM, Steinsvik B, Ostensstad B, et al. Increased bone marrow microvascular density in haematological malignancies is associated with differential regulation of angiogenic factors. *Leukemia* 2009;23(1):162-9.
- Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000;407:249-57.
- Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999;13:9-22.
- Wegiel B, Ekberg J, Talasila KM, Jalili S, Persson JL. The role of VEGF and a functional link between VEGF and p27Kip1 in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2009;23(2):251-61.
- Linderholm B, Tavelin B, Grankvist K, Henriksson R. Vascular endothelial growth factor is of high prognostic value in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16:3121-28.
- Linderholm B, Grankvist K, Wilking N, Johansson M, Tavelin B, Henriksson R. Correlation of vascular endothelial growth factor content with recurrences, survival, and first relapse site in primary node-positive breast carcinoma after adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2000;18:1423-31.
- Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana CD, Cleary KR, Ellis LM. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis and proliferation of human colon cancer. *Cancer Res* 1995;55:3964-68.
- Yuan A, Yu CJ, Chen WJ, Lin FY, Kuo SH, Luh KT, et al., Correlation of total VEGF mRNA and protein expression with histologic type, tumor angiogenesis, patient survival and timing of relapse in non-small-cell lung cancer. *Int J Cancer* 2000;89:475-83.
- Maeda K, Chung YS, Ogawa Y, Takatsuka S, Kang SM, Ogawa M, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma. *Cancer* 1996;77:858-63.
- Paradis V, Ben Lagha N, Zeimoura L, Blanchet P, Eschwege P, Ba N, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in renal carcinomas. *Virchows Arch* 2000;436:351-56.
- Smith BD, Smith GL, Carter D, Sasaki CT, Haffy BG. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein levels in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18:2046-52.
- Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1 deficient mice. *Nature* 1995;376:62-66.
- Fong GH, Rossant J, Gertsenstein M, Breitman ML. Role of Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. *Nature* 1995;376: 66-70.
- Shaheen RM, Davis DW, Liu W, Zebrowski BK, Wilson MR, Bucana CD, et al. Antiangiogenic therapy targeting the tyrosine kinase receptor for vascular endothelial growth factor receptor inhibits the growth of colon cancer liver metastasis and induces tumor and endothelial cell apoptosis. *Cancer Res* 1999;59:5412-16.
- Prewett M, Huber J, Li Y, Santiago A, O'Connor W, King K, et al. Antivascular endothelial growth factor receptor (fetal liver kinase 1) monoclonal antibody inhibits tumor angiogenesis and growth on several mouse and human tumors. *Cancer Res* 1999;59:5209-18.
- Skobe M, Rockwell P, Goldstein N, Vosseler S, Fusenig NE. Halting angiogene-

- sis suppresses carcinoma cell invasion. *Nat Med* 1997;3:1222-27.
26. Millauer B, Schawver LK, Plate KH, Risau W, Ullrich A. Glioblastoma growth inhibited in vivo by a dominant-negative Flk-1 mutant. *Nature* 1994;367:576-79.
 27. Fiedler W, Graeven U, Ergün S, Verago S, Kilic N, Stockschröder M, Hossfeld DK. Vascular endothelial growth factor, a possible paracrine growth factor in human acute myeloid leukemia. *Blood* 1997;89:1870-75.
 28. Bellamy WT, Richter L, Frutiger Y, Grogan TM. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in hematopoietic malignancies. *Cancer Res* 1999; 59:728-33.
 29. Chen H, Treweeke AT, West DC, Kathleen JT, Cawley JC, Zuzel M, Toh CH. In vitro and in vivo production of vascular endothelial growth factor by chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood* 2000;96:3181-87.
 30. Bellamy WT, Richter L, Sirjani D, Roxas C, Glinsmann-Gibson B, Frutiger Y, et al. Vascular endothelial growth factor is an autocrine promoter of abnormal localized immature myeloid precursors and leukemia progenitor formation in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2001;97:1427-34.
 31. Di Raimondo F, Azzaro MP, Palumbo GA, Bagnato S, Stagno F, Giustolisi GM, et al. Elevated vascular endothelial growth factor (VEGF) serum levels in idiopathic myelofibrosis. *Leukemia* 2001;15:976-80.
 32. Aguayo A, Estey E, Kantarjian H, Mansouri Gidel C, Keating M, Giles F, et al. Cellular vascular endothelial growth factor is a predictor of outcome in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1999;94:3717-21.
 33. Fiedler W, Graeven U, Ergün S, Verago S, Kilic N, Stockschröder M, et al. Expression of FLT4 and its ligand VEGF-C in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1997;11:1234-37.
 34. Ziegler BL, Valtieri M, Almeida Porada G, De Maria R, Müller R, Masella B, et al. KDR receptor: a key marker defining hematopoietic stem cells. *Science* 1999;285:1553-58.
 35. Katoh O, Tsuchi H, Kawaiishi K, Kimura A, Satow Y. Expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor gene, KDR, in hematopoietic cells and inhibitory effect of VEGF on apoptotic cell death caused by ionizing radiation. *Cancer Res* 1995;55:5687-92.
 36. Dias S, Hattori K, Zhu Z, Heissig B, Choy M, Lane W, et al. Autocrine stimulation of VEGFR-2 activates human leukemic cell growth and migration. *J Clin Invest* 2000;106:511-21.
 37. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103:620-25.
 38. Decaussin M, Sartelet H, Robert C, Moro D, Claraz C, Brambilla C, et al., Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its two receptors (VEGF-R1-Flt1 and VEGF-R2-Flk1-KDR) in non-small cell lung carcinomas (NSCLCs): correlation with angiogenesis and survival. *J Pathol* 1999;188:369-77.
 39. Gobbi H, Dupont WD, Simpson W, Plummer WD, Schuyler PA, Olson SJ, et al. Transforming growth factor- β and breast cancer risk in women with mammary epithelial hyperplasia. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2096-2101.
 40. Cheson BC, Cassileth PA, Head DR, Schiffer CA, Bennett JM, Bloomfield CD, et al., Report of the National Cancer Institute-sponsored Workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1990;8:813-19.
 41. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
 42. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and example. *Br J Cancer* 1977;35:1-39.
 43. Büchner T, Hiddemann W, Wörmann B, Löffler H, Gassmann W, Haferlach T, et al. Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group. *Blood* 1999;93:4116-24.
 44. Katoh O, Takahashi T, Oguri T, Kuramoto K, Mihara K, Kobayashi M, et al. Vascular endothelial growth factor inhibits apoptotic death in hematopoietic cells after exposure to chemotherapeutic drugs by inducing MCL1 as an antiapoptotic factor. *Cancer Res* 1998;58:5565-69.
 45. Mesters RM, Padró T, Bieker R, Steins M, Kreuter M, Göner M, et al. Stable remission after administration of the receptor tyrosine kinase inhibitor SU5416 in a patient with refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2001;98:241-43.
 46. Mendel DB, Laird AD, Smolich BD, Blake RA, Liang C, Hannah AL, et al. Development of SU5416, a selective small molecule inhibitor of VEGF receptor tyrosine kinase activity, as an antiangiogenesis agent. *Anticancer Drug Des* 2000;15:29-41.
 47. Dias S, Hattori K, Heissig B, Zhu Z, Wu Y, Witte L, et al. Inhibition of both paracrine and autocrine VEGF/VEGFR-2 signaling pathways is essential to induce long-term remission of xenotransplanted human leukemias. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10857-62.
 48. Bautz F, Rafii S, Kanz L, Möhle R. Expression and secretion of vascular endothelial growth factor-A by cytokine-stimulated hematopoietic progenitor cells: possible role in the hematopoietic microenvironment. *Exp Hematol* 2000;28:700-6.
 49. Tordjman R, Delaire S, Plouet J, Ting S, Gaulard P, Fichelson S, et al. Erythroblasts are a source of angiogenic factors. *Blood* 2001;97:1968-74.
 50. Klement G, Baruchel S, Rak J, Man S, Clark K, Hicklin DJ, et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest* 2000;105:R15-R24.
 51. Browder T, Butterfield CE, Kråling BM, Shi B, Marshall B, O'Reilly MS, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 2000;60:1878-86.
 52. Fong GH, Zhang L, Bryce DM, Peng J. Increased hemangioblast commitment, not vascular disorganization, is the primary defect in flt1 knock-out mice. *Development* 1999;126:3015-25.
 53. Carmeliet P, Moons L, Luttun A, Vincenzi V, Compernelle V, De Mol M, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med* 2001;7:575-83.
 54. Barleon B, Sozzani S, Zhou D, Weich HA, Mantovani A, Marmè D. Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via VEGF receptor flt-1. *Blood* 1996;87:3336-43.
 55. Clauss M, Weich H, Breier G, Knies U, Rockl W, Waltenberger J, et al. The vascular endothelial growth factor receptor Flt-1 mediates biological activities. Implications for a functional role of placenta growth factor in monocyte activation and chemotaxis. *J Biol Chem* 1996;271:17629-34.
 56. Takakura N, Watanabe T, Suenobu S, Yamada Y, Noda T, Ito Y, et al. A role for hematopoietic stem cells in promoting angiogenesis. *Cell* 2000;102:199-209.
 57. Donovan MJ, Lin MI, Wiegand P, Ringstedt T, Kraemer R, Hahn R, et al. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. *Development* 1999;124:4531-40.
 58. Lyden D, Hattori K, Dias S, Costa C, Blaikie P, Butros L, et al. Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth. *Nat Med* 2001;7:1194-1201.
 59. Barbarroja N, Torres LA, Luque MJ, Carretero RM, Valverde-Esteva A, Lopez-Sanchez LM, et al. Additive effect of PTK787/ZK 222584, a potent inhibitor of VEGFR phosphorylation, with Idarubicin in the treatment of acute myeloid leukemia. *Exp Hematol* 2009;37(6):679-91.

SUMMARY. Background: Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its cellular receptor VEGFR-2 have been implicated as the main endothelial pathway required for tumor neovascularization. However, the importance of the VEGF/VEGFR-2 system for angiogenesis in hematologic malignancies such as AML remains to be elucidated. **Patients and methods:** Evaluation of 32 patients with newly diagnosed untreated AML by using immunohistochemical analysis of bone marrow biopsies. **Results:** Expression of VEGF and VEGFR-2 was significantly higher in patients with a high degree of microvessel density compared to those with a low degree (VEGF: $p = 0.024$; VEGFR-2: $p = 0.040$) and the controls ($p < 0.001$). Patients who achieved a complete remission following induction chemotherapy, VEGFR-2 staining levels decreased into the normal range. **Conclusion:** results provide evidence for increased expression of VEGF/VEGFR-2 of leukemic blasts and correlation with angiogenesis in bone marrow of AML patients. Thus, VEGF/VEGFR-2 might constitute promising targets for antiangiogenic and antileukaemic treatment strategies in AML. **Rev Med Hondur** 2010;78(3):113-168.

Keywords: vascular endothelial growth factor receptor-2, angiogenesis; acute myeloid leukaemia.

LESIONES DE LA VIA BILIAR DURANTE COLECISTECTOMIA EN EL INSTITUTO HONDUREÑO DE SEGURIDAD SOCIAL DE TEGUCIGALPA

Bile Duct Injuries During Laparoscopic Cholecistectomy at the Honduran Institute of Social Security of Tegucigalpa

Edwin Fernández Galo

Departamento de Cirugía, Instituto Hondureño de Seguridad Social, Tegucigalpa

RESUMEN. Antecedentes. Determinar la frecuencia, causas y manejo de lesiones de la vía biliar en el Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS) de Tegucigalpa. **Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo del período enero de 2000 a septiembre del 2008. El universo comprende todos los pacientes que en este período sufrieron lesión de la vía biliar durante colecistectomía laparoscópica. Se revisaron los registros estadísticos de sala de operaciones, para cada paciente se completó un formulario que evaluaba las variables edad, sexo, diagnóstico preoperatorio, hallazgos operatorios, tipo de procedimiento, experiencia del cirujano, tipo de lesión, tipo de reparación y complicaciones del procedimiento. **Resultados:** Se documentaron 1,155 colecistectomías, de las cuales 12 se complicaron con lesiones de vía biliar. La frecuencia de lesiones por vía laparoscópica fue de 0.6%. El 50% de las lesiones se produjo por calor (térmica), el 42.9% corte con tijera y el 7.1% por otros mecanismos (clipaje con grapas, etc). En el 57.1% de los casos complicados, se realizó reparación tipo derivación bilioentérica con anastomosis término lateral en Y de Roux, mientras 14.3% cierre primario con colocación tubo Kerr y 14.3% cierre primario sin tubo Kerr y en 14.3% se hizo otro tipo de cierre. **Conclusiones:** La frecuencia de lesiones de vía biliar por vía laparoscópica fue de 0.6%, los errores técnicos (técnica quirúrgica) constituyeron la principal causa de dichas lesiones, siendo la derivación biliodigestiva en Y de Roux el procedimiento de reconstrucción biliar mayormente realizado. **Rev Med Hondur 2010;78(3):113-168.**

Palabras clave: Vía biliar, laparoscopia, colecistectomía, complicaciones

Las lesiones de las vías biliares son una contingencia infrecuente en la colecistectomía abierta, con repercusiones clínicas, económicas, judiciales, laborales y sociales muy importantes. Esto hace imperativo tener un concepto muy claro sobre su presentación clínica, su diagnóstico, clasificación, complejidad y su tratamiento adecuado; pero sobre todo, la manera de prevenirlas. En forma global la frecuencia de lesiones de vía biliar oscila entre un 0.1 a 0.6%.¹⁻³ Estas lesiones son entre tres a cuatro veces más frecuente durante la colecistectomía laparoscópica (0,3-0,6%) que la abierta (0.1-0.3%). En el 75% de sus casos la lesión es debida a fallas técnicas durante el procedimiento.^{1,3}

La **cirugía laparoscópica** ha surgido como un procedimiento alternativo, aunque presenta dificultades por el uso de clipaje con grapas, exceso de calor cuando se intenta hacer hemostasia, y sección con tijera al confundir el cístico con la vía biliar. Sin embargo, este procedimiento mínimamente invasivo se ha transformado en el estándar de oro para el manejo quirúrgico de la vía biliar accesoria. Sin embargo su introducción se ha visto asociada a un incremento en la incidencia de lesiones, motivadas por la inexperiencia del cirujano y dado el período de aprendizaje de dicha técnica.⁴ La máxima incidencia de lesiones se da en las primeras 15 colecistectomías (2.2%), para descender a un mínimo (0.1%) al completar un número de 50 cirugías.^{5,6}

Las lesiones de la vía biliar deben de reconocerse durante la colecistectomía y de ser posible deben ser repararlas al momento, lo que permite obtener los mejores resultados y disminuir la grave-

dad y por lo tanto mejorar su pronóstico.⁷ Dichas lesiones se presentan en el transoperatorio en un 12-46%, en el postoperatorio inmediato (1 semana) en un 10%, pero un 70% se presentan en los primeros 6 meses y un 80% al año.^{8,10} Si se confirma la lesión, se recomienda convertir a laparotomía y evaluar las características de la lesión. Si el conducto seccionado tiene menos de 3 mm y se comprueba por colangiografía que drena solamente un segmento del hígado, puede ser ligado con seguridad. Sin embargo cuando se trate de un conducto de 4 mm o más es muy probable que drene varios segmentos o todo el lóbulo derecho o izquierdo y debe ser reparado.

Las lesiones de las vías biliares son una contingencia infrecuente, pero tienen repercusiones clínicas, económicas, judiciales, laborales y sociales muy importantes. Esto hace imperativo tener un concepto muy claro sobre su presentación clínica, su diagnóstico, clasificación, complejidad y su tratamiento adecuado; pero sobre todo, la manera de prevenirlas. En esta patología las decisiones y tratamientos inadecuados pueden desencadenar resultados desastrosos para la salud del paciente a corto y largo plazo. Las complicaciones pueden presentarse en el transcurso de múltiples procedimientos quirúrgicos, siendo los más frecuentes durante la colecistectomía, exploración de vía biliar, anastomosis biliodigestiva, gastrectomía, cirugía hepática, colónica.

Durante la presente década, la difusión de la colecistectomía laparoscópica se ha correlacionado con un incremento en la incidencia de complicaciones como las lesiones de vía biliar, por lo cual se ha renovado el interés por este tema. Esto ha motivado a determinar la frecuencia con que se presentan estas lesiones en nuestra institución de seguridad social y determinar cuáles son las principales causas y el manejo de las complicaciones, que en de-

Recibido 20/2/2010, aceptado con modificaciones 30/09/2010

Correspondencia: Dr. Edwin Fernández Galo, Departamento de Cirugía, Instituto Hondureño de Seguridad Social, Barrio La Granja, Comayagüela, Honduras. Correo-E: teresa1166@hotmail.com

finitiva es lo que marcará la calidad de vida de nuestros pacientes. Pretendemos con este estudio establecer pautas que nos permitan prevenir las lesiones de vía biliar y cuando estas se presentan dar manejos óptimos estandarizados que brinden una mejor alternativa a estos pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo, cuyo universo comprendió todos los pacientes con problemas vesiculares que se presentaron al hospital de Seguro Social de Tegucigalpa y fueron ingresados para cirugía abierta vía laparotomía o laparoscópica de urgencia o electiva desde enero del 2000 a septiembre del 2008. La muestra comprende todos los pacientes operados que presentaron complicación como lesión de vía biliar o muerte durante la cirugía abierta o laparoscópica, cuyo reporte de caso se obtuvo del control estadístico de sala de operaciones, incluyendo cada paciente diagnosticado y aplicando un formulario estandarizado, el cual contenía preguntas cerradas elaboradas previamente, con las principales variables; edad, sexo, diagnóstico preoperatorio, hallazgos operatorios, tipo de procedimiento, experiencia del cirujano, tipo de lesión, tipo de reparación y complicaciones del procedimiento. Los datos fueron procesados en el programa estadístico EPIINFO versión 3.5.1 se realizó un análisis univariado de todas sus variables mediante frecuencia simple de todos sus datos. La aprobación para el estudio fue dada por el IHSS. Siendo un estudio observacional, no se utilizó consentimiento informado, los datos fueron tomados de los expedientes.

RESULTADOS

Durante el período del estudio se realizaron 1,155 colecistectomías, de las cuales 78 (6.7%) se realizaron de forma abierta y 1,077(93.3%) de forma laparoscópica. Se documentó un total de 12 casos de lesión de la vía biliar entre ambos grupos. La frecuencia de lesiones por vía laparoscópica fue de 0.60%. De todos los pacientes con lesión de la vía biliar, 92.9% fueron mujeres y el 7.1% fueron hombres. En el 92.9% de los casos con lesión de vía biliar había colelitiasis según la evaluación preoperatoria y en el 7.1% había colecistitis aguda.

En la mayoría de los pacientes con lesiones de la vía biliar se practicó colecistectomía por vía laparoscópica (85.7%), mientras que en 14.3% se había realizado cirugía abierta. El 92.9% de las lesiones de vía biliar ocurrieron en pacientes con cirugía programada, mientras que en 7.1% ocurrieron durante colecistectomías de emergencia. De los pacientes con lesión de vía biliar, el 28.6% presentaban signos de agudización al momento de la colecistectomía. Se encontró anomalía anatómica en un caso (conducto accesorio de Luscka).

El 57.1% de las lesiones de la vía biliar fueron cometidos por cirujanos con más de 2 años de experiencia, mientras el 35.7% por cirujanos con menos de 2 años de experiencia y el 7% por residente asistido por cirujano. En 64.3% de los pacientes con lesión de la vía biliar se diagnosticó en el momento de la cirugía, mientras que en 28.6% se diagnosticó en los primeros 10 días y en el 7.1% transcurrieron más de 10 días para el diagnóstico. El 50% de las

lesiones de la vía biliar se produjo por calor (térmica), el 42.9% corte con tijera y el 7.1% por otros mecanismos (clipaje con grapas).

Más del 70% de las lesiones se localizaron en el colédoco y el conducto hepático común, tal como se muestra en la Figura 1. En el 57.1% de los casos se realizó reparación tipo derivación bilioentérica con anastomosis término lateral en Y de Roux (Figura 2).

De los pacientes sometidos a algún tipo de reparación, el 78.6% no presentó complicaciones inmediatas, el 14.7% presentó infecciones y el 7.7% presentó formación de fístulas biliocutáneas. El 71.4% de los pacientes con reparación de vía biliar no presentó complicaciones tardías (por un período de seguimiento mínimo de 6 meses y máximo de 6 años) mientras el 21,4% presentó estenosis y el 7.1% presentó colangitis.

Figura 1. Localización anatómica del sitio más frecuentemente lesionado durante colecistectomía independientemente si laparoscópica o por laparotomía.

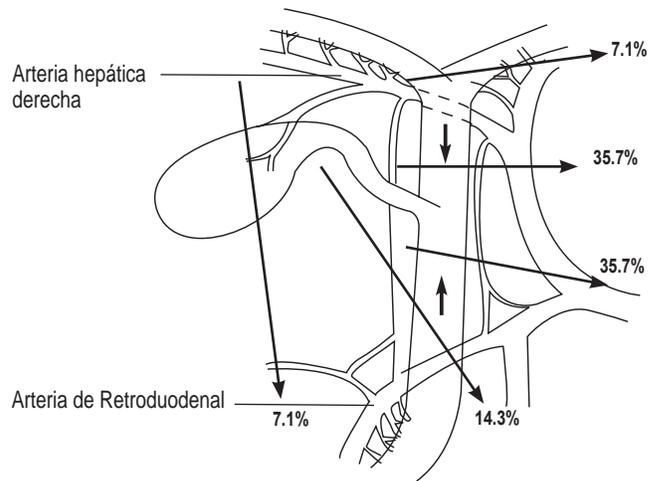
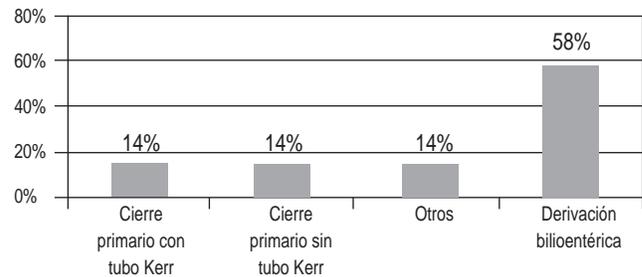


Figura 2. Tipo de reparación realizadas.



DISCUSIÓN

Se demostró que la incidencia de las lesiones de vía biliar en el IHSS son en forma global 0.6% por vía laparoscópica. No existen estudios previos relacionados con incidencia de lesiones de vía biliar en el IHSS, sin embargo, en dos estudios realizados en el Hospital Escuela encontramos una incidencia de 1.8%.¹¹ En relación a la literatura mundial en nuestro estudio esta frecuencia fue de 0.6%, lo que está dentro de los límites aceptados internacionalmente.

Los errores técnicos (exceso de calor con electrocauterio, corte con tijera por confusión del cístico con la vía biliar o clipaje con

grapas) constituyen la principal causa de las lesiones de la vía biliar principal y la derivación bilioentérica tipo Y de Roux constituye la principal forma de reconstrucción de la vía biliar principal, con resultados favorables a corto plazo (2 años en promedio).

La coledocitis constituye la principal patología con indicación de colecistectomía siendo esta una enfermedad con resolución quirúrgica programable. Sin embargo, la colecistectomía está asociada a mayor incidencia de lesiones de vía biliar asociada a dificultades o errores técnicos y a factores etiológicos. En los últimos años se ha venido haciendo análisis comparativo de la colecistectomía laparoscópica versus la colecistectomía abierta. Como hay una tendencia cada vez mayor a utilizar más la vía laparoscópica, como lo escribe la literatura, es de esperar que la incidencia de estas lesiones aumente o se mantenga.

Las lesiones de vía biliar en nuestro estudio fueron más frecuentes en el grupo de cirujanos con mayor experiencia, contrario a lo que informa la literatura. No es posible en este estudio determinar las causas de esta diferencia. La mayoría de las lesiones fueron diagnosticadas en el transoperatorio, lo que constituye un elemento de importancia para la evolución posterior de estos pacientes. La mayoría de las lesiones fueron producidas por calor (térmicas), lo que nos permite considerar que este es un mecanismo modificable sobre el cual debemos intervenir.

Las lesiones más frecuentes se localizaron en el conducto hepato-colédoco, similar a lo descrito por la literatura. Esta localización permite realizar reparaciones con mayor facilidad y mejor pronóstico para el paciente. En cuanto al tratamiento de las lesiones de vía biliar, no existe una regla general, pues el abordaje depende de las características de la lesión, sean estenóticas o seccionales, falta en la continuidad de la vía biliar y el nivel de la lesión en el árbol biliar. En general la técnica más utilizada y aceptada por sus buenos resultados es la anastomosis bilio-entérica llegando a tener un éxito, en buenas manos de hasta un 90%,^{12,13} aunque puede requerir en ocasiones de resecciones hepáticas y anastomosis intrahepáticas. Algunos autores prefieren la confección de un asa de acceso para acceder posteriormente a la anastomosis¹⁴, otros utilizan con mucha frecuencia las sondas tutor o férulas en la anastomosis.¹⁵

Cuando se trate de una lesión por sección parcial, sin desvascularización y que no se haya producido por electrocauterio, se

puede realizar una sutura primaria en un plano sobre un drenaje o sonda en T. Cuando se trate de lesiones totales o con el uso del electrocauterio, que implican una pérdida de tejido, y por lo tanto tensión y desvascularización, debe realizarse una derivación bilio-digestiva utilizando el conducto biliar proximal sano (colédoco, hepático común o conductos hepáticos derecho o izquierdo), a un asa de yeyuno preparada en Y de Roux, transmesocólica y la anastomosis se debe realizar termino-lateral en un plano, total en la vía biliar y extramucosa (seromuscular) en el asa yeyunal (la hepático yeyuno anastomosis es la elección). Se evitarán las sondas tutor, aunque algunos cirujanos prefieren utilizarlas. Se dejará drenaje de silicona en espacio subhepático. En nuestro estudio la mayoría de las lesiones se produjeron por calor por lo que la reparación realizada fue algún tipo de derivación bilioentérica principalmente en Y de Roux, semejante a lo descrito por la literatura ya que proporciona mejores resultados a largo plazo.

En nuestro estudio no se documentaron defunciones. La mortalidad global como consecuencia de lesión de vía biliar se presenta generalmente en un 2–5%.¹⁵ La mortalidad operatoria se encuentra entre el 5–8%. Las causas de muerte se deben a: hemorragia digestiva, insuficiencia hepática, renal, etc. En diferentes series la reparación quirúrgica presenta una recurrencia de la estenosis a largo plazo del 10 al 30% de los pacientes en los primeros 2 años, por lo cual el seguimiento debe ser indefinido.¹⁶

La estenosis y la colangitis continúan siendo las complicaciones más comunes en estas reparaciones, este estudio muestra buena evolución en general. Sin embargo, se debe tener en consideración que el seguimiento es corto (máximo de 2 años) y según lo recomienda la literatura, el seguimiento debe ser indefinido.

El tratamiento definitivo de las lesiones de vía biliar debe de realizarse en aquellos centros donde exista experiencia en cirugía hepatobiliar, endoscopia y radiología tanto diagnóstica como terapéutica,¹⁷ situación que en nuestro medio se cumple en pocos centros. A su vez, es importante contar con algoritmos diagnósticos y terapéuticos según las disponibilidades y experiencia de estos centros. Destacamos finalmente el factor cirujano, basándonos en el equilibrio que debe existir entre el arte por la técnica, la ciencia por el conocimiento y el sentido común por el juicio clínico.

REFERENCIAS

- Praderi RC. Cien años de cirugía biliar. *Cir Uruguay* 1982;52(1):1-18.
- Wilks A Berri R. Lage Laredo A., Robles Campos R, Fernández Hernández J A, Reparación de la iatrogenia biliar poscirugía laparoscópica en centros con experiencia en cirugía hepatobiliar. *Cir Esp* 2001;70: 242-46.
- Dawson SL. Interventional radiology in the management of bile duct injuries. *Surg Clin North Am* AÑO;74(4):865-74.
- Deziel DJ. Complicaciones de la colecistectomía. Incidencia, manifestaciones clínicas y diagnóstico. *Clin Quir Norte Am* 1994;4:853-6
- Southern Surgeons Club, Moore MJ, Bennett CL. The learning curve for laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1994;167:27-34.
- Davidoff AM, Pappas TN, Murray EA, et al. Mechanisms of major biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1991;215(3):195-202.
- Negi SS, Sakhuja P, Malhotra V, et al. Factors predicting advanced hepatic fibrosis in patient with postcholecystectomy bile duct strictures. *Arch Surg* 2004;139(3):299-303.
- Lillemo KD, Melton GB, Cameron JL, et al. Postoperative bile duct strictures: management and outcome in the 1990s. *Ann Surg* 2000;232:430.
- Ragozzino A, De Ritis R, Mosca A, Iaccarino V, Imbricco M. Value of MR cholangiography in patients with iatrogenic bile duct injury after cholecystectomy. *AJR* 2004;183(6):1567-72.
- Miro AG, De Seta C, Arenga G, Russo M, Lombardi D. Treatment of major iatrogenic lesions of the bile ducts. *Ann Ital Chir.* 2002;73(1):35-9.
- Mendoza JC. Cirugía laparoscópica en el Hospital Escuela. *Rev Med Postgrad UNAH* 2000;5(3):266.
- Sportelli G, Crovaro M, Mercuri M, Carrara A, Giri S, Fiocca F. Conservative approach in the treatment of the biliary tract's iatrogenic lesions. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2000;4(5-6):123-6.
- Azagra JS, De Simone P, Goergen M. Is there a place for laparoscopy in management of postcholecystectomy biliary injuries? *World J Surg* 2001;25(10):1331-4.
- Fruhauf NR, Malago M, Broelsch CE. Management of iatrogenic lesions of the biliary tract *Med Sci Monit.* 2001;7 Suppl 1:60-3.
- Mercado MA, Chan C, Orozco H, Cano-Gutierrez G, Chaparro JM, Galindo E, Vilatoba M, Samaniego-Arvizu G. To stent or not to stent bilioenteric

anastomosis after iatrogenic injury a dilemma not answered? Arch Surg. 2002;137(1):60-3.

16. Koffron A, Ferrario M, Parsons W, Nemcek A, Saker M, Abecassis M. Failed primary management of iatrogenic biliary injury: incidence and significance of

concomitant hepatic arterial disruption. Surgery 2001;130(4):722-8.

17. Tochi A, Mazzoni G, Liotta G, et al, Management of benign biliary strictures biliary enteric anastomosis vs endoscopic stenting. Arch Surg 2000;135:153-57.

SUMMARY. Background. To determine the frequency, causes and management of biliary tract injuries at the Social Security Institute (IHSS) in Tegucigalpa. **Patients and methods:** A retrospective, descriptive study was done evaluating the period from January 2000 to September 2008. The universe included all patients who suffered bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy in this period of time. We reviewed the statistical record from the operating room and a form was completed for every patient to evaluate the variables age, sex, preoperative diagnosis, operative findings, type of procedure, surgeon experience, type of injury, type of repair and complications procedure. **Results.** We documented 1,155 cholecystectomies, out of which 12 complicated with bile duct injuries. The frequency of injury by laparoscopic procedure was 0.60%. Bile duct injuries caused by heat happened in 50% of cases, 42.9% happened by scissor cuts and 7.1% by other mechanisms (clipping with staples, etc). In 57.1% of complicated cases, biliary-enteric anastomosis type bypass Roux en Y, repair was done; while 14.3% had primary closure with Kerr tube and 14.3% had primary closure without Kerr tube;14.3% required another type of closure. **Conclusion.** The frequency of bile duct injury in laparoscopic cholecystectomy was 0.6% in this series, technical errors (surgical technique) were the main cause of these injuries, and biliary bypass Roux en Y biliary reconstruction was the correction procedure mostly done. Escuchar Leer fonéticamente Diccionario - Ver diccionario detallado. **Rev Med Hondur 2010;78(3):113-168.**
Key words: bile duct, laparoscopy, cholecistectomy, complications.

Apoyemos la ley para el Control del tabaco



CARCINOMA EX-ADENOMA PLEOMORFICO DE GLANDULA SALIVAL

Carcinoma ex pleomorphic adenoma of salivary gland

Luis Alberto Ortiz Colindres,¹ Saúl Juárez,² Olga M. Zavala³

¹Cirugía Oncológica, Hospital General San Felipe, Tegucigalpa

²Clínica Sinaí, Choluteca

³Servicio de Anatomía Patológica, Choluteca

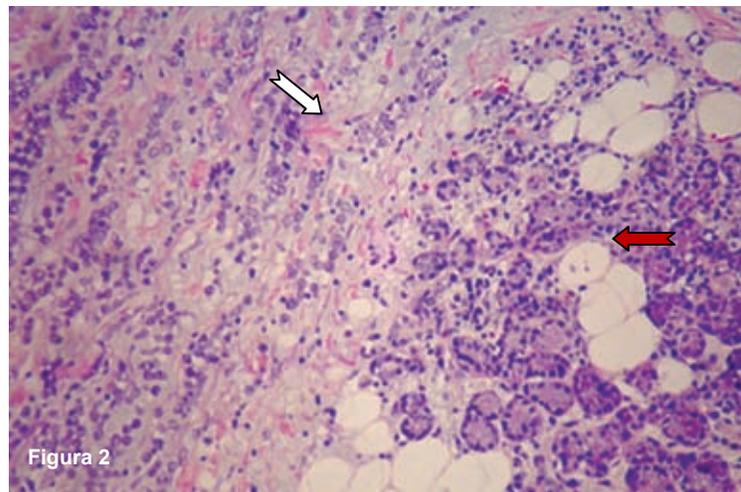


Imagen de pieza quirúrgica de paciente femenina de 38 años con historia de 2 meses de evolución de presentar paresias y parestesias en el piso de la boca y en la lengua del lado derecho. En el examen físico se encontró nódulo submandibular derecho y por ultrasonido se encontró lesión de 2 x 2.1 cm sin adenopatías visibles. Se le realizó resección de glándula submandibular derecha con resección del nervio hipogloso por estar éste incluido en la lesión. La Fig. 1 muestra la glándula submandibular derecha con lesión tumoral (marcada con flechas). Además se realizó disección radical modificada de cuello tipo supraomohioidea (niveles ganglionares I-III), debido a que la biopsia transoperatoria reportó datos de neoplasia maligna. En la Fig. 2 histológicamente se observó células epiteliales neoplásicas en una matriz condroide, sin cápsula, con infiltración neural, linfovascular (flecha blanca) y a la glándula salival normal subyacente (flecha roja). El perfil inmunohistoquímico reportó Proteína S-100 negativa y Antígeno de Membrana Epitelial positivo (EMA), entre otros. El carcinoma originado en un adenoma pleomorfo se conoce como carcinoma ex adenoma pleomorfo o tumor mixto maligno. La incidencia de esta transformación maligna es de un 2 a 10% de los casos. Actualmente la paciente presenta buen estado general y está recibiendo tratamiento con radioterapia.

FISTULA ENTEROCUTANEA DE DIFÍCIL MANEJO

Difficult to treat enterocutaneous fistula

Edwin Fernández Galo

Departamento de Cirugía, Instituto Hondureño de Seguridad Social, Tegucigalpa

RESUMEN. Introducción. Las fistulas entero cutáneas todavía son uno de los problemas quirúrgicos más difíciles de manejar. Los pacientes frecuentemente cursan con malnutrición, infección de la pared abdominal y sepsis. Las fistulas son consecuencia de diversos factores pero por lo general se manifiestan en el posoperatorio de procedimientos para el tratamiento del intestino o cáncer, a pesar de una estrategia de manejo muy específica desarrollada en el curso de los últimos 25 años, la tasa de mortalidad sigue siendo elevada. **Presentación de caso.** Se trata de un paciente con antecedente de cirugía abdominal 20 años antes, quien fue operado de emergencia por obstrucción intestinal secundaria a bridas y/o adherencias. Se efectuó un manejo médico amplio e integral, pues presentó fistulas recurrentes durante el período posoperatorio inmediato. La evolución final fue hacia la mejoría sin más recurrencias. **Conclusión.** El presente caso muestra que el tratamiento exitoso incluye reconocimiento temprano, reanimación, tratamiento de la sepsis, estudio y localización de la fistula, cuidados de la piel, soporte nutricional, manejo en equipo y estimar el tiempo de operación apropiado. **Rev Med Hondur 2010;78(3):113-168.**

Palabras clave: fistulas enterocutáneas, tratamiento

Las fistulas enterocutáneas (FE) constituyen uno de los problemas más complejos que debe enfrentar el cirujano e implica la aplicación de conocimientos como son el manejo de líquidos y electrolitos, soporte metabólico y nutricional, y técnicas diagnósticas y quirúrgicas complejas. Las FE suele ser iatrógenas y motivas por lo común, por un accidente quirúrgico (por ejemplo, dehiscencia anastomótica, lesión enterica o de la vascularización intestinal, laceración del intestino por una malla metálica o sutura retenida.² Además las fistulas pueden obedecer a una erosión por los catéteres de aspiración, abscesos adyacentes o traumatismos. Los factores que pueden contribuir son la radioterapia previa, la obstrucción intestinal, La enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad vascular mesentérica, la sepsis intraabdominal, la desnutrición o la edad avanzada.

No resulta difícil diagnosticar las fistulas entero cutáneas. El cuadro clínico habitual se caracteriza por fiebre de un paciente operado, con una herida eritematosa. Tras retirar algunas suturas cutáneas se observa una secreción purulenta o sanguinolenta, el escape del contenido intestinal sucede bien inmediatamente o al cabo de 1 o de 2 días. Si se duda del diagnóstico se puede confirmar administrando un marcador no absorbible por vía oral, como carbón o rojo Congo, o inyectando un medio de contraste hidrosoluble en la fistula.³

Las FE clasifican según su localización y drenaje (volumen). Estos factores dictan tanto el tratamiento como las tasas de morbimortalidad. En general cuanto más proximal (esófago, estomago, duodeno y yeyuno) se encuentra la fístula en el intestino, más grave resulta el problema, así como las pérdidas hidroelectrolíticas.

El tratamiento satisfactorio de los pacientes con fistulas intestinales obliga a establecer un drenaje controlado, casi siempre mediante un aparato de aspiración suave, tratar la sepsis, prevenir la reducción hidroelectrolítica, proteger la piel y aportar una nutrición

adecuada,⁴ el uso de la nutrición parenteral total ha supuesto un gran avance para tratar a los pacientes con fistulas enterocutaneas y evita prácticamente los problemas de malnutrición.

La disminución de volumen que ocurre en las fistulas proximales supone un desafío enorme. El análogo de la somatostatina de acción prolongada, llamado octreótido se ha utilizado en las FE y mejora significativamente la tasa de cierre de las mismas. Una vez controlada la sepsis e instituido un tratamiento nutricional debe aplicarse un ciclo de tratamiento conservador durante 4 a 6 semanas, y si en este ese momento no se ha logrado el cierre se plantea el tratamiento quirúrgico. La operación preferida consiste en extirpar el trayecto fistuloso y en resección segmentaria del intestino afectado con reanastomosis.

En general, la mortalidad con FE ha declinado gradualmente de 43% después que Welch y Edmonds señalaron en 1960 la magnitud del problema.⁵ Estudios realizados el 2004 (Windsor)⁶ muestran una mortalidad del 11% desde que los cirujanos se percataron que la cirugía correctiva debe ser realizada mas tardíamente, reservando la cirugía inmediata para pacientes con infecciones abdominales o hemorragia.

Para ilustrar las dificultades en el abordaje y tratamiento de las FE, especialmente cuando hay recurrencias, presentamos el caso de un paciente con antecedente de cirugía abdominal 20 años antes, quien fue operado de emergencia por obstrucción intestinal secundaria a bridas y/o adherencias. Se practicó cirugía y manejo médico amplio e integral, pues presentó fistulas recurrentes durante el período posoperatorio inmediato.

PRESENTACION DEL CASO

Evaluamos a un paciente masculino 65 años de edad, de 70 kg de peso a su ingreso, sin antecedentes patológicos pero con antecedente quirúrgico de que hacía 20 años se le practicó laparotomía por "resección de tumor intestinal". No se conoce datos precisos de sitio anatómico intestinal ni segmento resecado ni la histopatología del tumor, debido a extravió del expediente durante daños al hospital por el huracán Mitch.

Recibido 04/09/2010, aceptado con modificaciones 30/09/2010

Correspondencia: Dr. Edwin Fernández Galo, Departamento de Cirugía, Instituto Hondureño de Seguridad Social, Barrio La Granja, Comayagüela, Honduras. Correo-E: teresa1166@hotmail.com

El paciente fue ingresado en agosto del 2009 a sala de Observación de Cirugía del IHSS cursando con datos de obstrucción intestinal secundario a bridas y/o adherencias. Tres días después de su ingreso se realizó laparotomía, encontrando múltiples adherencias de asas a pared abdominal en sitio incisional previo, además de adherencias firmes entre asas con obstrucción secundaria a nivel de yeyuno distal. Se realizó lisis de adherencias con tres perforaciones iatrógenas de asas yeyuno distal, a las cuales se realizó enterorrafia en doble plano. El paciente fue egresado del hospital al quinto día posquirúrgico.

Dos días después reingresó por salida abundante material intestinal a través de la herida quirúrgica, por lo cual fue explorado quirúrgicamente de nuevo, encontrando dehiscencia de las 3 lesiones yeyunales. Se realizó resección del segmento yeyunal afectado incluyendo las tres lesiones con anastomosis termino-terminal a doble plano.

A los 7 días nuevamente presentó salida de material intestinal a través sitio del dren con producción de 500ml en 24 hrs, se manejó en ese momento como fistula enterocutánea. Posteriormente fue disminuyendo la cantidad de material drenado y al 4 día se cerró. Se reinició la alimentación enteral y al segundo día nuevamente presentó salida de material intestinal, esta vez por la herida quirúrgica, que mostró un drenaje de 1200ml en 24 horas asociado a fiebre 38 grados centígrados. Se inició terapia antibiótica con ceftriaxona, metronidazol, y se colocó sonda Foley gruesa en el sitio quirúrgico para conducir trayectoria fistular y tener un mejor control de la producción exacta. Se realizó luego un fistulograma que mostró salida de contraste radiológico por el intestino proximal y conducido hacia piel (Fig. 1).

Durante 5 días no hubo respuesta alguna al tratamiento, continuaba producción fistular alto gasto, fiebre y agregado a esto desnutrición con pérdida de peso de 10kg, así como hipoproteïnemia con albumina sérica de 2mg/dl. Según el antibiograma se modificó la terapia antibiótica a meropenem y gentamicina y se inició nutri-

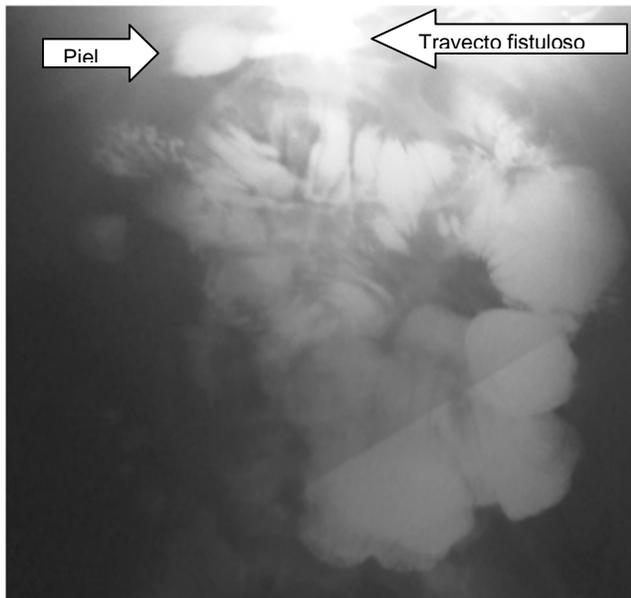


Figura 1. Fistulografía que muestra asas intestinales llenas con medio de contraste administrado a través de orificio en piel.

ción parenteral total por vía venosa central subclavia derecha, con aporte de aminoácidos 20% lípidos 30% y carbohidratos 50%, relación CalNP:150:1, manteniendo así equilibrado el gasto energético, necesidades hídricas y el balance electrolítico.

Se agregó octreótido a dosis de 100mcg subcutáneos cada 8 horas. A los 5 días de esta terapia se redujo progresivamente la producción fistulas y se controló la fiebre. Se mantuvo nutrición parenteral por una semana, durante la cual la producción fue nula. Se reinició entonces la alimentación enteral y a los cuatro días ocurrió recurrencia de la fistula nuevamente, con producción de 1000ml en 24 horas y reactivación de la fiebre. Se reinició la nutrición parenteral y el octreótido, se modificó la terapia antibiótica agregando ticarcilina/piperacilina. Se utilizó una sonda Foley a través de la herida quirúrgica para facilitar el manejo de la fistula (Fig. 2).

Cuatro días después, cedió la producción por la fistula y se controló la fiebre, se continuó la nutrición parenteral por dos semanas más. Posteriormente se inició la vía enteral de nuevo, con buena evolución. A la fecha no ha ocurrido recidiva de la fistula ni datos de sepsis ni de obstrucción.



Figura 2. Sonda Foley a través de la herida quirúrgica que permite la conducción y manejo de la fistula enterocutánea recurrente en el paciente.

DISCUSIÓN

El caso revisado nos demuestra como las cirugías intestinales asociadas a procesos obstructivos tienen una mayor incidencia en la formación de fistulas enterocutáneas, en particular lesiones iatrógenas durante el intento de liberar asas intestinales adheridas entre sí por procesos quirúrgicos previos. El caso también nos confirma que la reoperación con reanastomosis se asocia a un alto índice dehiscencia, con pérdidas hídricas y electrolíticas importantes e inicio de cuadro sépticos que ponen en riesgo la vida del paciente. Es en ese momento cuando el manejo energético con aporte calórico, reposición hidroelectrolítica, reposo entérico con restricción alimentación oral e inicio nutrición parenteral y antibióticos de amplio espectro según antibiograma se vuelve fundamental.⁷

Las modalidades de tratamiento dependerán de la clasificación de la fistula, es decir, entre más distal y menor producción mejor es el pronóstico de cierre espontáneo. El caso presentado

se centra en el manejo de fístulas enterocutáneas de alto flujo de localización proximal. Los objetivos principales en el manejo de esta situación comprenden un rápido control de la infección intraabdominal asociada, derivación del flujo de la fístula hacia el exterior de la herida abdominal y los cuidados inherentes al defecto de la pared y fundamentalmente la nutrición.

Ante un caso como el presentado, deberá considerarse al menos tres opciones de manejo. El primero es con **cierre asistido por vacío**. En el mismo se hace aplicación de un mecanismo de succión dentro de la herida, junto con la colocación de un vendaje adhesivo, se crea entonces una condición de presión subatmosférica que facilita la canalización del contenido de la fístula. Esto favorece el rápido crecimiento de tejido de granulación, como lo reportaron Stone y col. en el 2004 en una revisión de 32 pacientes en quienes se pudo realizar un cierre adecuado de la pared abdominal en 86,4% de los casos en un tiempo menor a lo esperado. La creación del efecto de presión negativa en la herida disminuye rápidamente el edema de los tejidos circundantes, hace que la herida se retraiga y sus bordes se aproximen en los primeros 5-7 días de iniciado el tratamiento; la aparición de tejido de granulación en corto tiempo alcanza el borde de la piel. Del mismo modo, el recuento bacteriano decrece significativamente en estos días.⁹ Cuando el trayecto fistuloso está al alcance del endoscopio, se puede acceder al tracto de la fístula y una vez identificado se procede a inyectar "fibrin glue" hasta obturar completamente el orificio. Con este método se ha logrado el control de la fístula en 64% de los casos.^{9,10}

Otra opción de tratamiento es el uso de **análogos de la somatostatina** como el octreotido y otros. El uso concomitante de análogos de la somatostatina disminuye la cantidad de drenaje por la fístula y cambia las características del mismo. Esta opción es un valioso coadyuvante en el tratamiento integral de las fístulas, tal como lo han demostrado múltiples estudios.¹¹

No puede dejar de incluirse en el manejo la **nutrición parenteral total**, que fue desarrollada como método terapéutico por S. Dudrick y col. Esta estrategia permite la administración intravenosa segura de líquidos, nutrientes y minerales, para asegurar un mantenimiento óptimo del paciente. Esto contribuye en forma notable al cierre de las fístulas (Rombeau y Caldwell, 1986). Se reserva su uso para pacientes inestables en el manejo inicial de las fístulas en la corrección de trastornos hidroelectrolíticos en pacientes con fístulas de alto débito, en fístulas altas y en pacientes con alto riesgo de bronco aspiración. Su uso se puede hacer combinadamente con nutrición enteral como terapia mixta (Conde y col., 1993). El cálculo de los requerimientos debe ser medido de manera exacta proveyendo al paciente los macro y micronutrientes específicos (Meguid y Campos, 1996; Patiño, 2001) con el propósito de prevenir el riesgo de sobrealimentación que conlleva a alteraciones que pueden poner en peligro la vida del paciente (Dunphy y Sheldon, 1993).

El caso revisado muestra la combinación de varias estrategias para el manejo de infecciones intraabdominales mediante antibióticos de amplio espectro, la medición de la producción fistular mediante sonda Foley insertada en sitio quirúrgico para ayudar a mejorar el balance hidroelectrolítico y las lesiones en la piel, la implementación de nutrición parenteral total y el uso de octreotido como análogo de la somatostatina favoreció el cierre de la fístula. Con esta estrategia, este cierre ocurre en promedio de dos semanas con evolución satisfactoria, como lo muestra nuestro paciente hasta la fecha. En nuestro país solo se cuenta con una revisión de literatura por Dr Jesus Adelmo Arita de 1986¹² acerca de esta patología, sin embargo desde esa fecha se recomienda el uso de la nutrición parenteral como parte fundamental del manejo de las fístulas enterocutáneas. Por tal razón estos pacientes solo deben ser manejado en centros hospitalarios que cuenten con dicha terapia además de las otras mencionadas.

REFERENCIAS

1. Tassiopoulos AK, Baum G, Halverson JD: Small bowel fistulas. *Surg Clin North Am* 1996;76:1175-81.
2. Tulsyan N, Abkin AD, Storch KJ: Enterocutaneous fistulas. *Nutr Clin Pract* 2001;16:74-77.
3. Hwang RF, Schwartz RW: Enterocutaneous fistulas: Current diagnosis and management. *Curr Surg* 2000;57:443-45.
4. Edmunds LH, Williams GM, Welch CE. External fistulas arising from the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 1960;152:445-69.
5. Hollington P, Mawdsley J, Lim W. An 11-year experience of enterocutaneous fistula. *Br J Surg* 2004;91:1646-51.
6. Lynch AC, Delaney CP, Senagore AJ, Connor JT, Remzi FH, Fazio VW, et al. Clinical outcome and factors predictive of recurrence after enterocutaneous fistula surgery. *Ann Surg* 2004;240:825-31.
7. Sung H, Martinez J, Garbino, Benati M, López-Avellaneda M, Brozzi N, et al. Management of a high-output postoperative enterocutaneous fistula with a vacuum sealing method and continuous enteral nutrition. *ASAIO* 2000 46: 511-14
8. Erdmann D, Dnye C, Heller L, Wong M, Levin S. Abdominal wall defect and enterocutaneous fistula treatment with vacuum-assisted closure system. *Plast Reconstr Surg* 2001;108(7):2066-68.
9. Rábago LR, Ventosa N, Castro JL, Marco J, Herrera N, Fea F, et al. Endoscopic treatment of postoperative fistulas resistant to conservative management using biological fibrin glue. *Endoscopy* 2002;34:632-8.
10. Sancho JJ, di Costanzo J, Nubiola P, Larrad A, Beguiristain A, Roqueta F, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of early octreotide in patients with postoperative enterocutaneous fistula. *Br J Surg* 1995;82:638-41.
11. Arita JA. Fístulas enterocutáneas, nutrición y cirugía. *Rev Med Hondur* 1986;54:132-34.

SUMMARY. Introduction. The enterocutaneous fistula represents a serious surgical problem with a very difficult management. Patients usually develop abdominal wall infection, malnutrition and sepsis. The fistula results from different factors but generally they manifest after vowel surgical procedures or cancer despite the very specific strategies in management develop in the last 25 years, the morbidity rate remains high (15- 20%) and less than 25% close spontaneously. **Case presentation.** We present the case of a male patient with history of abdominal surgery 20 years before, and who had an emergency surgery due to intestinal obstruction secondary to adhesions and/or adhesions. An intensive and integrated care was given, because he presented recurrent fistulas during the immediate postoperative period. Evolution was good until improvement without recurrence. **Conclusion.** The initial treatment includes early recognition, sepsis treatment, study and location of the fistula, skin care, nutritional support, multidisciplinary management and to estimate an appropriate surgical time. **Rev Med Hondur** 2010;78(3):113-168.

Keywords: enterocutaneous fistula, treatment

MICOSIS INTRAMEDULAR. INFORME DE CASO

Intramedullary Micosis. Case Report

Jorge Eduardo Ortega,¹ Ena Isabel Miller,¹ Ángel Velásquez,¹ Claudia Contreras,²
Heydy Young Argueta,³ y Gilberto Enrique Luna⁴

¹Servicio de Neurocirugía. Hospital Nacional "Dr. Mario C. Rivas", San Pedro Sula. Honduras.

²Departamento de Patología, DIAGNOS, San Pedro Sula. Honduras.

³Postgrado de Pediatría, San Pedro Sula, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

⁴Carrera de Medicina, Pregrado, Universidad Católica de Honduras.

RESUMEN. Introducción. Las micosis intramedulares son infrecuentes. Asimismo, la manifestación neurológica de la histoplasmosis es una entidad poco común y más infrecuente aún es la manifestación de la histoplasmosis a través de un granuloma intramedular. **Caso Clínico.** Se presenta el caso de una niña con síndrome medular a quien se realizó resección quirúrgica de una lesión patológicamente compatible con histoplasmosis, quien desarrolló hidrocefalia, lesiones isquémicas en fosa posterior y falleció a pesar del I tratamiento establecido. **Conclusión.** Aunque las micosis de médula espinal son infrecuentes, es conveniente considerar a la hora de realizar los diagnósticos diferenciales de lesiones granulomatosas en esta localización anatómica. **Rev Med Hondur 2010;78(3):113-168.**

Key Words: histoplasmosis, médula espinal, granuloma, diagnóstico.

La histoplasmosis es una enfermedad endémica en Norte y Centroamérica producida por *Histoplasma capsulatum*, variedad *capsulatum*, que generalmente pasa desapercibida por no presentar síntomas o por desarrollar síntomas menores e inespecíficos. La infección es debida a la inhalación o la ingesta de esporas del hongo. Se estima que la enfermedad llega a ser suficientemente sintomática en menos del 1% de la población infectada.¹ La presencia del *H. capsulatum* dentro del sistema nervioso central es extremadamente raro, generalmente está asociada a una infección diseminada, pero con menor frecuencia puede encontrarse como una infección focal aislada.¹⁻⁴

Aunque desde hace muchos años se habían descrito las manifestaciones neurológicas de la enfermedad y la presencia de granulomas intracerebrales, el reporte del primer caso del hallazgo y tratamiento de un granuloma intramedular por *Histoplasma* fue hecho en 1989 por Voelker y col.²

Se presenta el caso por haberse manifestado como una infección focal aislada que representa un diagnóstico diferencial de neoplasia intramedular.

CASO CLÍNICO

Evalúamos a una niña de 5 años de edad referida por historia de paresia de 23 días de evolución, la cual comenzó afectando hemicuerpo izquierdo y posteriormente involucró el miembro inferior derecho. Al examen neurológico de ingreso, se observó hiperreflexia en miembro inferior izquierdo, triparesia (4/5 en la Escala Británica de cuantificación de fuerza), clonus presente en ambos miembros inferiores, Babinski en forma bilateral, tono muscular normal y sensibilidad conservada. El Glasgow era de 15 y los nervios craneales no mostraron anomalías.

Como único antecedente, se refirió historia de un cuadro respiratorio de un mes de evolución, caracterizado por tos constante

sin expectoración. La paciente tenía un buen estado nutricional, procedía del área rural y contaba con el antecedente de contacto frecuente con gallineros. A su ingreso se inició antibióticos y esteroideos, presentando mejoría temporal de la sintomatología neurológica, pero presentando luego empeoramiento de la paraparesia con marcada hiperreflexia, llegando a desarrollar clonus espontáneo en el miembro inferior izquierdo. Los estudios de rayos x de tórax fueron normales. La resonancia magnética de columna cervico-dorsal mostró la presencia de una tumoración intramedular a nivel de la segunda vértebra dorsal (Fig. 1 y 2). Se procedió a manejo quirúrgico, realizando laminectomía de C7 hasta D3, durotomía, mielotomía y resección total de la tumoración.

El estudio patológico de la lesión mostró inflamación crónica granulomatosa necrotizante asociada a. La tinción de hematoxilina

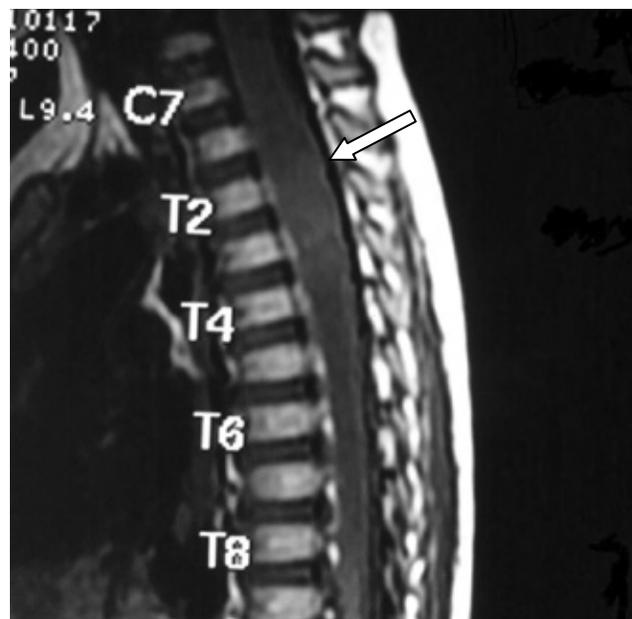


Figura.1 Estudio de columna mediante resonancia magnética en T1, corte sagital, donde se observa únicamente un engrosamiento medular a nivel del segmento torácico 2 (T2).

Recibido 07/06/2010 aceptado con modificaciones mayores 5/9/2010

Correspondencia: Dr. Jorge Eduardo Ortega, Servicio de Neurocirugía. Hospital Nacional "Dr. Mario C. Rivas", San Pedro Sula. Honduras.

Correo-E: neurortega@hotmail.com

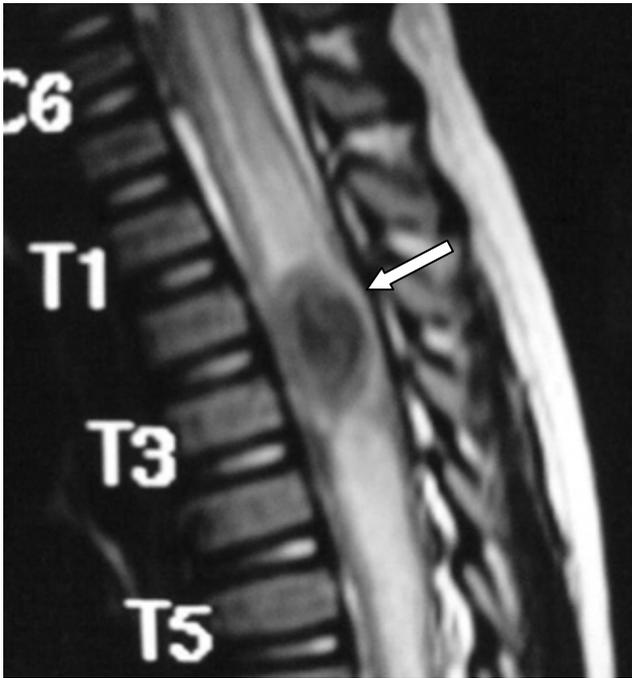


Figura 2. Estudio de resonancia magnética en T2, corte sagital, se observa el granuloma (flecha) que se extiende del borde superior del cuerpo vertebral torácico 2 al borde inferior del cuerpo vertebral torácico 3, con área de alta intensidad en el nivel medular superior inferior a la lesión, correspondiente a edema medular.

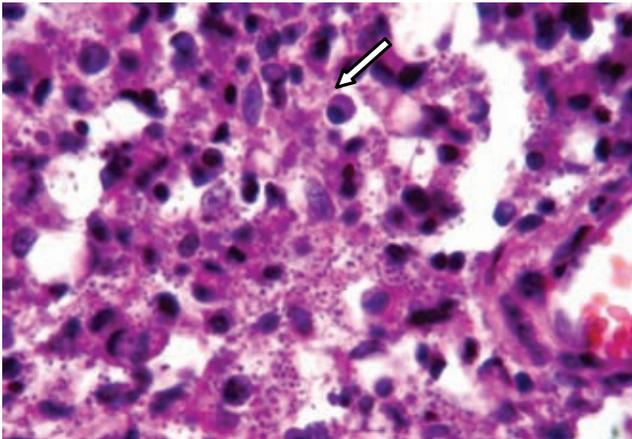


Figura 3. Fotomicrografía donde se observan levaduras ovoideas de 3-5 micras con halos claros dentro del citoplasma de los macrófagos distendidos. Hematoxilina eosina. 100X.

eosina mostró levaduras ovoideas de 3-5 micras con halos claros dentro del citoplasma de los macrófagos distendidos (Fig. 3). La tinción de Grocott demostró la presencia de levaduras compatibles con *Histoplasma capsulatum* dentro de los macrófagos, vistas como levaduras pequeñas de 2-5 micras con ocasionales gemaciones irregulares (Fig. 4). Sin embargo, los cultivos realizados en líquido cefalorraquídeo y sangre fueron reportados negativos a tres semanas. Con este resultado, se inició tratamiento con anfotericina B.

En el periodo postquirúrgico temprano la paciente mostró discreta mejoría de su fuerza. Al cuarto día postoperatorio desarrolló somnolencia y deterioro progresivo del estado de alerta y del Glasgow. En el décimo día postoperatorio presentó paro respiratorio, por lo cual fue ingresada a la Unidad de Cuidados Intensivos y se co-

nectó a ventilación mecánica, requiriendo incluso el uso de aminas vasoactivas. Entonces se realizó resonancia magnética cerebral, observándose el desarrollo de hidrocefalia (Fig. 5). Además, en la fase de difusión de este estudio, se observaron zonas difusas de isquemia en el tallo cerebral, cerebelo y lóbulos occipitales. Esto condujo a la colocación de un sistema de derivación ventricular externa.

La citoquímica del líquido cefalorraquídeo (LCR) no mostró anomalías por lo que tres días después se decidió colocar un sistema de derivación ventrículo peritoneal. En su vigésimo día de permanecer en la Unidad de Cuidados Intensivos y considerando la buena evolución clínica, se procedió a extubar a la niña. Se observó una notable mejoría neurológica con Glasgow que aumentó de 7 a 12 puntos. En este periodo, la paciente continuó recibiendo la terapia con Anfotericina B. El vigesimocuarto día de permanecer en



Figura 4. Fotomicrografía de *Histoplasma capsulatum*. Abundantes levaduras pequeñas de 2-5 micras con ocasionales gemaciones irregulares. Grocott. 20X.

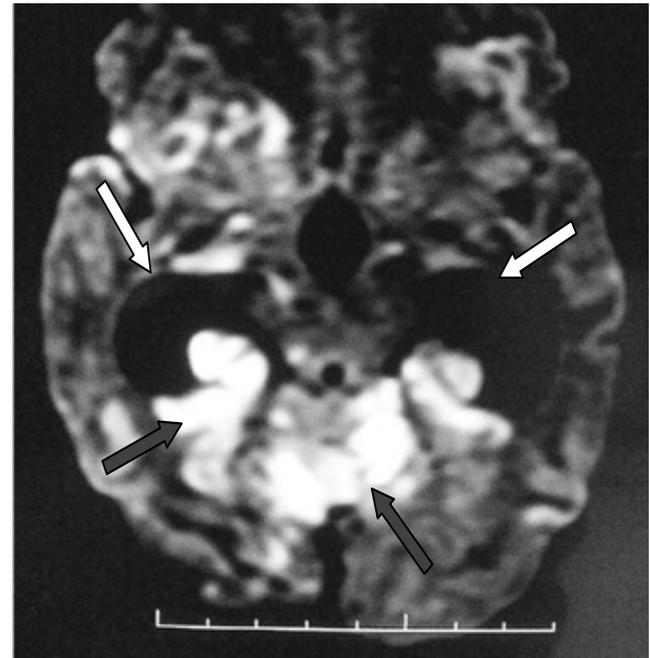


Figura 5. Resonancia magnética de cerebro, corte axial, en tiempo de difusión, se observa la dilatación ventricular (zonas hipointensas, flechas blancas) y las zonas de isquemia cerebral en mesencéfalo, cerebelo y lóbulos cerebrales occipitales (zonas hiperintensas, flechas negras).

la Unidad de Cuidados Intensivos, la paciente presentó en forma súbita un nuevo paro respiratorio y falleció.

DISCUSIÓN

El presente caso ilustra un caso fatal por una micosis intramedular compatible con histoplasmosis en una niña cuyo único antecedente era la historia de cuadro respiratorio previo. La infección del sistema nervioso central por histoplasma puede deberse a una infección diseminada o a una infección local aislada, y ambas como resultado de una diseminación hematogena a las meninges o al cerebro. En el caso de nuestra paciente, pudo haber ocurrido una infección diseminada desde la vía respiratoria.

La forma más común de presentación clínica de la histoplasmosis es la pulmonar, que se presenta principalmente en niños expuestos al hongo por primera vez y que se manifiesta con fiebre, malestar, cefalea, debilidad, y en ocasiones, malestar retroesternal y tos seca. En general, la infección es autolimitada y la sintomatología dura unos cuantos días.¹

Hay dos variedades de *Histoplasma capsulatum* que son patógenas para los humanos, la variedad *duboisii* que se encuentra en África y la *capsulatum* en Centro y Norteamérica. El lugar perfecto para el crecimiento del *Histoplasma capsulatum* es el suelo donde se acumulan grandes cantidades de materia fecal de las aves y los murciélagos. Una vez contaminado el suelo, el hongo puede permanecer potencialmente infectante por muchos años, de tal suerte que la infección puede adquirirse en cuevas, gallineros o en palomares y la infección pasar inadvertida en la inmensa mayoría de los casos.¹

La mayoría de los pacientes infectados van a tener una diseminación hematogena asintomática. Cuando los linfocitos T desarrollan respuesta contra los antígenos del *H. capsulatum* y se activan los macrófagos para eliminar al hongo, el huésped logra el control de la infección, sin embargo el organismo no está completamente muerto por lo que es posible una reactivación de la infección. Los pacientes propensos a desarrollar histoplasmosis diseminada son aquellos inmunosuprimidos incapaces de desarrollar una efectiva inmunidad mediada por células, como los enfermos de SIDA, los receptores de transplantes, portadores de enfermedades hematológicas, pacientes que reciben factores antagonistas de necrosis tumoral como etanercept y amflicimab, los pacientes usuarios de esteroides y los niños.

Clínicamente, la histoplasmosis del SNC puede provocar: a) vasculitis y zonas de isquemia que pueden desarrollar infartos en la forma meningovascular; b) síntomas cognitivos secundarios a meningitis o a hidrocefalia crónica; c) signos y síntomas neurológicos focales secundarios a una lesión granulomatosa ocupante de parénquima cerebral o médula espinal (histoplasmoma); d) encefalopatía aguda secundaria a encefalitis, y e) más raramente, embolismo cerebral sintomático secundario a endocarditis por *H. capsulatum*. La meningitis crónica puede ser la manifestación más común

y conducir al desarrollo de una hidrocefalia comunicante.^{1,3,4} En el caso de nuestra paciente, desarrolló las complicaciones vasculares e inflamatorias cerebrales de la infección, además del compromiso de la médula espinal en un nivel anatómico que compromete la función respiratoria.

Desde el punto de vista de imagen, el caso ilustra los hallazgos clásicos de las complicaciones de este tipo de micosis. El advenimiento de estudios de imágenes permite demostrar mediante la resonancia magnética la presencia de lesiones medulares hipointensas en T1 y en T2, solo que en T2 se observará una hiperintensidad en su periferia. En las lesiones aisladas como la descrita en nuestra paciente, el diagnóstico diferencial será con los tumores intramedulares, los cuales representan tan solo un 2-8% de la totalidad de los tumores del SNC. La literatura describe que son los astrocitomas de bajo grado de malignidad los más frecuentes en niños, mientras que los ependimomas son los más frecuentes en la población adulta.^{3,4}

Aunque la primera impresión diagnóstica ante la presencia de una tumoración intramedular continúa siendo la de una neoplasia, los estudios de resonancia magnética pueden no ser concluyentes y clínicamente puede ser muy difícil diferenciar entre lesiones intramedulares, extramedulares intradurales o extradurales. Finalmente, el estudio por biopsia es el que podrá identificar la etiología específica.

Se han descrito lesiones de varios tipos que se comportan clínicamente en forma similar a la sufrida por nuestra paciente tales como trichinoechinococcosis, schistosomiasis, sparganosis, hidatidosis, cisticercosis, granuloma epidural tuberculoso, abscesos epidurales por piógenos u hongos, malaria, amebiasis, coenurosis, paragonimiasis, trichinosis, filariasis, angiostrongilosis, gnathostomiasis y toxoplasmosis.⁵⁻¹²

En el caso de nuestra paciente, el cultivo del LCR fue negativo, pero desde el punto de vista de patología, se encontró evidencia a favor de la presencia de histoplasmosis, especialmente mediante la tinción de Grocott, que mostró la morfología del hongo compatible con histoplasma. Es probable que en la mayoría de las publicaciones de casos relacionadas con hongos, el diagnóstico no se logre por cultivo, si no por la presencia de los microorganismos y su morfología en las muestras patológicas.

El tratamiento farmacológico de la histoplasmosis está basado en una terapia inicial con Anfotericina B, preferiblemente con una fórmula lipídica ya sea liposómica o un complejo lipídico a una dosis de 3 a 5 mgs/kg al día por 4 meses seguido por un agente "azole", como fluconazole o Itraconazole por 6 a 12 meses.¹ Aunque en nuestra paciente no se logró realizar la autopsia para determinar la causa inmediata de la muerte, se sospecha del desarrollo de un nuevo evento isquémico del tallo cerebral, esta vez irreversible. Aunque las micosis de médula espinal son infrecuentes, es conveniente recordarla a la hora de realizar los diagnósticos diferenciales de lesiones granulomatosas.

REFERENCIAS

1. Kauffman C. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clinical Microbiology Review* 2007;20(1):115-32.
2. Voelker J, Muller J, Worth R. Intramedullary spinal *Histoplasma* granuloma. *J Neurosurg* 1989; 70: 959-61.
3. Carod-Artal FJ, Venturini M, Gomes E, de Mello MT. Histoplasmosis crónica del sistema nervioso central en un paciente inmunocompetente. *Neurología* 2008;23(4):263-68.

4. Gasparetto EL, Carvalho Neto A, Alberton J, Davaus T, Pianovski MA, Yamauchi E, Torres LF. Histoplasmosis as isolated central nervous system lesion in an immunocompetent patient. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(3-A):689-92.
5. Fehligs M, Mercier D. Factors predicting the resectability of intramedullary spinal cord tumors and the progression-free survival following microsurgical treatment. *J Neurosurg Spine* 2009;11:588-90.
6. Constantini S, Miller D, Allen J, Brorke L, Freed D y Epstein F. Radical excision of intramedullary spinal cord tumors: surgical morbidity and long term follow-up evaluation in 164 children and young adults. *J Neurosurg* 2000;93:183-93.
7. Bhatoo H, Bakshi S y Swamy G. Trichinoecchinococcosis T5. Case Report. *J Neurosurg* 2000;92(2):225-28.
8. Latunde E, Lucas A, Richard D. Intramedullary spinal cord schistosomiasis. *J Neurosurg* 1968;29(4):417-23.
9. Fung C, Thomas H y Wong W. Sparganosis of the spinal cord. *J Neurosurg* 1989;71:290-92.
10. Kotil K, Tatar Z y Bilge T. Spinal hydatidosis accompanied by a secondary infection. Case Report. *J Neurosurg Spine* 2007;6:585-90.
11. Schnspper G, Johnson W. Recurrent spinal hydatidosis in North America. Case report and review of the literature. *Neurosurg Focus* 2004;17(6):1-6.
12. Colli B, Moraes M, Valenca M, Carlotti C, Machado H, Assirati J. Spinal cord cysticercosis: neurosurgical aspects. *Neurosurgery Focus* 2002;12(6):e9.

SUMMARY. Introduction. Intramedullary micosis are infrequent. The neurological presentation of histoplasmosis is an uncommon pathology; an presentation as intramedullary granuloma is even less frequent. **Case presentation.** We present the case of a female child with medullary syndrome who underwent surgical resection of a lesion which showed compatible with histoplasmosis based on pathological data. The patient developed hydrocephalus, ischemic lesions on posterior fosa, and died despite medical treatment was started. **Conclusion.** Even spinal cord lesions are infrequent, it is convenient to consider this diagnosis when doing differential diagnosis on granulomatous lesions of this anatomical region. **Rev Med Hondur** 2010;78(3):113-168.

Keywords: histoplasmosis, spinal cord, granuloma, diagnosis.

¿NO LE LLEGA LA REVISTA?

Por aspectos financieros, el tiraje de la revista es limitado. Asegúrese de estar al día en sus cuotas de colegiación y de informar a las oficinas del Colegio Médico sobre su dirección exacta. Recuerde que en algunas regiones al interior del país, Ud. debe reclamar la revista en la oficina de la Delegación del Colegio.

FORMATO DE ACTUALIZACION DE DATOS

Nombre: _____ No. Colegiado: _____

Dirección para correspondencia: _____

Dirección de trabajo: _____

Tel. en residencia: _____ Tel. en trabajo: _____ Celular: _____

Correo Electrónico: _____

Para confirmar que usted está en la lista de distribución de la revista comuníquese a las oficinas del Colegio Médico de Honduras:

Colegio Médico de Honduras

Centro Comercial Centro América, Blvd. Centro América, Tegucigalpa, Honduras

Tel. 232-6763, 231-0518, Fax 232-6573

cmhhon@yahoo.com y revistamedicahon@yahoo.es

FISIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DEL DENGUE

Pathophysiology and diagnosis of dengue

César Augusto Durán, Tania María Lanza, Jorge Arturo Plata

Postgrado de Anatomía Patológica, Departamento de Patología, Hospital Escuela

RESUMEN. Introducción. El dengue apareció en Honduras en el año 1977. Han habido brotes epidémicos en 1978, 1987, 1988, 1989, 2002 y 2007. Hasta junio del 2010 se han reportado 8,650 casos sospechosos. **Fuente.** Se hizo revisión de aspectos fisiopatológicos y diagnósticos en la literatura internacional y local, a través de las bases Hinari, OPS, Biblioteca Virtual en Salud y el Centro de Información Sobre Desastres y Salud (CIDBIMENA) **Desarrollo.** El agente causal del dengue es un arbovirus ARN transmitido por el vector *Aedes aegypti*. La enfermedad puede manifestarse desde una infección asintomática o como fiebre inespecífica en el 50%-80% de casos, hasta una enfermedad hemorrágica y un síndrome de choque que puede causar la muerte. Los hallazgos patológicos en casos fatales muestran en cerebro edema, necrosis en hígado, edema y hemorragias pulmonares, necrosis tubular aguda en riñones, y tumefacción endotelial de capilares y arteriolas. **Conclusión.** Dado que los casos en el país van en aumento actualmente, todo médico debe estar actualizado con la presentación clínica, fisiopatología y métodos diagnósticos del dengue para identificar tempranamente los casos, dar el manejo oportuno y evitar la mortalidad. **Rev Med Hondur 2010;78(3):113-168.**

Palabras Clave: Dengue, Arbovirus, Dengue Hemorrágico, Fisiopatología

ASPECTOS HISTÓRICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS

Una enfermedad similar al dengue fue descrita en China en el Siglo III durante la dinastía Chin (aproximadamente 265-420 DC). En los siglos VI y X, correspondientes a la dinastía Tang (610 DC) y durante la dinastía Sung (992 DC), se hicieron reportes de casos similares. La gente de ese tiempo llamaba a la enfermedad "agua venenosa" debido a la asociación de fuentes fluviales e insectos voladores. La descripción clínica incluía fiebre, exantema, artralgias, mialgias y manifestaciones hemorrágicas.¹ Luego de casi siete siglos, aparecieron casos similares en las Guayanas Francesas y Panamá, en los años 1635 y 1699 respectivamente. Un siglo después surgieron varios casos en el Cairo, Filadelfia, Sevilla y muchas otras ciudades. Se sugirió entonces sobre la posibilidad de una pandemia, dándose el primer registro histórico de la diseminación de una enfermedad similar al dengue en 1788. Interesantemente, ésta coincidió con el auge de la navegación comercial. Una segunda pandemia se dió desde África hasta la India y de Oceanía a las Américas, desde 1823 hasta 1916.¹

Se ha estimado que ocurren 50 a 100 millones de infectados por el virus del dengue anualmente en las regiones tropicales y subtropicales, donde más de 2.5 billones de personas están en riesgo, lo que corresponde a un tercio de la población mundial.¹ En América Latina las principales regiones que reportaron casos de dengue hemorrágico en el 2008 fueron: El Cono Sur y América Central con 57.3% y 24.2% respectivamente, la región más afectada reportó 81% de las defunciones y América central el 6.7%, siendo la tercera en este aspecto.²⁻⁷

En el periodo 2001-2007, en la subregión de Centro América y México se reportaron 545.049 casos de dengue clásico (12,5% del total de dengue reportado en las Américas), 35.746 casos de dengue hemorrágicos y 209 defunciones. Honduras, México y Costa

Rica notificaron el número más alto de casos en este período, se identificaron DEN-1, 2 y 3. En el año 2008, Centroamérica y México reportaron 157.933 casos de dengue, siendo 9.347 casos de dengue hemorrágico y 39 defunciones. Los países con más altas tasas de incidencia por 100.000 habitantes fueron Honduras (288,0), Costa Rica (255,2) y México (108,5).⁸

El apareamiento del dengue en Honduras data desde 1977. A partir de entonces se ha convertido en una enfermedad endémica, con brotes epidémicos importantes como el ocurrido en la Costa Norte en 1978, el cual inició en Roatán extendiéndose por San Pedro Sula, Comayagua y Nacaome. Este brote fue causado por el serotipo número 1 y hubo un registro de 134,000 casos. En esa época se reportó cinco defunciones, las cuales no se confirmaron por serología, ni aislamiento viral.² La segunda epidemia fue en 1987 en Choluteca, hubo un registro de 8,000 casos a nivel nacional y fue causada por el serotipo 4. Posteriormente en 1988, se registró otra epidemia en Yusguare, reportándose 300 casos solo en esa localidad y producto de la infección por el serotipo 1. Posteriormente en 1989, se presentaron en Tegucigalpa 1,300 casos, identificándose los serotipos 1 y 2.

Para 1991 comenzaron a aparecer casos con manifestaciones hemorrágicas, realizándose el diagnóstico de dengue hemorrágico según los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud. Estos casos fueron confirmados por serología y cultivos. Un paciente falleció al presentar el síndrome del choque por dengue.^{3,4,5} Los años con mayor incidencia de dengue hemorrágico han sido el 2002 con 4,033 casos sospechosos y 863 confirmados y el año 2007 con 4,180 casos sospechosos y 1,692 confirmados. Para la semana 22 de este año 2010, se reportaron 8,650 casos sospechosos por dengue, de los cuales 380 fueron por dengue hemorrágico. Se confirmaron 1,066 casos por laboratorio y hubo 6 defunciones. Los serotipos aislados fueron el 1 y el 2.⁶ En vista del incremento del número de casos de dengue en Honduras, es importante actualizar al médico sobre los aspectos relevantes de esta patología.

Recibido 25/10/2010, aceptado con modificaciones 27/10/2010 Correspondencia: Dr. César Durán, Postgrado de Anatomía Patológica, Departamento de Patología, Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras. Correo-E: cesarduran2278@hotmail.com

AGENTE ETIOLÓGICO Y TRANSMISIÓN

El virus del dengue es un arbovirus ARN que posee tres genes estructurales (gen E, PrM y gen C) y son pertenecientes al género *Flavivirus*, de la familia *Flaviviridae*. Hay cuatro serotipos identificados, siendo nombrados del 1 al 4. La transmisión es a través de un vector, el mosquito *Aedes aegypti*, una especie hematófaga diurna que tiene predilección por el medio urbano y tiene un radio de vuelo relativamente restringido a las viviendas y espacios circundantes.⁹⁻¹¹

La transmisión vertical del virus del dengue ha sido reportada en estudios descriptivos entre el 1.6 y 64% en mujeres embarazadas. Sin embargo, se han identificado pocos casos en todo el mundo, lo cual puede indicar que la transmisión es rara o no son reportados. Esta forma de transmisión se ha asociado al serotipo 2, lo cual puede explicarse porque dicho serotipo fue el predominante en las aéreas de dichos reportes o por poseer habilidad para cruzar la barrera placentaria.^{12,13} De forma excepcional, la infección puede ser transmitida por donantes de sangre en países donde la infección es endémica y por donantes asintomáticos al momento de la flebotomía.¹⁴

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PATOGENIA

Fiebre del dengue o dengue clásico

La infección asintomática y la fiebre indiferenciada son las manifestaciones más comunes del virus del dengue y representa 50%-80% de los casos. La enfermedad tiene un período de incubación de dos a siete días, comienza de forma característica con fiebre de aparición brusca, escalofríos, mialgias intensas que explican la denominación popular de "fiebre quebrantahuesos". Los pacientes pueden referir también artralgias, pero sin verdadera artritis detectable. La anorexia es característica y puede haber náuseas e incluso vómitos. La cefalea es frecuente y en ocasiones intensa y va acompañada de fotofobia y dolor retroorbitario.^{7,15,16} Los signos físicos son mínimos y suelen reducirse a la inyección conjuntival y a los dolores con la palpación de los músculos o del epigastrio. La duración de los síntomas es bastante variable, pero en general es de dos a cinco días, con una evolución bifásica en algunos casos.

El espectro de la enfermedad varía desde las formas subclínicas hasta las causantes de incapacidad transitoria. Entre otros hallazgos menos constantes se encuentra un exantema maculopapuloso. Puede haber epistaxis, que no indica necesariamente una diátesis hemorrágica. Se sabe o se sospecha que algunas veces se producen en unos pocos casos una meningitis aséptica. Aunque en algunos casos pueden existir faringitis o signos radiológicos de infiltrados pulmonares, estos virus no son patógenos respiratorios importantes. El diagnóstico diferencial comprende la leptospirosis anictérica, las rickettsiosis y los primeros estadios de otros síndromes febriles en general. La enfermedad acaba con una recuperación completa, aunque se han descrito algunos casos con astenia y otros síntomas inespecíficos persistentes.^{7,15,16}

Dengue hemorrágico

Es el caso de fiebre del dengue más la tendencia hemorrágica, evidenciada por cualquiera de las siguientes: a) Prueba de torniquete positiva, b) petequias, c) equimosis, d) sangrados a nivel de las mucosas, e) hematemesis o melena, f) trombocitopenia igual o menor a 100,000 unidades por microlitro y g) evidencia de escape

de plasma secundario al aumento de la permeabilidad capilar que se pone de manifiesto por parámetros laboratoriales o estudios de imagen (derrame pleural o ascitis).¹⁷

La fiebre del dengue hemorrágico es la manifestación más severa de la infección por el flavivirus del dengue, donde las células del sistema mononuclear fagocítico y las células dendríticas son las células blanco primordiales; así como las células de Langerhans localizadas en la piel son permisivas para la infección y es probable que sean las células blanco en etapas muy tempranas luego de la picadura del mosquito infectado.

Los principales mecanismos fisiopatológicos del dengue hemorrágico son:

Formación de anticuerpos antiviricos desprovistos de un papel protector: inducida por la invasión previa de un serotipo heterólogo del virus del dengue, pero a pesar de esto, se unen a la superficie del virión y tras su interacción, el receptor Fc (glicoproteína que se encuentra en la superficie de algunas células que contribuyen a la función protectora del sistema inmunológico como los macrófagos, neutrófilos, mastocitos, células naturales asesinas e inducen a la fagocitosis o citotoxicidad de los patógenos), dirigen a los virus del dengue hacia las células blanco, originando una infección potenciada.¹⁸

Daño celular: por acción directa del virus, induce apoptosis, necrosis y que puede afectar células como el hepatocito, células endoteliales y las neuronas. En el endotelio en especial, el daño si es que puede observarse, no es proporcional con la salida de líquido a un tercer espacio.^{19,20}

Acción de anticuerpos contra proteínas no estructurales del virus del dengue: da como resultado una reacción cruzada contra proteínas de la coagulación como el fibrinógeno y proteínas de las células endoteliales. Hay también activación del complemento con liberación de anafilotoxinas y aumento de la permeabilidad vascular.

Lisis celular: por la activación de linfocitos T citotóxicos.

Acción de citocinas: las citocinas como el factor de necrosis tumoral, interferón gamma e interleucina 1, liberadas por monocitos y linfocitos T provocan alteración en la permeabilidad vascular que desemboca en extravasación de líquido, generando hipovolemia, estado de shock y edema pulmonar no cardiogénico. De hecho se ha demostrado que los altos niveles de estos mediadores son directamente proporcionales a la severidad del cuadro clínico.²¹

Proliferación policlonal de las células B: es inducida por la infección del virus del dengue y conduce a una producción de IgM. Se ha detectado que existe una reacción cruzada entre los antígenos virales y moléculas plaquetarias, estos anticuerpos producen lisis e inhibición en la agregación de las mismas. La inducción de la lisis plaquetaria explica, al menos en parte, la trombocitopenia de la fase aguda que es principalmente causada por la activación del complemento.²²

En resumen, es probable que exista una reacción anormal de la inmunidad, lo que produce una respuesta alterada de los anticuerpos ante los elevados niveles de viremia y antígenos circulantes y con ello la exacerbación de la producción de citocinas, activación de linfocitos T y alteración en la eliminación de cuerpos apoptóticos.²¹

La inducción de la permeabilidad vascular y del choque depende de muchos factores:

a) **Aparición de anticuerpos potenciadores no neutralizantes.** En los lactantes menores de nueve meses pueden encontrarse anticuerpos maternos que atravesaron la placenta o en los individuos mayores puede haber anticuerpos que se formaron

al producirse con anterioridad; una infección heteróloga del dengue. La reacción de las células T también está íntimamente involucrada.

- b) **Edad.** La predisposición a la fiebre del dengue hemorrágico y el síndrome de shock por dengue descendiende en forma considerable pasados los 12 años de edad.²⁴
- c) **Sexo.** Las mujeres enferman con más frecuencia que los varones.
- d) **Raza.** Los sujetos de raza caucásica se ven afectados más a menudo que los de raza negra.
- e) **Secuencia de la infección.** Por ejemplo, el serotipo 1 seguido del serotipo 2 es más peligroso que el serotipo 4 seguido del serotipo 2.
- f) **Serotipo infectante.** El serotipo 2 parece ser más peligroso que los demás serotipos. Además, existe una variación considerable entre las cepas de un determinado serotipo, siendo las cepas del serotipo 2 del sudeste de Asia las que tienen más posibilidades de causar la fiebre del dengue hemorrágico y el síndrome de shock por dengue.

Ya instalado, el dengue hemorrágico se caracteriza por aumento de la permeabilidad vascular y por lo tanto se producen derrames serosos y hemoconcentración. La correlación entre la severidad de la enfermedad y los marcadores moleculares de la activación inmune y otros factores como el conteo alterado de plaquetas, células dendríticas y monocitos, sugieren que la respuesta inmune al virus del dengue también contribuye al desarrollo de la fiebre hemorrágica del dengue.²⁵

Síndrome de choque por dengue

El criterio para diagnosticar esta complicación vascular se basa en la falla circulatoria caracterizada por pulso rápido y débil, alteración en la presión menor o igual a 20 mmHg e hipotensión, habitualmente se presenta dos a cinco días después del comienzo de la fiebre típica del dengue, secundario al trasudado de líquido extracelular hacia las cavidades principales del organismo (pleural, pericárdica y peritoneal) y puede acompañarse del exantema maculopapuloso que muchas veces aparece en la fiebre del dengue y dengue hemorrágico.²⁶ El período de choque dura sólo uno o dos días y la mayoría de los pacientes responde enseguida a una vigilancia estrecha con oxigenoterapia y administración de soluciones cristaloides o en casos graves, de coloides. La mortalidad asociada a dengue hemorrágico es alta con un índice de 16% y aumenta significativamente entre 50 a 80% con el estado de choque.^{27, 28}

PATOGÉNESIS EN PRINCIPALES ÓRGANOS

Las alteraciones hepáticas en el dengue son producto de la replicación del virus en la células de Kupffer (son parte del sistema mononuclear fagocítico en el hígado) produciéndose apoptosis y necrosis la cual puede ser fulminante y cuyos niveles de severidad se detallarán más adelante en esta revisión.^{29,30}

Las manifestaciones neurológicas fueron descritas por primera vez en 1976 por Sanguanserm Sri y col., tienden a ser benignas y autolimitadas con recuperación rápida, excepto la encefalitis que puede ser letal. Se presentan entre el 1 al 5% de los casos, aparecen en cualquier momento de la evolución de la enfermedad y pueden ser: cefalea, trastornos de conciencia pasajeros, vértigo, alucinacio-

nes, convulsiones febriles, encefalopatías, encefalitis, meningismo, Guillain-Barré, mielitis transversa, neuritis óptica, encefalomielitis aguda diseminada, dolores neuríticos, ataxia post-dengue, psicosis, depresión y amnesia.

Los serotipos 2 y 3 son los que más afectan el sistema nervioso central (SNC), en especial el serotipo 3. La encefalopatía puede ser secundaria a shock, falla hepática, falla renal e hiponatremia. En estos pacientes hay edema cerebral, microhemorragias o franca hemorragia focal.³¹ En casos de encefalitis el virus del dengue infecta macrófagos y a través de ellos penetra la barrera hematoencefálica afectando directamente al SNC. El cuadro clínico se caracteriza por: fiebre, alteración de conciencia por más de 24 horas, vómito, cefalea, convulsiones, signos meníngeos, papiledema y parálisis facial. Este cuadro, si se presenta es frecuente en la fase virémica.³¹

Las manifestaciones pulmonares se caracterizan por episodios de disnea asociados a la presencia de sangrado a nivel pulmonar el cual característicamente tiende a ser bilateral, produciendo acidosis respiratoria y manifestaciones relacionadas con la hipoxia. Dicho cuadro está fuertemente asociado a la trombocitopenia (plaquetas menores a 100,000/microlitro).³²

DIAGNÓSTICO

Fiebre del dengue o dengue clásico

En el hemograma podemos encontrar leucopenia y linfocitosis relativa como alteraciones llamativas. La prueba auxiliar para el diagnóstico es la serología (ELISA) de anticuerpos IgM, IgG. La presencia de anticuerpos IgM indica infección actual o reciente, suelen detectarse en un 80% de los casos al quinto día, 99% entre el sexto y el décimo día después del inicio de los síntomas y en el periodo de convalecencia los títulos de IgG son cuatro veces mayores que los de IgM.^{33, 34,35} También puede aislarse el virus al quinto día en el suero del paciente o realizarse la reacción en cadena de polimerasa (PCR), que es un estudio de biología molecular que posibilita la amplificación de fragmentos del genoma viral para su identificación.³⁶⁻³⁸

Fiebre hemorrágica del dengue

En el hemograma ocurren los hallazgos mencionados, más trombocitopenia igual o menor a de 100,000 por mm³, datos de hemoconcentración como ser elevación del hematocrito (en más de un 20%, hemoglobina y aumento de la concentración de glóbulos rojos. En los casos graves aumentan las transaminasas, hay prolongación del tiempo de protombina y niveles bajos de la fracción de C3 del complemento.^{39, 40} Como se sabe el manejo de los pacientes durante las epidemias resulta problemático, muchos de los casos son benignos, pero otros pueden tener un resultado fatal, en ambos la sintomatología inicial es muy similar. Encontrar una prueba que tengan un valor predictivo en la evolución de la fiebre hemorrágica del dengue ayudaría en el adecuado manejo de cada caso. Países como Brasil han hecho estudios encaminados a este fin, utilizando la PCR en tiempo real para detectar la expresión de ARN específico.²⁹

Diagnóstico en pacientes con compromiso neurológico

La detección del virus en periodo febril puede hacerse mediante cultivo, PCR en sangre o PCR en líquido cefalorraquídeo (LCR). Además pueden realizarse IgM e IgG específicas en LCR, IgM específica en sangre después del sexto día de enfermedad hasta 60 días y antígenos contra el virus en LCR. Al evaluar el LCR en los

pacientes en que se sospecha una manifiesta encefalitis por dengue se debe hacer estudio citoquímico tradicional, además de la medición de C3, C4, C5, electroencefalograma y resonancia magnética.⁴¹

Diagnóstico de casos postmortem

Los pacientes que fallecen por dengue muestran una amplia gama de hallazgos macro y microscópicos producto del aumento de la permeabilidad capilar secundaria a la interacción del huésped con el virus y la depleción de volumen resultante.

Macroscópicamente hay múltiples lesiones purpúricas y petequiales que son especialmente evidentes alrededor de los sitios de venopunción. En cerebro se puede encontrar herniación de amígdalas cerebelosas, y hemorragia cerebelosa intraparenquimatosa (Fig. 1). Las cavidades corporales pueden mostrar focos hemorrágicos de tamaño variable, derrame pericardio (Fig. 2), ascitis (Fig. 3A), derrame pleural y los pulmones pueden tener aspecto hemorrágico. El hígado es blando y de color amarillento y en la mitad de las defunciones se encuentra hemorragia de la cápsula hepática (Fig. 3B). El bazo presenta aumento de tamaño por congestión y su consistencia es blanda. Todos los órganos tienen algún grado de edema e hiperemia.^{40,43} El estómago es uno de los órganos afectados con mayor frecuencia (Fig. 3C).

Microscópicamente en el **cerebro** hay cambios compatibles con meningoencefalitis, caracterizados por edema cerebral generalizado el cual se puede observar como aumento del espacio de Virchow-Robins y presencia de infiltrado mononuclear de predominio linfocítico. También se han reportado hemorragias intracraneales asociadas a dengue hemorrágico como una complicación causada por la encefalopatía.^{43,44}

El **hígado** muestra necrosis que compromete la zona central y media del lobulillo hepático (Fig. 4A). Los hepatocitos periportales se encuentran preservados y puede observarse cambio graso difuso. Este cuadro es considerado muy característico del dengue. Otro hallazgo asociado es la hepatitis con la presencia de cuerpos de Councilman y los Cuerpos de Torres que recuerdan los de la Fiebre Amarilla. Se puede observar hemorragia acompañante e infiltrado inflamatorio mononuclear que raras veces se debe a eosinófilos.^{39,40} La hepatitis fulminante tiene una incidencia variable oscilando entre el 6 y el 33% en las edades comprendidas entre 1 a 15 años.⁴⁵ Debe destacarse que los enfermos que mostraron mayor intensidad en las

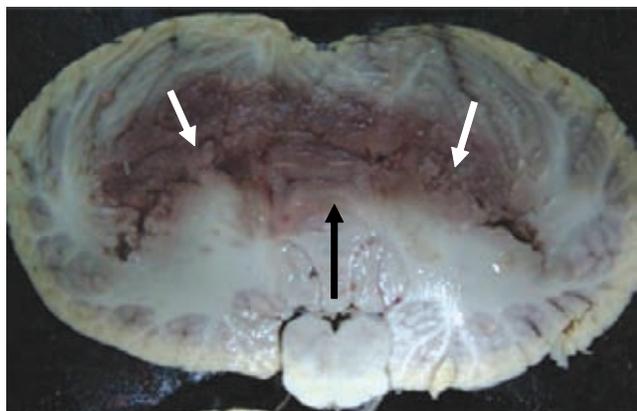


Figura 1. Corte longitudinal del cerebro de paciente fallecido por dengue hemorrágico. Se observa hemorragia extensa que afecta ambos hemisferios cerebelosos (flechas blancas) y vermis (flecha negra).

alteraciones morfológicas referidas fueron los que habían alcanzado en vida los valores más elevados en los estudios de enzimas en sangre (transaminasas), hasta más de 1,000 unidades.³⁹ La inmunohistoquímica es de utilidad en estos casos porque revela antígenos del virus en las células de Kupffer y no en los hepatocitos; técnica que en los últimos años ha dado resultados satisfactorios. Otra ayuda esencial es la PCR.³⁹

El edema y las hemorragias son significativos en las imágenes microscópicas de los **pulmones**. Se aprecian, además, membranas hialinas y algunos trombos de fibrina. También puede verse un patrón de neumonía intersticial en modelos animales.⁴⁶ El **corazón** muestra signos de miocarditis, caracterizada por la presencia de infiltrado inflamatorio de predominio mononuclear el cual se pue-

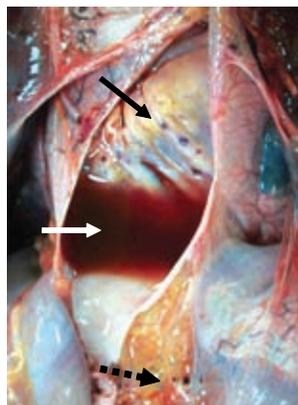


Figura 2. La imagen muestra la cavidad pericárdica conteniendo líquido sero-hemorrágico (flecha blanca) y presencia de petequias en pericardio parietal (flecha negra punteada) y visceral (flecha negra).

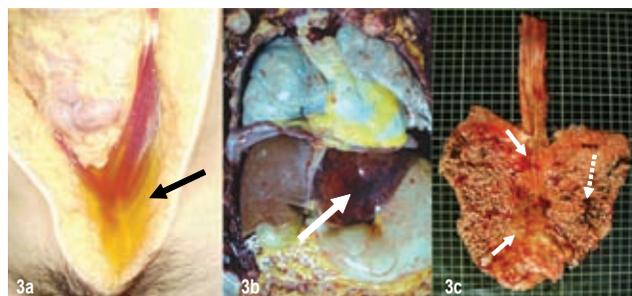


Figura 3a-3c. La imagen 3a muestra corte de la cavidad peritoneal de paciente con dengue hemorrágico fatal, conteniendo líquido seroso (flecha negra). En la cavidad toraco-abdominal expuesta (3b) se identifica hemorragia subcapsular en el lóbulo izquierdo del hígado (flecha blanca). El estómago presenta mucosa edematosa e hiperémica (flechas blancas) y hemorragia focal (flecha blanca punteada).

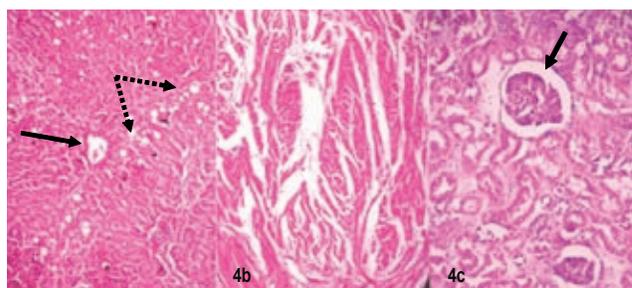


Figura 4a-4c. La microfotografía 4a muestra la vena central de un lobulillo hepático (flecha negra) con necrosis centrolobulillar y degeneración grasa (flechas negras punteadas). 4b ejemplifica una pancarditis caracterizada por infiltrado inflamatorio difuso linfocitario. 4c muestra necrosis tubular aguda, los túbulos cercanos al glomerulo (punta de flecha negra) contienen material eosinofílico (rosado), con pérdida de casi todos los núcleos de las células epiteliales.

de localizar tanto a nivel de la capa pericárdica, hasta miocardio, aunque también se han descrito casos en los que todas las capas del corazón se encuentran comprometidas (pancarditis por dengue, Fig. 4B). También se pueden ver hemorragias subendocárdicas en el ventrículo izquierdo y el septum, además se pueden ver fibras miocárdicas onduladas e hipereosinofílicas, estos últimos cambios son comunes a otras formas de shock.^{44,47} Como puede deducirse el daño a este nivel es mediado inmunológicamente y consecuencia de la hipotensión, así mismo la disfunción cardíaca puede contribuir al shock refractario.

Se ha encontrado en la literatura un hallazgo descrito en corazón, hígado y riñón compatible con síndrome de Reye en un paciente que había recibido aspirina durante la etapa febril de la enfermedad, consignándose en la historia clínica taquicardia y afectación de la conciencia durante su hospitalización.⁴⁸ Los **riñones** presentan lesiones hemorrágicas y signos de glomerulonefritis, tubulitis y necrosis tubular (Fig. 4C). Puede apreciarse apoptosis en las células epiteliales del túbulo proximal.^{40,44}

Los **capilares y arteriolas** de varios órganos muestran tumefacción endotelial, mínima inflamación perivascular y raramente células endoteliales apoptóticas. En general los cambios histopatológicos no explican la profunda insuficiencia microvascular característica de esta enfermedad.⁴⁸ Se ha descrito una presentación atípica de la fiebre del dengue que histológicamente simula una discrasia de células plasmáticas, en la cual se encontró una proliferación extrema de linfocitos B en sangre periférica. Cabe hacer notar que dicho evento fue reportado un país desarrollado, donde la infección del dengue es inusual y no se considera como primer diagnóstico.⁴⁹ En general los pacientes con dengue hemorrágico fallecen principalmente por un choque intratable, falla multiorgánica o hemorragia severa.⁵⁰

TRATAMIENTO

Considerando su fisiopatología, el tratamiento del dengue deberá enfocarse en el control de los signos y síntomas constitucionales, así como evitar el estado de choque secundario a la extravasación de líquidos. El manejo actual está basado en la clasificación según la gravedad del dengue establecido por la OMS. En el que se incluyen grupos de la A, B, C y D, donde A es la fiebre indeterminada y D el síndrome de choque. En los casos de dengue del primer grupo el tratamiento será ambulatorio, manteniendo al paciente con buen estado de hidratación, controlando la fiebre y haciendo monitoreo clínico y del hemograma.

En los casos de dengue con manifestaciones hemorrágicas y de choque (hemoconcentración con hematocrito mayor del 20% de su valor basal y evidencia derrames en cavidades serosas o serositis)

así como intolerancia a líquidos por vía oral se utilizará la hidratación intravenosa con cristaloides. Los criterios de uso de coloides son sangrado activo en piel, mucosas y trombocitopenia por debajo de 100,000mm³ y choque refractario que no responda con cristaloides. El uso de concentrado plaquetario está indicado cuando hay sangrado activo y trombocitopenia.^{15,17,19}

CONCLUSIONES

El dengue es una enfermedad endémica en nuestro país que cada año da cuenta de un número creciente de fallecimientos, en la mayoría de los casos se da por la imposibilidad de las autoridades sanitarias de controlar el vector y la transmisión debido a la falta de cooperación de la población en general en tomar las medidas necesarias para limitar la proliferación del mismo, así como por el retraso en la solicitud de asistencia médica por parte de los pacientes, cuadros clínicos atípicos o inespecíficos y la circulación de los cuatro serotipos virales. Ante esta situación, el médico se enfrenta a la dificultad de hacer un diagnóstico y abordaje terapéutico oportuno, sin dejar de analizar otras posibilidades diagnósticas, ya que la confirmación serológica es posible hasta el quinto día del inicio de la fiebre.

En los casos fatales los hallazgos anatomopatológicos pueden ser sugestivos, pero no son patognomónicos de la enfermedad, ya que podrían presentarse en el choque séptico de cualquier etiología. Por lo tanto, los casos en que por cualquier motivo la serología no se realiza cuando el paciente todavía está vivo, las muestras postmortem no son las adecuadas y se pueden obtener falsos negativos. El diagnóstico se puede hacer basado en la correlación de la historia clínica, epidemiología y los hallazgos anatomopatológicos compatibles con dengue.

Hacemos énfasis en que el dengue como cualquier otra enfermedad infectocontagiosa, el diagnóstico definitivo radica en aislar o identificar el agente etiológico por cultivo o PCR, el cual no está disponible en nuestro país y sólo en casos aislados se puede realizar en el extranjero. El estudio serológico también es confiable para el diagnóstico y está disponible en el país. Por lo tanto, a todo caso fatal con enfermedad febril, que no tenga diagnóstico etiológico, se le debería practicar autopsia para tratar de definir el diagnóstico. En nuestro medio es una limitante que las salas de autopsia no cuentan con todo el equipo necesario para realizar el procedimiento con las medidas de bioseguridad requeridas. En los casos que se sospecha un cuadro infeccioso de etiología indefinida, se enfatiza la necesidad de poder proteger del contagio accidental a los médicos que realizan las autopsias. Por lo tanto, las autoridades de salud deben gestionar el equipamiento adecuado para poder realizar estos procedimientos sin riesgos.

REFERENCIAS

1. Weaver S, Vasilakis N. Molecular evolution of dengue viruses: contributions of phylogenetics to understanding the history and epidemiology of the premitotic arboviral disease. *Inf Gen Evol* 2009;9:523-40.
2. Figueroa M, Pereira R, Gutiérrez H, Mejía C, Padilla C. La epidemia de dengue en Honduras 1978-1980. *Rev Med Hondur* 1981;49:28-33.
3. Soto RJ. Situación epidemiológica del dengue en Honduras en el período de 1985 a 1990. *Rev Med Hondur* 1990;58:243-47.
4. Kafaty R. Dengue hemorrágico: Un problema grave de salud. *Rev Med Hondur* 1991;59:107.
5. Alvarado T, Figueroa S, Borjas H, Mejía M. Dengue hemorrágico, primeros casos confirmados en Honduras. *Rev Med Hondur* 1991; 59:131-34.
6. Biblioteca Médica Nacional [Internet]. Honduras: Centro de Información Sobre Desastres y Salud; <http://www.cidbimena.desastres.hn/staticpages/index.php?page=20050818193607651>. [actualizada en junio de 2010; consultada 22 de octubre de 2010].
7. Guzmán M, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol* 2003;27:1-13.
8. Actualización sobre la situación regional del dengue, Organización Panamericana de la Salud, 2009
9. Peters C. Enfermedades transmitidas por artrópodos. In Fauci A, Braunbald

- E, Kasper D, et al, Harrison Principios de Medicina Interna, 17 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2009(1):1239.
10. Murgue B, Chungue E, Deparis X, Cassar O, Roche C. Dengue: an evaluation of dengue severity in French Polynesia based on an analysis of 403 laboratory-confirmed cases. *Trop Med Int Health* 1999;4(11):765-73.
 11. Angel R. Entrada del virus del dengue: Moléculas que pueden modular la patología viral. *Cinvestav* 2006;39-43.
 12. Fonseca C, Bayona M. Dengue en embarazadas y recién nacidos: presentación de dos casos en Neiva (Huila, Colombia) y revisión de la literatura. *Rev Col Obst Gin* 2010;61(1):71-77.
 13. Pouliot S, Sawyer H, Xiong X, Harville E, Paz V, Tomashek K. Maternal dengue and pregnancy outcomes: A systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65:107-18.
 14. Tambyah P, Koay E, Poo M, Dengue hemorrhagic fever transmitted by blood transfusion. *N Engl J Med* 2008;239:14.
 15. Behrman R, Kliegman R, Jenson H, Nelson, Tratado de Pediatría. En Halstead S. Dengue fever, dengue hemorrhagic fever, 17ed. España: Elsevier; 2004. p. 1005-07.
 16. Chin J. El Control de Las Enfermedades Transmisibles. Dengue y Dengue Hemorrágico, 17ed. EEUU: OPS; 2001. p.101-07.
 17. Aguado G, Aguilar J, García A, Aguirre C, García C, Agusté A, et al. Farreras Rozman Medicina Interna. En Trilla A, Alonso A. Enfermedades transmitidas por artrópodos, 15ed. España: Elsevier; 2004. p. 2506-12.
 18. United States and Canadian Academy of Pathology [internet]. EU-Canada: The University of Texas Medical Branch; Aronson J. Dengue Hemorrhagic Fever: Pathology and Pathogenesis; [http:// www.uscap.org/site/-98th/pdf/companion-05handout.pdf](http://www.uscap.org/site/-98th/pdf/companion-05handout.pdf). [Actualizada 1998; consultada 22 de abril de 2010].
 19. Limonta D, Cap'o G, Torres G. Apoptosis in tissues from fatal dengue shock syndrome. *J Clin Virol*. 2007;40:50-54.
 20. Basu A, Chaturvedi U. Vascular endothelium: The battlefield of dengue viruses. *Fed Eur Microbiol Soc* 2008;53:287-99.
 21. Levy A, Valero N, Espina L, Añez G, Arias J, Mosquera J. Increment of interleukin 6, tumour necrosis factor alpha, nitric oxide, C-reactive protein and apoptosis in dengue. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010;104:16-23.
 22. Chiou L, Huan L, Ching-Chuan L, Tan-Ming Y, Shan-tan W, Xiang M et al. Generation of IgM anti-platelet autoantibody in dengue patients. *J Med Virol* 2001; 63:143-49
 23. Sierra B, Perez A, Vogt K. Secondary heterologous dengue infection risk: Disequilibrium between immune regulation and inflammation?. *Cell Immunol* 2010;262:134-40.
 24. Wang Ch, Leec I, Su M, Lin H, Huang Y, Liu S, et al. Differences in clinical and laboratory characteristics and disease severity between children and adults with dengue virus infection in Taiwan, 2002. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2009;103:871-77.
 25. Calzavara C, Gómez A, Maia R. Early molecular markers predictive of dengue hemorrhagic fever. *Acad Bras Cien* 2009;81(4):671-77.
 26. WHO. Guidelines for Treatment of Dengue Fever/Dengue Hemorrhagic Fever in Small Hospitals, World Health Organization, New Deli, 1999
 27. Contreras A, G Villatoro. Perfil clínico-epidemiológico del dengue hemorrágico en niños atendidos en el Hospital Materno-Infantil. *Rev Med Postgrad Medic* 1999;4:122-8.
 28. Cleaves F. El dengue en la edad pediátrica. Nuestra experiencia en el Departamento de Pediatría del Hospital Escuela. *Rev Med Post Med* 2001;6:112-15.
 29. Ling L, Wilder-Smith A, Leo Y. Fulminant hepatitis in dengue haemorrhagic fever. *J Clin Virol* 2007;38:265-68.
 30. McBride W, Bielefeldt-Ohmann H. Dengue viral infections; pathogenesis and epidemiology. *Microb Inf* 2000;2:1041-50.
 31. Domingues R, Kuster G, Onuki-Castro F, et al. Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. *J Neur Sci* 2008 (267):36-40.
 32. Chin-Chou W, Shih-Feng L, Shang-Chih L. Acute respiratory failure in adult patients with dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77(1):51-58.
 33. De Oliveira C, Parada D, Queiroz M. de Borba L, Goldenberg S, Nunez C, et al. Dengue virus infections: comparison of methods for diagnosing the acute disease. *J Clin Virol* 2005;32:272-77.
 34. Filho J. Epidemiological study of dengue infections in patients attended in a Public General Hospital, in Rio de Janeiro City, Brazil, during the outbreak of 2001-2002. *Sci Med Biol* 2008;7(2):132-41.
 35. Vazquez Z, Hafner G, Ruiz D, Evaluation of immunoglobulin M and G capture enzyme-linked immunosorbent assay Panbio kits for diagnostic dengue infections. *J Clin Virol* 2007;39:194-98.
 36. Guzman M, Kouri G. Dengue diagnosis, advances and challenges. *Int J Infect Dis* 2004;8:69-80.
 37. Moratorio G, Martínez M, Alvarez M, de Andrea L, fajardo A, Dubra D et al. Diagnóstico rápido del virus del dengue por análisis molecular, Uruguay. *Ciencia* 2007:3-6
 38. Ministerio de Salud y Deportes Bolivia, Servicio Departamental de Salud (SEDES). Normas de Diagnóstico y Manejo del Dengue, 2009.
 39. Huerre M, Trong Lan N, Marianneau P, Hue, Bac N, Drosset M. Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese children. *Virchows Arch* 2001;438:107-15.
 40. Torres E, Polanco A, Pleites E. ¿Por qué y cómo mueren los niños con dengue? *Rev Cubana Med Trop* 2008;60:1-3
 41. Rodríguez J, Méndez A. Manifestaciones neurológicas del dengue hemorrágico en niños en el Hospital Universitario de Santander durante 1992 a 2006. Bucaramanga, Colombia. *Rev Est Univ Indust Santander* 2008;21(3):126-35
 42. Basilio de Oliveira C, Aguiar G, Baldanza M, Eyer-Silva E, Pues M. Pathologic study of a fatal case of dengue-3 virus infection in Rio de Janeiro, Brazil. *Bras J Infect Disease* 2005;9(3):341-47.
 43. Kumar R, Prakash O, Sharma B. Intracranial hemorrhage in dengue fever: management and outcome. A series of 5 cases and review of literature. *Surg Neurol* 2009;72:429-33.
 44. Kumar V, Ababas A, Fausto N. Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional. En Mc Adam A, Sharpe A. Enfermedades infecciosas. 7ed, España: Elsevier; 2005. p. 369
 45. Salgado D, Panqueba C, Vega M, Mortalidad por dengue hemorrágico en niños en Colombia: más allá del choque. *Asoc Colomb Infect* 2008;121(1):247-53.
 46. Ferreira D, Maeda C, Gonçalves H, Ribeiro R, Da Costa J, Barth O. Histopathological and ultrastructural aspects of mice lungs experimentally infected with dengue virus serotype 2. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2004;99:1-8.
 47. Wali J, Biswas A, Chandra S, Malhotra A, Aggarwal P, Handa R, et al. Cardiac involvement in Dengue Haemorrhagic Fever. *Int J Cardiol* 1998;64:31-36.
 48. Barraza M., Gómez R., Santacruz J. Dengue y vasculitis leucocitoclástica. *Univ Med* 2006;47(3):278-83.
 49. Gawoski J, Ooi W. Dengue fever mimicking plasma cell leukemia. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1026-27.
 50. Rajapakse S. Corticosteroids in the treatment of dengue illness. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009;(103):122-26.

SUMMARY. Introduction. Dengue appeared in Honduras since 1977. Epidemic outbreaks occurred in 1978, 1987, 1988, 1989, 2002 and 2007. Until June 2010, 8,650 suspected cases have been reported. **Sources.** A review on pathophysiologic and diagnostic aspects was done in international and local literature through the Hinari, PAHO, Biblioteca Virtual en Salud and Centro de Información Sobre Desastres y Salud (CIDBIMENA) libraries. **Development.** The causative agent is an RNA arbovirus transmitted by the *Aedes aegypti* vector. The disease presents as a asymptomatic infection or nonspecific fever in 50-80% of cases, as well as an hemorrhagic illness and shock syndrome that can cause death. The microscopic findings of fatal cases show brain edema, liver necrosis, lung swelling and bleeding, acute tubular necrosis in kidneys, and endothelial swelling of capillaries and arterioles. **Conclusions.** Since cases are increasing in the country, doctors should be updated about the clinical presentation, pathophysiology, and diagnostic methods to identify early cases of dengue in order to provide timely management and prevent mortality. *Rev Med Hondur* 2010;78(3):113-168.

Key Words: Dengue, Arbovirus, Hemorrhagic Fever, Pathophysiology

DECLARACIÓN DE CARTAGENA PARA EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (TDAH): UN COMPROMISO PARA TODOS

*Cartagena's Declaration for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD):
Everyone's Commitment*

Juan David Palacio Ortiz,^{1,2} Francisco De la Peña Olvera,^{2,3} Eduardo Barragán Pérez^{2,4}

¹Psiquiatría de Niños y de Adolescentes. Departamento de Psiquiatría, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

²Grupo Fundador de la Liga Latinoamericana Para el Estudio del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (LILAPETDAH).

³Psiquiatría de Niños y de Adolescentes, Departamento de Fomento a la Investigación, Instituto Nacional de Psiquiatría RFM, México.

⁴Departamento de Neuropediatría, Hospital Infantil de México FG, México.

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH)¹ es una patología neuropsiquiátrica común a nivel mundial en la población pediátrica (5.29%), sin diferencias significativas en la prevalencia entre países,² pero sí con un perfil demográfico, sintomatológico y de respuesta a tratamiento diferente en cada región.³ La identificación temprana del TDAH y su tratamiento adecuado, puede disminuir el desarrollo de futuras complicaciones. Sin embargo, en Latinoamérica menos del 7% de los niños tienen algún tratamiento farmacológico y menos del 23% tienen un tratamiento psicosocial para el TDAH.³ Por otra parte la documentación y evidencia científica en cuanto al diagnóstico y tratamiento integral del TDAH en la población latinoamericana es relativamente limitada, lo que conlleva a la necesidad de crear propuestas acordes a nuestra realidad regional.⁴

El panorama latinoamericano es preocupante. Las personas alrededor de los pacientes con TDAH (padres y maestros) desconocen que las conductas son parte de una enfermedad, los médicos (no especialistas) y los psicólogos, quienes pudieran detectar los casos de manera temprana, no tienen los conocimientos básicos sobre el TDAH, y por otra parte la comunidad latinoamericana entre mitos y creencias, estigmatiza y juzga erróneamente a estos pacientes. Como si fuera poco las políticas de salud y los entes gubernamentales de los países latinoamericanos no contribuyen de una manera activa para resolver este problema.

Todo lo anterior nos invita a pensar, en que todos estos componentes que rodean al paciente con TDAH, podrían modificarse y trazarse el objetivo común de generar una solución efectiva y de mayor impacto para este trastorno. Es por esta razón que se han realizado esfuerzos conjuntos entre diferentes especialistas de Latinoamérica, quienes por medio de reuniones de consenso, y la conformación de una Liga, encaminan parte de la compleja solución.

El primer Consenso latinoamericano de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH), se realizó en la ciudad de México del 17 al 18 junio de 2007, por convocatoria del Grupo de Expertos Nacionales para el Estudio del TDAH (GENPETDAH,

A.C.) de México. Se reunieron especialistas en neurología, psiquiatría y psicología de 19 países latinoamericanos, y entre todos realizaron la primera declaración a favor del TDAH: "DECLARACIÓN DE MEXICO PARA EL TDAH EN LATINOAMERICA", Ciudad de México, 18 de Junio de 2007.⁵ Dicha declaración pone de manifiesto la importancia de la identificación temprana de los pacientes con TDAH, el proceso de diagnóstico diferencial adecuado, y el tratamiento de este con sus comorbilidades, con el fin de disminuir el dolor emocional y la grave perturbación que le induce al niño y a su familia, y además prevenir el desarrollo de futuras complicaciones. Así mismo resalta la importancia de asegurar la atención médica a todos los pacientes, garantizar el tratamiento y orientar a los familiares de los afectados.

Este grupo de especialistas en salud mental, integrado por psiquiatras, neurólogos y psicólogos entre otros, se reunió en una nueva ocasión para el segundo Consenso Latinoamericano de TDAH, en Mendoza, Argentina (septiembre de 2008), para fundar la Liga Latinoamericana Para el Estudio del TDAH (LILAPETDAH).⁶ En esa reunión se revisaron los trabajos desarrollados en México⁷ concretándose los proyectos de investigación conjunta, y quedó claro la necesidad de continuar el esfuerzo del grupo de expertos en pro de la comunidad latinoamericana de pacientes con TDAH, en el campo la promoción de la investigación, la difusión del conocimiento científico y el rompimiento de los estigmas contra este padecimiento.

Algunos trabajos de la LILAPETDAH elaborados en los Consensos y trabajados en cada país, han sido ya publicados,^{8,9} y la formación de comités y grupos o mesas de trabajo son una realidad donde se involucran decenas de especialistas de toda la región, desde México hasta Argentina y Chile.

Recientemente, durante el tercer Consenso Latinoamericano celebrado en la ciudad de Cartagena de Indias – Colombia, en Octubre 2009, se puso a consideración la "PROPUESTA PARA LA DECLARACIÓN DE COLOMBIA PARA EL TDAH EN LATINOAMERICA" con el fin de ser avalada por los miembros de la LILAPETDAH, y otros asistentes al evento. Esta propuesta respalda la primera declaración, y a su vez propone otras líneas de trabajo específicas para que intervengan diferentes actores alrededor del problema y hagan parte de la solución.

Recibido 03/2010, aceptado sin modificaciones 25/03/2010

Correspondencia: Juan David Palacio, Departamento de Psiquiatría, Universidad de Antioquia, Carrera 51D N° 62-29, Medellín, Colombia e-mail: tdahcartagena@gmail.com

Se envió, vía correo electrónico, la propuesta elaborada a todos los miembros del tercer Consenso en Cartagena. Varios participantes libremente la revisaron, y emitieron sus conceptos, o sugerencias para modificaciones. En esta última etapa de comentarios participaron 26 especialistas de diez países de la región: Dr. Juan Calixto Hernández Aguilar (México), Dr. Andrés Valderrama Pedroza (México), Dr. Pablo Navarrete (Nicaragua), Dr. Osvaldo Castilla Contreras (Colombia), Dr. Alberto Vélez (Colombia), Dr. Orlando L. Villegas (Perú-USA), Dr. Jorge Martínez Cerrato (Nicaragua), Dr. Foad Hassan (Nicaragua), Dra. Laura Mónica Vanegas Cadavid (Colombia), Dr. Rafael Vásquez (Colombia), Dr. Enrique Menzano (Argentina), Dra. Ana Valdés (Chile), Esther Rodríguez (Colombia), Dra. Reyna Durón (Honduras), Dra. Alejandra Munguía (Honduras), Dra. Laura Viola (Uruguay), Dr. Esteban Vaucheret (Argentina), Dra. Sandra L. Guillen (Argentina), Dra. Cecilia Montiel (Venezuela), Dr. Joaquín Antonio Peña (Venezuela), Dr. Lino Palacios (México), Dra. Diana Botero (Colombia), Dra. Andrea Abadi (Argentina), Dra. Miriam Feria (México), Dr. Eduardo Barragán (México), Dr. Francisco de la Peña (México) y Dr. Juan David Palacio (Colombia). Posteriormente la propuesta fue enviada a la Coordinación del Comité Científico del tercer Consenso, y luego de establecer las correcciones finales, se realizó el manuscrito definitivo, que aquí se presenta.

DECLARACIÓN DE CARTAGENA PARA EL TDAH

Por convocatoria de la Liga Latinoamericana Para el Estudio del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (LILAPETDAH), especialistas en neurología, psiquiatría y psicología de 20 países latinoamericanos nos reunimos en el 3er Consenso Latinoamericano de TDAH en Cartagena de Indias, Colombia, (8 y 9 de Octubre de 2009), y unánimemente declaramos que:

1. El TDAH está entre los primeros problemas de salud mental que afecta a la población de niños, adolescentes y adultos, el padecimiento es de origen biológico con participación en su expresión de elementos psicosociales, es también reconocido científicamente a nivel mundial y tiene implicaciones severas en el funcionamiento familiar, escolar, laboral y socioeconómico de los individuos que lo padecen.
2. La prevalencia promedio mundial del TDAH es del 5,29%. En Latinoamérica existen al menos 36 millones de personas con TDAH y menos de un cuarto de los pacientes se encuentran bajo tratamiento multimodal; entre estos, sólo el 23% tiene un apoyo terapéutico psicosocial y el 7% tratamiento farmacológico adecuado. Ante esta problemática diagnóstica y terapéutica se debe desarrollar una estrategia específica que recupere la salud y bienestar de los pacientes afectados.
3. Los principales síntomas del TDAH son inatención, hiperactividad e impulsividad excesivas e inadecuadas para la edad y afecta a preescolares, escolares, adolescentes y adultos de ambos géneros (o sexos), sin importar condición social, raza, religión o ambiente socioeconómico.
4. Aunque el ambiente tiene un papel modulador en su expresión, los síntomas del TDAH no son causados por factores sociales, económicos, educativos o de ambiente familiar.

5. El TDAH se manifiesta desde la infancia y tiene un curso crónico con expresiones a lo largo de la vida, y puede continuar hasta un 60% de los casos, hasta la adultez.
6. El diagnóstico lo realiza el médico especialista o el psicólogo clínico con entrenamiento en TDAH, sustentado en el ejercicio clínico, a través de su consulta especializada, recopilando la información en la historia clínica bajo un sistema de multiinformantes.
7. Para establecer el diagnóstico, no se requieren pruebas de laboratorio o gabinete.
8. El diagnóstico y tratamiento deben estar acordes a la realidad socioeconómica, médica y cultural de quién vive en cada uno de los países latinoamericanos.
9. El TDAH no tratado adecuadamente conlleva riesgos y complicaciones que ponen en peligro la integridad física y mental de niños, adolescentes y adultos.
10. El TDAH incrementa el riesgo para desarrollar accidentes, fracaso escolar, problemas de autoestima y se relaciona con mayor consumo de tabaco, alcohol y sustancias ilícitas, inestabilidad laboral y fracaso marital.
11. Los costos que implica un diagnóstico y tratamiento a largo plazo, para el individuo, la familia y la sociedad; pueden ser reducidos con un diagnóstico y tratamiento efectivos. El diagnóstico y tratamiento oportunos pueden reducir los costos a largo plazo.
12. El niño, el adolescente o el adulto con TDAH tiene derecho a una atención médica y psicológica oportuna, y es indispensable que cada país vele por asegurar dicha atención que incluya evaluación, tratamiento y seguimiento del paciente con TDAH.
13. El tratamiento del TDAH debe ser individualizado, y realizado de manera multimodal incluyendo medidas de tipo psicosocial, educativas y farmacológicas; las cuales en conjunto constituyen la piedra angular del mismo.
14. Durante el tratamiento del TDAH se pueden recetar medicamentos a los pacientes, los cuales deben estar prescritos y vigilado exclusivamente por médicos especialistas.
15. La decisión de aceptar un tratamiento farmacológico debe ser responsabilidad compartida de los padres, el paciente y el médico. Los niños, adolescentes y adultos deben participar activamente en su tratamiento con apoyo familiar.
16. Es necesario establecer y fortalecer en cada país latinoamericano, una legislación sobre el TDAH que favorezca un diagnóstico, seguimiento y tratamiento oportuno de los pacientes con TDAH sin discriminaciones.
17. Es un compromiso de los expertos en TDAH realizar acciones de información, difusión, actualización y capacitación sobre el TDAH, tanto para los profesionales médicos, como para los psicólogos, maestros, padres y la población general.
18. Se debe ofrecer información actualizada a los maestros y reconocer la importancia de la participación de los educadores en el seguimiento del aprendizaje y conducta del niño o adolescente con TDAH.
19. Se debe orientar y asesorar a todos los padres cuyos hijos tengan TDAH, sobre el trastorno y sus implicaciones en el desarrollo integral del individuo. Se debe facilitar la atención

- y apoyo familiar a quien lo requiera, o en aquellos casos en los que se detecten problemas en el funcionamiento familiar.
20. La familia es la responsable del tratamiento de su hijo, para lo cual debe recibir todo el apoyo técnico y material que necesite.
 21. Debe promoverse la investigación científica colaborativa tanto internacional como local, así como el intercambio académico, para conocer mejor el fenómeno del TDAH latinoamericano y de esta manera apoyar políticas de salud pública que reviertan en un mejoramiento de la detección temprana, evaluación diagnóstica, tratamiento y seguimiento de nuestros pacientes.
 22. Es importante que la LILAPETDAH mantenga el compromiso solidario para el apoyo en la formación de recursos humanos especializados.
 23. Se debe asegurar la disponibilidad del tratamiento farmacológico para la población con TDAH, cualquiera que sea el agente, metilfenidato, anfetaminas y atomoxetina, entre los más utilizados.
 24. Se requiere que las entidades gubernamentales que regulan el expendio de medicaciones de control como el metilfenidato y las anfetaminas (i.e.: Fondo Nacional de Estupefacientes, etc.) mantengan suficiente abastecimiento para suplir las necesidades de la población durante todo el año, y como entidades gubernamentales, procuren y vigilen el mejor servicio para la entrega de la medicación.
 25. Para asegurar el tratamiento farmacológico con el metilfenidato y anfetaminas, todos los países latinoamericanos deberían tomar el ejemplo del gobierno chileno, el cual por medio del decreto No 405, de 1983, Ministerio de Salud, Dpto., Asesoría Jurídica, permite la distribución del metilfenidato, de esta manera asegurando la disponibilidad de la medicación a los pacientes con TDAH.
 26. Se debe asegurar la disponibilidad del tratamiento psicosocial, impulsado en las dependencias gubernamentales y/o legislativas correspondientes.

27. El TDAH debe ser considerado como una prioridad en los países latinoamericanos, y debe ser incluido en los programas de apoyo social de los servicios de salud de los gobiernos de los diferentes países.

CONCLUSIÓN

Todos los protagonistas alrededor del paciente con TDAH hacen parte de la solución. Algunos puntos de la declaración señalan la importancia de participación activa de algunos de ellos, como los padres y maestros (tales como el 15, 18 y 20), los médicos especialistas (entre los más sobresalientes los puntos 8, 13, 14, 17, 19, y 21), y en especial el gobierno y las entidades prestadoras de salud (EPS) (tal como lo señalan los puntos 12, 16, 23, 24, 25, 26 y 27).

La Declaración de Cartagena para el TDAH constituye el segundo llamado que los miembros de la LILAPETDAH realizan de una forma organizada y multinacional, para la difusión de las manifestaciones clínicas y terapéuticas del TDAH, y para la promoción de estrategias gremiales y sociales orientadas a la disminución del estigma de este padecimiento que afecta a millones de niños, adolescentes y adultos en la región. Es responsabilidad de los miembros de la liga y de la comunidad científica de Latinoamérica, orientar al tratamiento de los problemas de salud mental y en especial del TDAH, seguir el desarrollo de mejores estrategias diagnósticas, de tratamiento y de reducción del estigma de estos pacientes.

Nota:

Decreto No 405, de 1983, Ministerio de Salud, Dpto., Asesoría Jurídica.¹⁰ En este texto el término "Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)" corresponde en la clasificación internacional DSM-IV-TR al código F90.0,¹ y en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) al código F 90.0.¹¹ Aclaración: Los autores no tienen conflicto de intereses que declarar.

REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed Revised ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2000.
2. Polanczyk G, Silva M, Lessa H, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and meta-regression analyses. *Am J Psychiatry* 2007;164:942-8.
3. Polanczyk G, Rhode L, Szobot C, Schmitz M, Montiel-Nava C, Bauermeister J. ADHD treatment in Latin America and the Caribbean. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47(6):721-2.
4. Barragán-Pérez E, Peña-Olvera F, Ortiz-León S, Ruiz-García M, Hernández-Aguilar J, Palacios-Cruz L, et al. Primer consenso latinoamericano de trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2007;64(5):326-43.
5. Barragán-Pérez E, de la Peña F. Primer Consenso Latinoamericano y declaración de México para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad en Latinoamérica. *Rev Med Hondur* 2008;76:33-8.
6. de la Peña F, Ruiz M, Romano P, Barragán-Pérez E, Beltrán R, Rivera C, et al. Recuerdos de Mendoza - Publicación de Información Científica sobre los Trabajos del II Consenso Latinoamericano del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). 2009.
7. Barragán-Pérez E, de la Peña F. 1er Consenso Latinoamericano de TDAH - Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. Mexico DF: Intersistemas,S.A. de C.V.; 2008.
8. Comité Internacional para el Desarrollo y Estudio del Cuestionario para Escolares y Adolescentes Latinoamericanos con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (CEAL-TDAH). Cuestionario para Escolares y Adolescentes Latinoamericanos del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (CEAL-TDAH): Validez y Confiabilidad Temporal. *Salud Mental* 2009;32(Suppl 1):63-8.
9. Ulloa R, de la Peña F, Palacios-Cruz L, Ortiz-León S, Palacio JD, Grevet E, et al. Cuestionario para Escolares y Adolescentes Latinoamericanos del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (CEAL-TDAH): VALIDEZ Y CONFIABILIDAD TEMPORAL. *Salud Mental* 2009;32(Suppl 1):63-8.
10. Reglamento de productos psicotropicos, Decreto N° 405 De 1983, Dpto. Asesoría Jurídica, República de Chile, Decreto N° 405 de 1983, República de Chile, Ministerio de Salud, Ministerio de Salud C, (1984).
11. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. 10 ed. Geneva, Switzerland: WHO; 1992.

CELEBRACIÓN DEL DÍA MUNDIAL DE LA MALARIA 2010 EN HONDURAS

Commemoration of the World Malaria Day 2010 in Honduras

Daisy Guardiola,¹ Jackeline Alger,^{2,4} Edward Buchanan,¹ Manuel Sierra^{2,4}

¹Región Departamental de Salud de Atlántida, La Ceiba, Atlántida.

²Instituto de Enfermedades Infecciosas y Parasitología Antonio Vidal

³Sociedad Hondureña de Enfermedades Infecciosas

⁴Unidad de Investigación Científica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa

Honduras celebró el Día Mundial de la Malaria 2010 siguiendo los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que en el año 2007 resolvió que el 25 de abril de cada año se celebre el Día Mundial de la Malaria a fin de fomentar la educación sobre esta enfermedad y difundir la idea de que se trata de una enfermedad prevenible y curable (WHA60.18, Mayo 2007, disponible en http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_R18-sp.pdf, acceso en junio 2010).

Esta celebración supone la culminación de un año de aplicación intensificada de las estrategias nacionales de lucha antimalaria, así como una ocasión para informar al público en general acerca de los obstáculos surgidos y los progresos realizados. Consideramos que la celebración del Día Mundial de la Malaria 2010 en Honduras fue exitosa ya que permitió difundir conocimiento epidemiológico y clínico de malaria a actores clave y a la comunidad que participó en los eventos realizados el pasado 23 de abril en La Ceiba, Atlántida, como una iniciativa de la Región Departamental de Salud de Atlántida y con patrocinio técnico y financiero del Proyecto Fondo Mundial/CHF componente Malaria; del Programa Nacional de Malaria de la Secretaría de Salud; y del Proyecto Malaria Islas de la Bahía, Instituto de Enfermedades Infecciosas y Parasitología Antonio Vidal, Servicio de Parasitología del Departamento de Laboratorios Clínicos del Hospital Escuela, Unidad de Investigación Científica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras (Tegucigalpa), de la Región Departamental de Salud Islas de la Bahía (Islas de la Bahía) y de la Universidad de Vanderbilt, Nashville, Tennessee, Estados Unidos de América.

Campaña de Difusión y Sensibilización

Por la mañana del día conmemorativo, en una carpa ubicada en el Parque Central de La Ceiba, se organizó una campaña de difusión y sensibilización dirigida a la población en general, denominada: "Expo Malaria". Esta actividad fue coordinada por la Unidad Municipal Institucional de Salud (UMIS) de La Ceiba y contó con la participación de miembros del gobierno local, líderes comunitarios y del Centro Regional del Litoral Atlántico (CURLA), representado por estudiantes de la Carrera de Enfermería. Como parte de la campaña se ejecutaron actividades de información, educación y comunicación, en el contexto de la prevención de la malaria, dis-

tribuyéndose material educativo tipo afiches y trifolios, exhibición de murales, así como de materiales, insumos y equipos utilizados para la limpieza de criaderos y para las nebulizaciones. La Unidad Entomológica Departamental brindó información sobre el ciclo de reproducción del zancudo *Anopheles* y la identificación del vector en su fase larvaria y adulta. El personal de laboratorio dio orientación sobre la identificación microscópica del parásito *Plasmodium* spp. y se tomaron muestras de gota gruesa a algunas personas que así lo demandaron. La presencia de los medios de comunicación, locales y nacionales (radio y televisión), contribuyó a una amplia difusión del evento, permitiendo que una mayor cantidad de personas fueran informadas en esta temática.

Jornada de Actualización en Malaria

En la noche, en un hotel de La Ceiba, se desarrolló una jornada de actualización en malaria dirigida a personal de salud que incluyó tres conferencias magistrales y el desarrollo de varias interrogantes en una Mesa Redonda.

En la primera conferencia: **Situación epidemiológica de la malaria en Honduras**, el Dr. Orlinder Nicolás, Jefe del Programa Nacional de Malaria, presentó información estadística nacional de malaria actualizada, señalando que para el año 2009 Honduras contaba con una población de 7.9 millones de habitantes y alrededor de 63% de dicha población vivía en 81 municipios de 14 departamentos en riesgo de contraer la malaria. Ese año se informaron 9,216 (1.85/1000 habitantes en riesgo) casos de malaria, 7,834 por *P. vivax* y 1,382 (14.9%) por *P. falciparum*. Indicó que hay cuatro Departamentos de la zona Atlántica: Gracias a Dios, Colón, Atlántida e Islas de la Bahía que concentran el 65% de todos los casos de malaria y el 98% de todos los casos de *P. falciparum*.

A continuación, la Dra. Daisy Guardiola, Epidemióloga de la Departamental de Salud, expuso la **Situación Epidemiológica de la Malaria en Atlántida**, indicando que en los años anteriores la enfermedad, había presentado un comportamiento descendente. Del año 2006 al año 2009 los casos positivos registrados bajaron de 715 a 431 y las láminas examinadas se mantuvieron en un promedio de 8,667 en esos años. Indicó además que la malaria ha presentado un carácter estacional al mostrar mayor incremento de transmisión en el primer trimestre del año, más evidente para el periodo 2006-2007. Para ese mismo período, la mayor proporción de casos en el grupo menor de un año fue 1.7% (2007), en el grupo de 1 a 4 años fue 8.3% (2006), en grupo de 5 a 14 años fue 29%

Recibido 28/6/2010, aceptado con modificaciones 09/2010

Correspondencia: Dra. Daisy Guardiola Ramos, Correo-E: daisyguardiola@yahoo.es

(2006), en el de 15 a 49 años fue 62.3% (2009) y en el 50 y más años fue 8.5% (2008). No obstante en el 2010, hay un incremento de casos y tres son los municipios responsables: El Porvenir, Jutiapa y La Ceiba; estos tres totalizan el 88% de la malaria de Atlántida. Los dos primeros habían mostrado un comportamiento descendente en el período; no así, La Ceiba que había presentado altibajos. Hasta el mes de abril del año 2010, se habían examinado un total de 3,053 láminas, 15% más que el año anterior al mismo período. De éstas 77% son gotas gruesas realizadas a consultantes febriles (demanda espontánea) y 23% a contactos, febriles o no, de casos positivos (búsqueda activa de casos). El riesgo de padecer malaria de acuerdo a la tasa de incidencia por cada 1000 habitantes es de 0.41 en el departamento de Atlántida, riesgo superado por los municipios de El Porvenir (1.4) y Jutiapa (1.2).

La tercera y última conferencia magistral, denominada **Características clínicas de la malaria en Honduras**, fue presentada por la Dra. Jackeline Alger, Directora Ejecutiva del Instituto Antonio Vidal y miembro de la Sociedad Hondureña de Enfermedades Infecciosas (SHEI). En su participación la Dra. Alger presentó información de la evidencia nacional y discutió una serie de factores que influyen sobre la severidad o no de las manifestaciones clínicas de la malaria en Honduras; entre estos factores señaló: la especie de *Plasmodium*, la intensidad de la transmisión, la densidad parasitaria, la evolución de los síntomas, la inmunidad, la susceptibilidad a los medicamentos antimaláricos, las enfermedades concomitantes y la diversidad genética de los parásitos. La gran mayoría de los casos de malaria en Honduras, son no complicados; los casos complicados pueden presentarse en ambas especies parasitarias, *P. vivax* y *P. falciparum*, aunque se encuentran mayormente asociados a *P. falciparum* debido a sus características biológicas; también se han detectado casos subclínicos o asintomáticos.

Mesa Redonda

Participaron el Dr. Orlinder Nicolas, la Dra. Jackeline Alger y el Dr. Manuel Sierra, este último también miembro del Instituto Antonio Vidal y de la SHEI. Inició el Dr. Sierra con la interrogante: **¿Qué condiciones existen en Honduras para la emergencia o introducción de parásitos resistentes a la cloroquina?** En su presentación el Dr. Sierra explicó que aproximadamente un tercio de la población de América proveniente de 21 países vive en zonas ecológicas propicias para la transmisión vectorial de la malaria. El riesgo de exposición a dicha transmisión es el resultado de diversos factores entre los que se destacan la cobertura de los servicios de control – prevención – tratamiento, la movilidad de la población, la estabilidad social y la adopción de actitudes y conductas individuales y colectivas para prevenir la malaria y protegerse del contacto con los vectores.

En el caso de *P. falciparum* la resistencia a la cloroquina es altamente prevalente en América del Sur donde el número de fallas terapéuticas alcanza cifras hasta de un 20% en algunas zonas del Perú Amazónico. América del Sur reporta también una resistencia cada vez mayor a la sulfadoxina/pirimetamina y en varios países la quinina y la tetraciclina son cada vez más usadas como drogas de primera línea. En el Amazonas brasileño la mefloquina es un tratamiento de primera línea. Existen también reportes aislados de

P. vivax resistente a la cloroquina que no han sido confirmados por estudios epidemiológicos.

Ni en Honduras ni en la región centroamericana hasta el momento se ha reportado resistencia a la cloroquina, sin embargo existen condiciones de vulnerabilidad en Honduras para la emergencia o introducción de parásitos de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina, entre las que se destacan las siguientes: 1) Deficiencias de cobertura de los servicios de control – prevención – tratamiento ya sea por escasez de personal, acceso geográfico en zonas remotas y el alto costo de desplazamiento; 2) Patrones de auto-medicación en la población; 3) En el caso de *P. falciparum*, el tratamiento basado sólo en cloroquina (que no tiene efecto gametocitocida) puede propiciar la segregación de cepas mutantes resistentes sin interrumpir la transmisión del parásito del humano hacia el vector; 4) Honduras continúa reportando casos importados de *P. falciparum* resistente a la cloroquina, algunos fatales, asociados a personal hondureño que labora en la marina mercante o personas nacionales o extranjeras que han viajado recientemente a zonas endémicas de América, África y de Asia con conocida resistencia; y 5) La región centroamericana ha sido descrita como un puente del tráfico ilegal de drogas proveniente de América del Sur de países donde existen zonas ecológicas propicias para la transmisión vectorial de la malaria y una alta prevalencia de *P. falciparum* resistente a la cloroquina.

A continuación, la Dra. Alger desarrolló la pregunta: **¿Cuándo sospechar malaria por parásitos resistentes a la cloroquina?** Indicó que debemos sospechar malaria resistente en pacientes procedentes de zonas endémicas reconocidas por la resistencia a los antimaláricos. Es importante determinar las fechas y lugares visitados a través de un interrogatorio detallado al paciente y sus familiares. Para ello se recomendó visitar el sitio web del Libro Amarillo del CDC, Atlanta, Georgia, EUA; para conocer el perfil de susceptibilidad y resistencia a los antimaláricos de los parásitos en los países visitados (<http://www.cdc.gov/travel/malaria>), acceso en junio 2010. Centroamérica es considerada zona mesoendémica de malaria, es decir con transmisión estacional, lo cual no sería suficiente para producir inmunidad adquirida (premunición). Adicionalmente, se discutió que podemos sospechar resistencia en los casos autóctonos que recurren antes del día 28 de tratamiento, es decir los casos que presentan *recrudescencia*.

Continuó con la interrogante: **¿Cuáles son los tratamientos alternativos para los casos graves de malaria y sospechosos de malaria resistente a la cloroquina?** En su desarrollo la Dra. Alger explicó que la quinina se utiliza para tratar la malaria por *P. falciparum* multiresistente, se administra por vía parenteral a los enfermos con malaria complicada y grave que no pueden tomar medicamentos vía oral por estar en coma o sufrir convulsiones o vómitos. En los casos menos graves se administra por vía oral con infecciones posiblemente resistentes a la cloroquina o mefloquina, en combinación con otros medicamentos dependiendo de la sensibilidad. La quinina parenteral (diclorhidrato de quinina) se administra por perfusión de una dosis de carga de 20 mg/kg de peso vía intravenosa (máx. 600 mg) en Dextrosa al 5% en 4 horas seguida por 10 mg/kg en 4 horas cada 8 horas en los adultos y cada 12 horas en los niños (máximo 1800 mg/día), hasta que la vía oral pueda ser instaurada. No obstante, *la dosis inicial debe reducirse a la mitad* si el paciente ha recibido quinina, quinidina o mefloquina durante las 12-

24 horas precedentes. *La dosis de mantenimiento debe reducirse a la tercera parte* en los pacientes con trastornos de la función renal. Cuando el tratamiento excede 48 horas, la dosis debe ser reducida en un 50%. Se debe realizar monitoreo continuo del pulso, presión arterial, electrocardiograma y glicemia. Se debe reducir el ritmo de la perfusión si aparecen arritmias.

Cuando la vía oral pueda ser instaurada, se debe continuar el tratamiento de acuerdo a la especie parasitaria y a la susceptibilidad de los parásitos a la cloroquina. La dosis requerida, diluida de preferencia en solución de dextrosa al 5% para contrarrestar la hipoglucemia, se administra en un volumen total de 5-10 mL/kg por perfusión en una vena gruesa. A falta de solución de dextrosa, puede utilizarse suero salino fisiológico. Este método de administración reduce al mínimo el peligro de hipotensión grave, con sus consecuencias de colapso respiratorio. Cuando no se dispone de medios para la perfusión intravenosa, puede administrarse la quinina por vía intramuscular en las mismas dosis. La dosis requerida debe dividirse por igual entre dos lugares, situados ambos en el muslo anterior. Sin embargo, en algunos casos se ha producido necrosis muscular y formación de abscesos estériles.

En cuanto a la administración oral, la quinina se debe administrar por esta vía para el tratamiento de la malaria falciparum polifármacorresistente sin complicaciones y para completar el tratamiento de pacientes con malaria grave o complicada, a quienes se ha tratado inicialmente por vía parenteral. Si parte o la totalidad de la dosis se vomita antes de que transcurra una hora, se debe volver a administrar inmediatamente la misma cantidad. La dosis en adultos es 500 mg (equivalente a 600 mg de sulfato de quinina) cada 8 horas durante 3-10 días; la de niños es 8.2 mg (equivalente a 10 mg de sulfato de quinina)/kg cada 8 horas durante 3-10 días. La duración del tratamiento depende si se trata de infecciones por *P. falciparum* resistente a la cloroquina. Para malaria por *P. falciparum* resistente, la quinina se puede combinar con doxiciclina, tetraciclina o clindamicina, así: 1) Doxiciclina, niños: 4 mg/kg día, v.o. 2 dosis x 7 d; adultos: 100 mg v.o. bid x 7 días; 2) Tetraciclina, niños: 6.25

mg/kg/día, v.o. 4 dosis x 7 d; adultos: 250 mg v.o. qid x 7 días; clindamicina, Niños y Adultos: 20 mg/kg/día, v.o. 3 dosis x 7 días. La doxiciclina y tetraciclina están contraindicadas en el embarazo y en niños menores de 8 años, en quienes se utiliza clindamicina.

Para terminar la mesa redonda la Dra. Alger expuso lo referente a la siguiente pregunta: **¿Cómo evaluar la respuesta terapéutica a los antimaláricos?** Señaló que es necesario diferenciar entre los casos hospitalizados y los casos manejados ambulatoriamente: en los casos hospitalizados, la evaluación se realizará de acuerdo a la gravedad (diaria, Días 2-3, 7, otros días); en los casos ambulatorios, se recomendó monitoreo en el día 28 post-tratamiento o antes en cualquier día que el paciente presente fiebre. La evaluación se realiza a partir de parámetros clínicos y parasitológicos. El parámetro clínico incluye fiebre, vómito, diarrea, estado general, etc. y el parasitológico incluye la densidad parasitaria. La densidad parasitaria del día 3 debe ser inferior al 25% de la densidad del día 0 (día de inicio de tratamiento). A partir del día 4 no se deben detectar parásitos en 500 campos microscópicos. Es importante registrar las dosis y horario de los diferentes medicamentos administrados.

A la Jornada asistieron 75 participantes de los sectores público y privado de los servicios de salud de La Ceiba y otros municipios de Atlántida. La discusión fue amplia y entusiasta, centrándose parcialmente en un caso fatal reciente, febrero 2010, de un marino hondureño procedente de África que desarrolló malaria en Utila, referido a un centro asistencial privado en La Ceiba y que falleció al no responder a la cloroquina y a otros medicamentos administrados. Se señaló la necesidad de contar y difundir ampliamente lineamientos para el manejo de casos de malaria resistente. La Jornada de Actualización se desarrolló exitosamente y se alcanzó el objetivo de fomentar la educación sobre la malaria. Se espera que utilizando el recurso de la conmemoración de Día de la Malaria: Mundial y de las Américas, las instituciones y organismos locales y de cooperación externa unan esfuerzos para difundir el conocimiento local de la lucha antimalárica.

CINCUENTA AÑOS DE SEGURIDAD SOCIAL EN HONDURAS

Fifty years of social security in Honduras

Jorge Alberto Valle Reconco

Departamento de Salud Pública, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras

Con la introducción del Seguro Social en Honduras en marzo de 1958, durante la llamada tercera época de la seguridad social en Latinoamérica, se marcó un hito importante para el continente. Sólo quedarían pendientes de establecer la seguridad social los países de la Comunidad Británica, que en los años sesenta lograrían su independencia, finalizando en 1982 con Belice. La inauguración fue realizada por el Señor Presidente de la República Dr. Ramón Villeda Morales y el primer Director del Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS) el Abogado Rogelio Martínez Agustinos (Fig. 1).



Fig. 1. Discursos de inauguración del sistema de seguridad social en Honduras en 1962 por el Presidente de la República Dr. Ramón Villeda Morales (izq.) y el Primer Director del instituto el Abogado Rogelio Martínez Agustinos (der).

En cuanto a los antecedentes históricos de la seguridad social, la Serie de Monografías (No. 8) de la Conferencia Interamericana de Seguridad Social (CIESS), data el inicio de la misma desde el periodo de la República en la Constitución Federal del 22 de noviembre de 1824. Esto puede ser posible si consideramos a Simón Bolívar como el primero en usar el concepto de seguridad social en su discurso pronunciado en Angostura en febrero de 1819, mucho antes que Otto Van Bismark en Alemania. El Cuadro 1 resumen la evolución histórica de la seguridad social en Latinoamérica. En casi todos los países hay diferencia del año de declaración de la Ley y el de inicio de operaciones o la promulgación de reformas.

Reiteradamente, las diferentes Constituciones de la República de Honduras expresaban conceptos similares sobre la seguridad social, pero fue hasta la Constitución de 1921 que se hizo mención de las responsabilidades de patronos y trabajadores en materia de accidentes de trabajo, así como en las constituciones sucesivas hasta llegar al establecimiento con rango constitucional del Instituto Hondureño de Seguridad Social en 1958.

El 19 de mayo de 1959 mediante el Decreto No. 140 el Soberano Congreso Nacional promulgó la Ley del Seguro Social, cubriendo "...los casos de enfermedad, maternidad, los casos de subsidios de familia, vejez, orfandad, paros forzados, accidentes de trabajo, desocupación comprobada, enfermedades profesionales y todas las demás contingencias que afecten la capacidad de producir...". Es así como surge el Instituto Hondureño de Seguridad Social, teniendo como antecedentes los siguientes hechos.

Desde el 13 de marzo de 1954 ya se había aprobado el Decreto Legislativo No. 159, mediante el que se creaba un fondo acumulativo cuyo propósito fundamental sería la fundación del IHSS. Los recursos provenían de diversas fuentes tales como multas impuestas a infractores de la ley, accidentes del trabajo, Ley de Trabajo de Menores y Mujeres, Código de Minería, Ley de Aeronáutica Civil, Ley de la Marina Mercante y Reglamento de Medidas Preventivas de Accidentes del Trabajo. Según lo establecido en el decreto mencionado, los recursos de este fondo serían depositados en el Banco Central de Honduras y su fin exclusivo sería la fundación del IHSS. Sin embargo, dicho fondo nunca llegó a formar parte del patrimonio del IHSS, ni contribuyó a su fundación.

La seguridad social en Honduras aparece enfatizada de una manera muy amplia después de una de las huelgas más grandes en la historia del país en 1954, cuando se dio origen a la mayoría de las leyes de carácter social como ser el Código del Trabajo y la reforma total del Estado conocida como la Segunda República. Las bases constitucionales del Seguro Social hondureño se establecieron finalmente el 19 de diciembre de 1957 cuando la Asamblea Nacional Constituyente aprobó el Decreto No. 21. Dicho decreto señalaba la necesidad de garantizar a los trabajadores del país los medios de subsistencia como derecho real y delegaba en el IHSS la responsabilidad de administrar los servicios del seguro social, que operaría de acuerdo con las condiciones que se establecerían en una ley emitida a tal efecto.

Con fecha 28 de marzo de 1958, el Congreso Nacional emitió el Decreto No. 35, creando una institución autónoma con personalidad jurídica propia, denominada Instituto Hondureño de Seguridad Social, con base en lo estipulado en los artículos 127, 128 y 129 de la Constitución de la República.

En septiembre de 1961 se establecieron las bases financieras y actuariales del programa de Enfermedad, Maternidad y Accidente Común (EMA), mediante un estudio aprobado por la Junta Directiva del IHSS en febrero de ese mismo año. Este estudio establecía como población protegida a los trabajadores por cuenta ajena que estuvieran empleados en empresas con más de 5 trabajadores de las ciudades de Tegucigalpa y Comayagüela. No se incluía en este grupo a los trabajadores a domicilio, domésticos, temporales, even-

Recibido 01/01/2010, aceptado con modificaciones 30/10/2010
Correspondencia: Dr. Jorge Valle, Gerencia de Planificación Estratégica, Instituto Hondureño de Seguridad Social, Barrio Abajo, Tegucigalpa, Honduras. Correo-E: jvalleunete@yahoo.com

Cuadro 1. Evolución histórica de la seguridad social en Latinoamérica. Compilado de varias fuentes por el autor.

	Primera Epoca	Segunda Epoca	Tercera Epoca	Cuarta Epoca
Período	Desde principios de Siglo XX hasta 1935	Desde 1936, Primera Conferencia Regional Americana hasta la Segunda Guerra Mundial	Después de la Segunda Guerra Mundial (Convenio 102, Norma Mínima)	Inicia en la década de los años sesenta hasta la actualidad
Países	Argentina, Brasil, Cuba, Chile, Uruguay y Ecuador	Bolivia, Perú, Panamá, Costa Rica, México, Paraguay, Venezuela y República Dominicana.	Colombia y Guatemala (1946), República Dominicana (1947), El Salvador (1949), Haití (1951), Nicaragua (1955) y Honduras (1959)	Barbados, Trinidad y Tobago, Jamaica, y Belice

tuales ni a los miembros de las fuerzas armadas. El Estudio actuarial que sentó las bases financieras del IHSS fue realizado por el actuario de origen salvadoreño Dr. Rafael Cáceres Viale, fallecido el 30 de noviembre del 2006. Esas bases de tasas de cotización no se han modificado hasta la fecha (solo los techos).

El Seguro Social Hondureño entró en vigencia desde el 1 de marzo de 1962 mediante Acuerdo No. 51 emitido por el Poder Ejecutivo el 23 de febrero de 1962, el cual aprobó a su vez el Acuerdo No. 1-62 de la Junta Directiva del IHSS de fecha 22 de febrero del mismo año, contenido del Reglamento de Aplicación del Seguro Social Obligatorio (Gaceta No. 17630, 17 de marzo de 1962).

En su primera fase, el Seguro Social Hondureño centró sus acciones en amparar a los trabajadores que prestaban sus servicios en el Distrito Central, cubriendo los riesgos de enfermedad y maternidad (Fig. 2 y 3). Diez años después, daría su cobertura en la ciudad de San Pedro Sula (1972). La Figura 4 muestra los primeros



Figura 2. Cuerpo médico y equipo de salud del IHSS en 1962.



Figura 3. El Señor Presidente de la República, Dr. Ramón Villeda Morales, pasando visita a una paciente embarazada en el Hospital General del IHSS en 1962.



Figura 4. Los primeros pacientes fueron atendidos donde también se alojó antiguamente la Dirección de Aduanas (izq.). En 1971 se construyó a un costo de dos y medio millones de Lempiras el Hospital Médico Quirúrgico (der.) en el mismo vecindario, con una capacidad de 300 camas y contando con 7 pisos (incluyendo el sótano). Es aquí donde actualmente funciona la Clínica Periférica No. 1.



Figura 5. Daños al edificio del IHSS en el Barrio Abajo durante el Huracán Mitch en 1998.

edificios donde funcionó el IHSS. Como hecho histórico relevante, es necesario de mencionar que el primer edificio donde funcionó el IHSS ha sido declarado patrimonio histórico por el Instituto Hondureño de Antropología e Historia.

La primera Clínica Periférica del Instituto Hondureño de Seguridad Social fue inaugurada el 1 de mayo de 1969 en el Barrio La Granja en Comayagüela, a un costo de 1,069,319.07 Lempiras. Es en ese mismo local donde actualmente se ubica el Hospital de Es-

pecialidades, que se construyó en 1982 con el propósito de descongestionar el Consultorio General del Barrio Abajo. Actualmente también funcionan en ese edificio, la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación, la Unidad de Odontología y el primer Centro de Cirugía Ambulatoria que funciona en el país, la cual utiliza el área antigua de los quirófanos del Hospital Médico Quirúrgico, único hospital del sistema de salud que se dañó con ocasión del Huracán y Tormenta Mitch en 1998 (Fig. 5). Otras edificaciones emblemáticas del IHSS fueron sus edificios administrativos (Fig. 6). Asimismo, la tecnología disponible en el IHSS ha evolucionado con el tiempo (Fig. 7).

Una singularidad importante de resaltar es el hecho de que mientras muchas instituciones de seguridad han separado sus diferentes regímenes (Salud, Pensiones y Enfermedades y Accidentes causados por el trabajo), el IHSS los conserva intactos desde las definiciones de su constitución siendo estos:



Figura 7. Primera máquina de Rayos X del IHSS en 1962 (izq.) Máquina de Rayos X Helicoidal en 2004 (der.).

- Enfermedad, Maternidad y Accidente Común (EMA)
- Pensiones por Vejez, Invalidez y Muerte (IVM), con inicio de operaciones en 1972
- Accidentes y Enfermedad Profesional (RP), con inicio de funcionamiento hasta 2005

Un segundo hecho histórico singular es que mientras la Caja Costarricense de Seguridad Social se alineaba bajo el esquema de Sistema Único Ingles (Beveridge), el resto de instituciones centro-americanas conservan hasta hoy un sistema fragmentado y segmentado especialmente en salud, con instituciones paralelas entre la Secretaría de Salud y los Institutos de Seguridad Social aumentando los costos administrativos y el subsidio cruzados al atenderse un sector de la población en ambas instituciones.

Recientemente, en el año 2008, la Junta Directiva del Instituto, aprobó el inicio del Régimen Especial de Afiliación Progresiva, con el que se completa el universo de acción planteado en su Ley Constitutiva (Artículo 4. Este nuevo régimen abre la posibilidad de afiliación al sector no formal de la economía, con un crecimiento explosivo en los últimos años, dadas las condiciones económicas mundiales. Además, el IHSS ha desarrollado múltiples modalidades de atención en salud (Cuadro 2).

También se ha implementado otros sistemas de seguridad social en el campo de pensiones. En 1970, bajo fuertes presiones (huelgas), las organizaciones magisteriales logran que el Congreso Nacional les aprobara una Ley de Jubilaciones y Pensiones para su gremio (IMPREMA). En 1971, también los empleados públicos lograron la aprobación de un régimen de previsión para sus afiliados, aunque la Ley entró en vigencia hasta en 1976 (INJUPEM). En el Cuadro 3 se resumen varios hechos históricos de la seguridad social en Honduras y en la Figura 8 se presenta una galería de los directores del IHSS a través de su historia.



Figura 6. El edificio administrativo del IHSS (der.) que se construyó con doce pisos y a un costo de dos y medio millones de Lempiras (en 1969), se convirtió en su época en un edificio emblemático del modernismo de la capital de la República y un orgullo de su urbanística. A la izquierda se observa el local donde inicialmente se ubicaron las oficinas administrativas del IHSS en el Barrio Abajo, en donde hoy funciona una posta policial (CORE 7).

Cuadro 2. Otras modalidades de Atenciones en salud desarrollados por el IHSS:

Sistema Médico de Empresa	Articulado con el Ministerio de Salud Pública	Subrogada con Hospitales y Clínicas Privadas	Salud Para Los Jubilados y Pensionados
Esta modalidad aunque contenida en el Código del Trabajo, no se había aplicado en el país sino hasta 1989. En ella la empresa instala en su propio centro de trabajo un consultorio contrata su personal, el IHSS le proporciona apoyo técnico, logístico, de diagnóstico, tratamiento y manejo de las referencias.	Este convenio funciona en la ciudad de Juticalpa desde 1990. Otro ejemplo es la Clínica de Maternidad de Villanueva, mediante acuerdo de usufructo de las instalaciones construidas por el gobierno japonés, desde 2005, es administrada por el IHSS, atiende a la población abierta, (el 67% de los partos pertenecen a personas no aseguradas)	Esta modalidad de administración esta basada en un contrato de pago, vía licitación publica con los Hospitales y Clínicas en las ciudades tales como: La Ceiba, Puerto Cortes, Tela, Comayagua, Siguatepeque, Santa Rosa de Copan, San Lorenzo, El Progreso, Villanueva, Choloma, Choluteca y Danlí. El pago a los hospitales se realiza mediante pagos por actividad médica y per-cápita para el primer nivel de atención.	Este sistema se ofrece a los Jubilados del INJUPEM teniendo como fundamento legal el acuerdo del año 1990 de la Junta Directiva del IHSS. A pesar de varios intentos este Convenio no se ha podido realizar con otros institutos de Jubilados del país.



Figura 8. Galería de Directores del IHSS. Durante la primera década prevalecieron los Directores Ejecutivos no médicos, especialmente Abogados, desde los años setenta a la fecha, la mayoría de los Directores han sido médicos. Colección de Fotografías por Dr. Enrique Martínez Reina y Dr. Jorge Alberto Valle.

REFERENCIAS DE INTERES

- Durán-Valverde F. Oficina Internacional del Trabajo, OIT. Diagnóstico de la seguridad social en Honduras, Marzo, 2003.
- Diario CoLatino.com. In Memoriam al Dr. Rafael Cáceres Viale, 7 de diciembre de 2006.
- Entrevista de Claudio Barrera el 1° de enero de 1971 al Lic. Miguel R. Ortega Director de Seguro Social (documento interno no publicado).
- AISS, Asociación Iberoamericana de la Seguridad Social, Oficina Regional para las Américas Buenos Aires, No. 85-1999.
- La Seguridad Social en Honduras, Serie Monografías, No. 8. Conferencia Interamericana de Seguridad Social CISS, México D.F. 1994.
- 1a Conferencia Sindical Latinoamericana de Seguridad Social, "Seguridad Social Integral Participada" colección CLAT, Venezuela 1982.

MOSQUITOS ANOFELES EN HONDURAS

Anopheles mosquitoes in Honduras

Antonio Vidal

(reimpresión del original en Rev Med Hondur Vol. 1, No. 1, 1930)



Desde mi regreso de los Estados Unidos, donde tuve oportunidad de hacer un estudio detenido de Malariología, bajo la dirección del Dr. Met Calf Root, Profesor de Entomología Médica de la Universidad de Johns Hopkins, he tenido el deseo de llevar a cabo la clasificación de los zancudos anofeles de Honduras, trabajo que no ha sido aún realizado por ningún Entomologista que yo sepa. Con el objeto de llevar a la práctica dicha clasificación, he reunido ejemplares de anófeles de la mayor parte de las zonas del país.

Está plenamente demostrado que no todas las especies de zancudos anofeles transmiten de igual manera el paludismo. Por ejemplo, el *anófel albimanus* es más peligroso transmisor que el *seudopuntipennis* en lo que concierne al paludismo. Por otra

parte, zancudos peligrosos en una región dada, pueden no serlo en otra. Tal sucede con el anófel *seudopuntipennis* que es el transmisor del paludismo en California, pero no en la República Argentina, donde se encuentran muy abundantemente. De aquí la importancia para el dominio y control del paludismo de saber con certeza que especies de zancudos anófeles abundan en tal y cual región, pues conocida la especie podrá conducirse con más o menos conocimiento una campaña eficaz y económica evitando así pérdida de tiempo y de dinero.

Hasta la fecha no me ha sido posible examinar los zancudos de todas las regiones del país, por motivo de la dificultad de conseguir ejemplares suficientes, así como por que algunos de los enviados por los Técnicos y Agentes Sanitarios han llegado en mal estado, dificultándose por consiguiente su identificación. Han sido examinados zancudos de las zonas Central, Norte, Sur y

Occidente de la República, habiéndose identificado las especies siguientes:

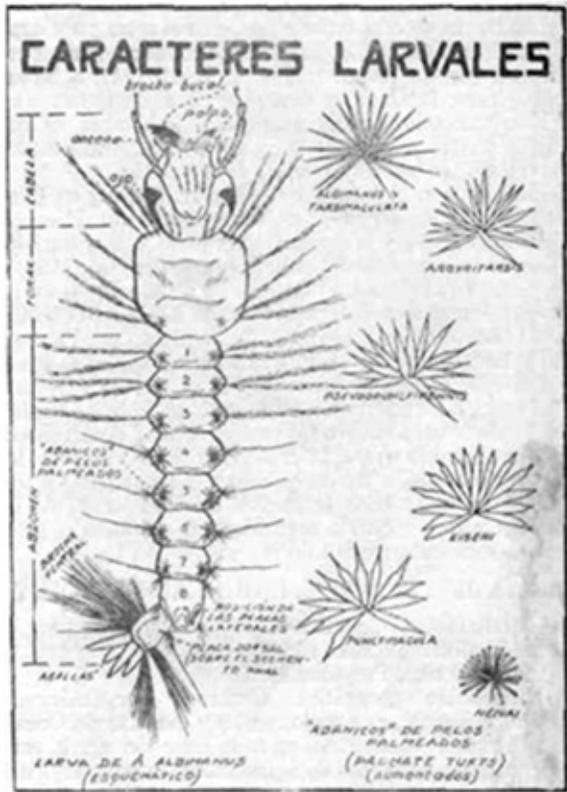
- 1- *Anófel albimanus*
- 2- *Anófel argyritarsis*
- 3- *Anófel bellator*
- 4- *Anófel cruzii*
- 5- *Anófel pseudopuntipennis*
- 6- *Anófel Strigimácula*
- 7- *Anófel tarsimaculata*

Como se ve, se ha logrado clasificar un regular número de especies. Sin embargo, creo que faltan algunas otras de las ya conocidas o nuevas, las que incluiré en una extensa monografía con dibujos apropiados que tengo esperanza de publicar antes de finalizar el presente año. Esta monografía incluir así me es posible hacerlo, algún trabajo sobre índice parasitario experimental y natural. Para mejor conocimiento de los aficionados a esta clase de estudios, haré una breve descripción de las especies ya clasificadas, citando los trabajos experimentales llevados a cabo en otros países con estas mismas especies.

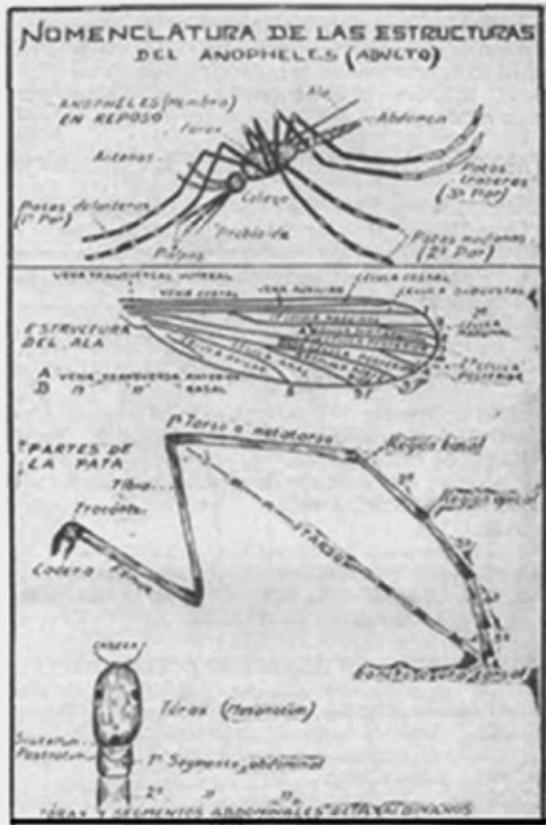
Distribución geográfica. Desde México al Ecuador, inclusive las grandes Antillas. En Honduras se encuentra abundantemente en las Costas y en la zona Central. Las larvas de esta especie prefieren el agua pura expuesta a la luz directa del sol, especialmente cuando son ricas en Spirogira, pero según Howard, Dyar y Knab 1917, la larva puede encontrarse también en cualquier clase de agua. Este zancudo es muy adaptable, la hembra es muy sedienta de sangre y entra en las casas en gran número. Pica con avidez a las bestias (Darling 1910 y 1920).

Relación con el paludismo. El Dr. Darling en Panamá, (1910) tuvo éxito en infectar esta especie con *Plasmodium falciparum* y

Nota del Consejo Editorial: El presente artículo es una reimpresión del artículo original publicado en la Revista Médica Hondureña Volumen 1, Número 1 en 1930 por el primer Director de la misma, el Dr. Antonio Vidal.



ANOFEL ALBIMANUS (Wiedeman, 1821)



ANOFEL ARGYRITARSIS (Rabineau Desvoidy)

vivax y la considera como un vector muy importante en la transmisión del paludismo. Verteuil (1925) piensa que este zancudo es un portador en Trinidad. Root (1924) refiere que infecciones experimentales han sido obtenidas en Las Antillas. Las experiencias de Darling en Panamá (1910 y 1920) sobre infecciones experimentales con *albimanus*, se refiere a 50 especímenes de los cuales 37 fueron encontrados infectados, dando por consiguiente un índice de infección de 74%. De acuerdo con estas experiencias el desarrollo del *P. vivax* fue obtenido en 9 a 12 días y del *P. falciparum* de 12 a 13 días.

Conclusión epidemiológica. Es el principal vector del paludismo en la América tropical. En Honduras es la especie más común y con toda seguridad es también el principal vector de esta enfermedad.

1827 *Anófel albitarsi*, Goeldi 1905; *Anófel albitarsis*, Eiken 1907; *Anófel allopha*, Peryassu 1921.

Distribución geográfica. Centro y Sur América. En Honduras especialmente en los valles y mesetas del Occidente. Las larvas se encuentran en toda clase de aguas estancadas, en pequeñas colecciones de agua en los huecos de los árboles, etc. Este zancudo es uno de los pocos anófeles que ponen sus huevos en receptáculos artificiales según (Howard, Dyar y Knac 1927). El Dr. Boyd asegura que pone sus huevos en zanjas expuestas a la luz directa del sol, así como en pozos. Según Dyar, nunca se encuentra a este zancudo en gran número en ninguna localidad; pero nosotros en el Occidente de Honduras lo hemos encontrado en gran abundancia.

Relación con el paludismo. Experimentalmente Darling en 1909 fracasó en obtener el desarrollo del *P. falciparum* en 119 especímenes y el del *P. vivax* en uno. Neiva asegura haber infectado esta especie, pero no da detalles. Lo mismo sostiene Gómez de Faria con el *P. falciparum*. Respecto a su infección natural de 25 especímenes disecados se encontraron 2 infectos o sea el 8%.

Conclusión epidemiológica. Parece según los autores antes citados, que esta especie no es muy peligrosa, pero nosotros creemos que en Occidente de Honduras juega un papel principal en la transmisión del paludismo pues en ciertos lugares muy palúdicos se han encontrado casi únicamente zancudos de esta especie.

ANOFEL BELLATOR (Dyar y Knab, 1906)

Distribución geográfica. Trinidad, Antillas y Venezuela (Dyar 1925), Honduras (Emilio Gómez Rovelo 1929). **Criaderos.** Las larvas se encuentran generalmente en aguas estancadas donde abunda en las hojas de Bromelaceas (Howard, Dyar y Knab 1917).

Relación con el paludismo. No hay evidencia.

ANOFEL CRUZZII (Dyar y Knab, 1915)

Anófel hylephilus (Dyar y Knab 1917). **Distribución geográfica.** Desde el Ecuador. Zona Norte y Central de Honduras. **Criaderos.** Las larvas se encuentran generalmente en las aguas donde abundan las hojas (Dyar 1915). Los adultos pican al hombre y a los animales. **Relación con el paludismo.** No existe evidencia y probablemente esta especie no toma parte en la transmisión del paludismo según Darling y Root (1926).

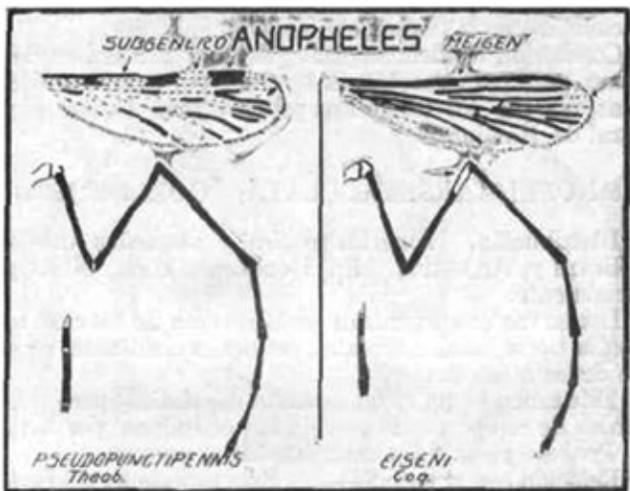
ANOFEL PSEUDOPUNTIPENNIS (Theobald 1901)

Distribución geográfica. Sur y Oeste de Estados Unidos Unidos. América tropical y sub-tropical. En Honduras es después del *albimanus* el más abundante, sobre todo en las Zonas Norte, Sur y Centro. **Criaderos.** Las larvas se encuentran en charcos, hoyos con agua, cerca del borde de los ríos, tanques, pozos, etc. Ésta especie prefiere agua pura. Generalmente se encuentra asociada con la del *argyritarsis* en corrientes de curso lento y donde abundan colecciones de algas. El zancudo adulto, dicen los autores, es raro encontrarlo dentro de las casas, pero nosotros lo hemos encontrado en gran abundancia en dormitorios, cocinas, etc.

Relación con el paludismo. Esta especie ha sido experimentalmente infectada con *P. falciparum* por Darling (1910), quien encontró 4 zancudos infectados de 27. Sometidos al experimento, Darling fracasó con *P. vivax* y *P. malaria*, sacando la conclusión que esta no es peligrosa a lo menos en Panamá. En Argentina, Davis piensa que sí es peligrosa. Las siguientes infecciones naturales han sido referidas. Paterson (1911), 16 en 1549 zancudos disecados; Muhlen de Jujuy, Argentina

(1925), 2 en 62; Mozza y González (1926), 2 en 28; Davis (1927) disecó 425 en la Provincia de Jujuy, Argentina, encontrando un índice parasitario natural de 2.57c.

Conclusión epidemiológica. Especie peligrosa en ciertas localidades y menos peligrosa en otras. En Honduras me parece después del *albimanus* y el *argyritarsis* es la especie más peligrosa. En Tegucigalpa, es la más peligrosa durante la estación seca (Dr. Molloy 1930).



ANOFEL STRIGIMACULA (Dyar y Kanab, 1906)

Anófel puntimácula, Dyar y Knab (1906). *Anófel malefactor*, Busck (1938). **Distribución geográfica.** Centro América. México y Trinidad. En Honduras muy abundante en las Zonas Central y Norte del país. **Criaderos.** Las larvas se encuentran en aguas estancadas en relación con corrientes y en corrientes de curso despacio conteniendo hojas de plantas acuáticas. Lardé y Arthes (1922) en

El Salvador encontró *Strigimácula* en agujeros profundos cerca de los ríos conteniendo algas. Esta especie entra en las casas y se han capturado llenos de sangre. **Relación con el paludismo.** Darling (1910) fracasó infectándolos con *P. falciparum* y *malaria*. Lardé por razones epidemiológicas cree que este zancudo transmite el paludismo de tipo cuartano en la parte

Central de El Salvador. **Conclusión Epidemiológica.** Dudoso transmisor del paludismo, pero para nosotros es también por razones epidemiológicas uno de los mosquitos peligrosos en el área Norte y Central de Honduras.

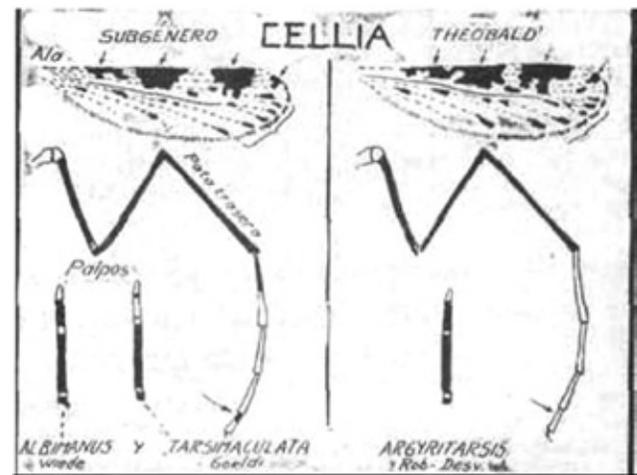
ANOFEL TARSIMACULATA (Goeldi, 1905)

Distribución. América tropical y pequeñas Antillas Brazil y Argentina. En Honduras. Zona Norte y Sur especialmente. Las larvas se encuentran en la margen de los ríos, agujeros en la tierra, zanjas, canales, pequeñas corrientes, en el peciolo de las hojas etc. Este zancudo no es un zancudo doméstico; pero entra en las casas de campe por la tarde y las abandona por la mañana. Prefiere picar a los animales que al hombre. **Relación con el paludismo.** Esta especie ha sido infectada con el *P. vivax*. En Panamá y en Trinidad se le considera como un vector importante en la transmisión del paludismo. **Conclusión epidemiológica.** Es un transmisor dudoso.

De todas las especies anteriormente descritas diré que el *anófel albimanus* es la más abundante en todas las zonas del país y quizá la más peligrosa desde el punto de vista de la transmisión del paludismo. Esta especie es pues, la responsable de la mayor parte de nuestro paludismo.

El *anófel argyritarsis* abunda en el Occidente, sobre todo en las partes más elevadas como Santa Rosa de Copán, La Esperanza etc. Y el *anófel pseudopuntipennis* y *Strigimácula* en las Zonas Central Norte respectivamente.

La Sanidad Nacional tiene la intención de fundar, una Estación Experimental de Malariaología, con el objeto de combatir con método científico el paludismo. En esta Estación podrán llevarse a cabo trabajos importantísimos de la índole del presente, que desde luego, tarde o temprano redundarán en bien del país.



REFERENCIAS

1. Boyd, M. F. 1926. Studies of the epidemiology of Malaria in the Control of Lowlands of Brazil. Amer. Journal. Hyg. MonographNo. 5.
2. Darling, S. T. 1909. Transmission of malaria fever in the Canal Zone by Anopheles mosquitos. Journ. Amer. Med. Assoc. T. LIII. Pag. 2051-2053.
3. Darling, S. T. 1910. Factors in the transmission and prevention of malaria in the Canal Zone. Amer. Trop. Med. T. IV pp... L79-223.
4. Darling, S. T. 1920. Experimental inoculation of malaria by means of Anopheles ludlowii. Journ. Exp. XXXII. pp. 313-329.
5. Darling, S. T. 1910. Studies in relation to malaria. Isthmian Canal Commission. Laboratory of the Board of Health.
6. Darling, S. T. 1926. Mosquito species control of malaria. Amer. Trop. Med. T. VI pp. 166-180.
7. Davis, N. C. 1924. In Boyd 1926.
8. Davis, N. C. 1926. A field Study of malaria in Brazil. Amer. Journ. Hyg. Vpp.119.138.
9. Davis, N. C. 1927. A. pseudopuntipennis as malaria transmitter. Amer. Journ of Trop. Med. VII-pp. 167-176.
10. Dyar, H. (1913, Conditions regarding forest malaria. Proc. Entom. Soc. Washington, XV-pp. 108-118.
11. Dyar, H. G. 1918. Notes on American Anopheles. Insect. Inse. Mens. VI-pp. 141-151.
12. Dyar, H. C. 1925. Notes on Bromelacious Anopheles. Inse.Mens. XIII-pp. 25-27.
13. Dyar, H. G. 1925. Mosquitoes of Panamá. Insect. Inse. Mens. XIIpp.101 195.
14. Dyar, A. G. Notes on biting flies from Venezuela. Insect.Ins. Mens.XIV pp 10 11 and 152.
15. Howard;L.D. ,Dyar, H. G.and Knab, F. 1917. The mosquitoes of Northand Central America and the West Indies, Vol. IV Washington-Carnegie Publications.
16. Knab, F. 1913. The Species of Anopheles that transmit human malaria. Amer. Journ. Trop. Dis. and Prev. Med. 1.—pp-35-43.
17. Larde y Arthes, C. R. 1952. Anopheles del El Salvador y Profilaxia palúdica. Tesis de doctorado.
18. Muhlen, P. 1925. In Davis 1927.
19. Neiva, A. 1909. Contribucao para o estudio dos dipteros. Mens. Inst. Oswaldo Cruz. T. XX.-pp. 69 77
20. Peryassu, A. 1925. Anopheles alagoanil. A. Folha Medica.VI pp.258-259.
21. Root, F. 1922.-Mosquitoes and blood- sucking flies from Porto Rico.-Amer. Journ. Hyg. 11, pp. 394-405.
22. Root. F. M. 1924. American Anopheline Mosquitoes, their classification and their relation to the transmission of malaria. Proc. Int. Health Prof. Trop. Amer. Jamaica. 1925.
23. Root, F. M. 1925. Notes in the mosquitoes of Lee County, Georgia Amer Journ. Hyg IV pp. 449-455.
24. Root, F. M. 1926. Studies on Brazilian mosquitoes. Amer. Journ. Hyg. VI-pp. 684-717.
25. Verteuil, F. de 1925. Some observations on malingnant tertian malaria in Trinidad, B. W. Trans. Roy. Soc.Trop. Med. and Hyg. XIX-pp. 235-239.

ANTONIO VIDAL. Tegucigalpa, Mayo de 1930.



Revista Médica Hondureña
Mayo 1930- Mayo 2010

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DEL DENGUE EN HONDURAS PERÍODO 1991-2010

Epidemiological situation of dengue in Honduras during the 1991-2010 period

Gustavo Adolfo Avila Montes, Roxana Araujo, Gabriel Orellana Herrera

Programa Nacional de Dengue, Secretaría de Salud de Honduras

RESUMEN. Introducción. El dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquitos de más rápida diseminación en el mundo. En los últimos 50 años, la incidencia se ha incrementado más de 30 veces. En Honduras, los primeros casos se presentaron durante la epidemia de 1978. Actualmente, constituye un problema de salud pública mayor en nuestro país. Se revisa la situación epidemiológica del dengue en el periodo 1991-2010, los principales hitos alcanzados y las recomendaciones a ser aplicadas para el control del problema. **Fuentes.** Se realizó revisión de las estadísticas epidemiológicas sobre el dengue en Honduras publicadas por la Secretaría de Salud, publicaciones especiales de la Organización Mundial de la Salud, así como la literatura médica internacional y nacional de las últimas tres décadas. **Desarrollo.** El patrón epidemiológico de la fiebre del dengue en Honduras durante los últimos 32 años ha mostrado dos distintas etapas: 1) brotes epidémicos en áreas localizadas (1978-1994) y 2) circulación viral endémica o epidémica a nivel nacional con predominio de las Regiones Sanitarias Metropolitanas del Distrito Central y San Pedro Sula (1995-2010). Estas regiones han representado más del 50% de los casos de dengue del país en los últimos cuatro años. **Conclusiones.** Las lecciones aprendidas más relevantes en este periodo nos muestran que el control de este problema parte de un compromiso político decidido de los tomadores de decisiones, el involucramiento de los diversos sectores gubernamentales y no gubernamentales y la adopción de una campaña continua de educación en salud. **Rev Med Hondur 2010;78(3):113-168.**

Palabras clave: Dengue, Fiebre Hemorrágica Dengue, *Aedes*, Epidemiología Descriptiva, Honduras.

El dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquitos de más rápida diseminación en el mundo. En los últimos 50 años, la incidencia se ha incrementado más de 30 veces con un aumento en la expansión geográfica a nuevos países y, en la presente década, del área urbana a escenarios rurales.¹ Cada año se producen cerca de 50 millones de infecciones de dengue clásico (DC), incluidos 500,000 casos de dengue hemorrágico (DH) que requieren hospitalización lo cual equivale, aproximadamente, a un caso de dengue hemorrágico cada minuto. Alrededor de 21,000 defunciones por dengue hemorrágico ocurren cada año, principalmente entre los niños, lo cual equivale a una vida joven perdida debido al dengue hemorrágico casi cada 20 minutos.²

En la región de las Américas la fiebre del dengue está presente en la mayoría de los países con ciclos epidémicos presentándose cada 3-5 años.¹ El dengue es causado por un virus RNA de la familia *flaviviridae* y transmitido a través de la picadura de mosquitos del género *Aedes*, siendo la especie más importante *Aedes aegypti*. Existen cuatro serotipos relacionados antigénicamente entre ellos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. Actualmente, no hay una vacuna disponible para la fiebre del dengue, y la prevención y el control de la enfermedad se han enfocado principalmente en las actividades de vigilancia y control del vector incorporando además la participación de la comunidad.³⁻⁴ Se revisa la situación epidemiológica del dengue durante el periodo 1991-2010, partiendo desde los antecedentes históricos de la enfermedad, principales hallazgos epidemiológicos, entomológicos, iniciativas de control a través de

la participación comunitaria realizadas en el país y finalmente las lecciones aprendidas más relevantes que contribuirían para el control de la endemia.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En Honduras, los primeros casos de DC se presentaron durante la epidemia de 1978 causada por DEN-1, ocurriendo alrededor de 134,000 casos en todo el país, afectando principalmente a poblaciones de los departamentos de Islas de la Bahía, Cortés, Colón y Valle. También hubo brotes localizados en poblaciones del Valle de Comayagua y a lo largo de la carretera de Olancho. Probablemente fue introducida la enfermedad desde Jamaica ya que muchos de los residentes de Islas de la Bahía tienen familiares allá y hay visitas recíprocas sobre todo durante la navidad.⁵⁻⁶ Cinco personas murieron en San Pedro Sula con enfermedad hemorrágica, dos de ellas con síndrome de choque; desafortunadamente no se hicieron cultivos, ni se tomaron muestras para confirmar el diagnóstico de dengue.⁷

Posteriormente en 1987, se presentó la segunda epidemia en la ciudad de Choluteca estimándose en 28,606 los casos ocurridos. El serotipo predominante aislado fue DEN-1, pero también se aisló DEN-4 de 32 pacientes febriles probablemente importado de El Salvador por la presencia de este serotipo en ese país.⁸ En 1988, se detecta un comportamiento epidémico en la ciudad de Yusguare, Choluteca con alrededor de 300 casos, y en 1989 se registra la tercera epidemia en la ciudad de Tegucigalpa, con alrededor de 1,300 casos no pudiéndose cuantificar la magnitud del brote ni el serotipo circulante.⁹

La cuarta epidemia de dengue clásico se presentó en la ciudad de Tegucigalpa en 1991 diagnosticándose 16 casos sospechosos de DH y solamente tres de ellos cumplieron con los criterios estable-

Recibido 10/10/2010 aceptado con modificaciones menores 11/10/2010
Correspondencia: Dr. Gustavo Avila. Programa Nacional de Dengue, Secretaría de Salud de Honduras. Correo-E: avilagus62@gmail.com

cidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), registrándose una defunción.¹⁰ Sin embargo, Alvarado *et al.*, publicaron ese mismo año, los primeros 8 casos confirmados de dengue hemorrágico en Honduras, uno de ellos con un desenlace fatal en un paciente femenina de 40 años en la cual el cultivo resultó positivo por DEN-4 confirmándose el diagnóstico final de dengue hemorrágico con choque y siendo estos los primeros casos de dengue hemorrágico detectados en Honduras.¹¹ Esta información no se encuentra registrada en los archivos de la Dirección de Vigilancia de la Salud.

A partir de 1994 se identifica en Nicaragua y Panamá el DEN-3, que es introducido a Honduras en 1995 lo que coincide con la primera epidemia de dengue hemorrágico en el país, informándose 24 casos: 18 de estos fueron diagnosticados en el Hospital Escuela; 11 pacientes eran mayores de 15 años (61%), 6 entre 5-14 años (33%) y solamente 1 (6%) entre 1-4 años. No se registró en esa oportunidad ninguna defunción.¹²⁻¹³

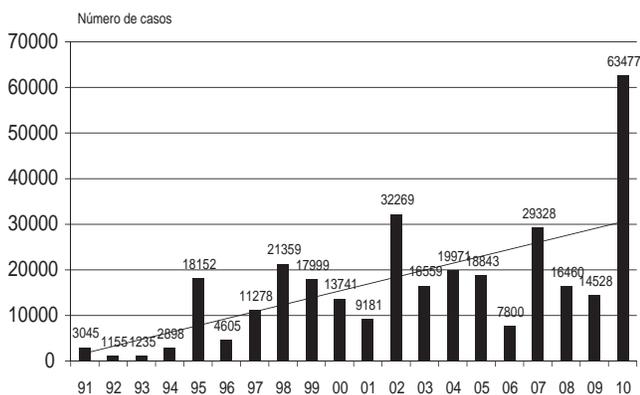
SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

El patrón epidemiológico de la fiebre del dengue en Honduras durante los últimos 32 años ha mostrado dos distintas etapas: 1) brotes epidémicos en áreas localizadas (1978-1994) y 2) circulación viral endémica o epidémica a nivel nacional con predominio de las Regiones Sanitarias Metropolitanas de Tegucigalpa y San Pedro Sula (1995-2010). Similar patrón epidemiológico ha sido observado en Brasil por Siqueira *et al.*¹⁴

Durante el periodo 1991-2010 se puede observar que los casos de DC han experimentado un patrón ascendente con una tendencia de incremento lineal con presencia de brotes epidémicos cada tres a cuatro años a partir de 1991 (3,045 casos), 1995 (18,152 casos), 1998 (21,359 casos), 2002 (32,269 casos), 2007 (29,328 casos) y 2010 (63,477 casos) hasta la semana epidemiológica 39 (Fig. 1).

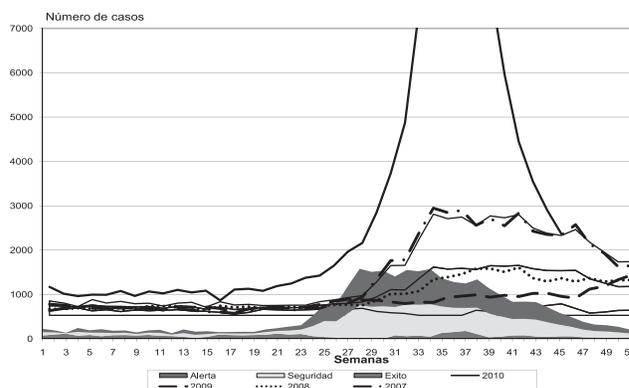
Tradicionalmente se ha observado un aumento en el número de casos en el segundo semestre a partir de la semana epidemiológica 20, coincidiendo con el inicio de la estación lluviosa en el país,⁹ lo que ha sugerido una baja actividad viral en la estación seca (Fig. 2). Sin embargo, en el presente año se ha observado un patrón inusual en el comportamiento de la enfermedad registrándose franca actividad epidémica durante la estación seca, que también han experimentado los demás países de la región centroamericana-

Figura 1. Incidencia anual de casos sospechosos de dengue clásico en Honduras, periodo 1991-2010*



Fuente: Programa Nacional de Dengue, Secretaría de Salud de Honduras
*En 2010 hasta la semana epidemiológica 39

Figura 2. Canal endémico de dengue en Honduras, periodo 2005-2009 Curvas epidémicas de dengue 2007-2010*



Fuente: Programa Nacional de Dengue, Secretaría de Salud Honduras
*2010 hasta la semana epidemiológica 37

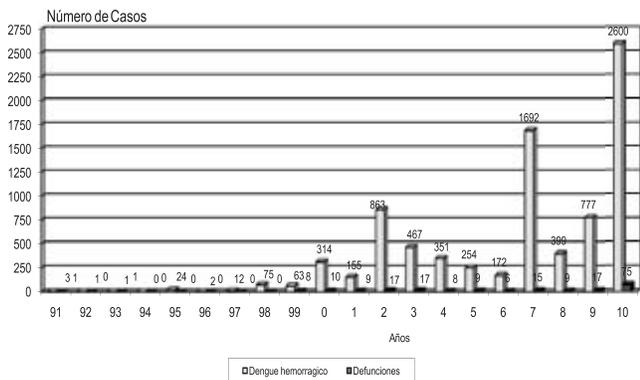
na. Entre los probables factores que podría explicar este cambio en la estacionalidad de la enfermedad además de los ya descritos en la literatura se encuentran la ocurrencia del fenómeno de El Niño Oscilación del Sur (ENOS) y el cambio climático global, el primero que se presenta cada 2 a 7 años y que existe evidencia que está asociado con un incremento en el riesgo de ciertas enfermedades transmitidas por vectores en áreas geográficas específicas donde los patrones climáticos están relacionados con el ciclo de ENOS y el control del vector es limitado.

Esta relación se ha comprobado en el caso de la malaria, pero se han sugerido al respecto de epidemias de otras enfermedades vectoriales y transmitidas por roedores que pueden ser precipitadas por condiciones climáticas extremas.¹⁵ En México, se encontró que la incidencia en la transmisión de dengue en Matamoros, Tamaulipas, se incrementaba en 2.6% y 1,9% con cambios mínimos en la temperatura y la precipitación; y en 19,4% con un aumento de 1 grado Celsius en la temperatura del mar.¹⁶ En un trabajo reciente realizado en Costa Rica, Fuller *et al.*, desarrollaron un modelo para predecir epidemias de DC/DH que incorpora datos sobre anomalías en las temperaturas de la superficie del mar relacionadas a ENOS y dos índices vegetativos que podría proveer información valiosa sobre la magnitud de las futuras epidemias. Los autores establecen que es el primer modelo predictor de dengue basado en el clima desarrollado para Costa Rica, pero que puede ser adaptado a Latino América y el Caribe donde se han presentado incrementos dramáticos en la incidencia de DC/DH.¹⁷

Con respecto a los casos de DH, también se observa un franco patrón ascendente tanto en la incidencia de casos como en el número de fallecidos (Fig. 3), aunque la tasa de letalidad del 2010 (hasta la semana epidemiológica 39) ha sido la más alta en los últimos cuatro años (2,8); en años anteriores se han registrado tasas tan elevadas como de 9,5 (1999) y de 5,8 (2001).

En el cuadro 1, se observa que los casos de DH son más frecuentes en la población mayor de 15 años donde se concentra dos tercios de los pacientes. Una posible explicación para este hallazgo es que en la medida que la edad aumenta, las posibilidades de haber tenido infecciones primarias se incrementan y al padecer una infección secundaria por un serotipo diferentes se potencia el riesgo

Figura 3. Incidencia anual de casos confirmados y defunciones por dengue hemorrágico en Honduras, período 1991-2010*



Fuente: Programa Nacional de Dengue, Secretaría de Salud de Honduras
*Semana epidemiológica 39

de sufrir DH. La relación hombre mujer en los últimos cinco años ha sido muy homogénea con un ligero predominio a expensas de los hombres, a excepción del año 2008 que fue de 2:1, para volverse a igualar en el presente año lo cual nos indica que ambos sexos tienen riesgo similar de desarrollar DH y que la transmisión podría también estar llevándose a cabo en los centros de trabajo.

En el cuadro 2, se resume los datos del último quinquenio (2006-2010) incluyendo la información hasta la semana 39 de 2010 por regiones de salud. En el año 2006, el Distrito Central, San Pedro Sula, Atlántida y Yoro registraron el mayor número de casos; en el 2007 solamente el Distrito Central reportó más de la mitad de los casos de todo el país, seguido de las regiones de Olancho y San Pedro Sula. En el año 2008, nuevamente el Distrito Central ocupa el primer lugar con el mayor número de casos notificados, seguido de San Pedro Sula, Atlántida, Santa Bárbara y Olancho. En el año 2009 y 2010 el Distrito Central y San Pedro Sula han sido las regiones con la mayor actividad de transmisión del dengue en el país. Gracias a Dios es la Región de Salud que ha presentado la menor actividad en la transmisión del virus del dengue.

Cuadro 1. Número y porcentaje de casos confirmados de dengue hemorrágico por grupos etareos. Período 2006-2010¹.

Grupos etareos	2006	2007	2008	2009	2010
Menores 1 año	8 (4,6)	42 (2,4)	3 (0,7)	15 (1,9)	58 (2,2)
1-4 años	10 (5,8)	98 (5,7)	20 (5,0)	28 (3,6)	128 (4,9)
5-14 años	49 (28,4)	544 (32,1)	119 (29,8)	286 (36,8)	809 (31,1)
15 y más	105 (61,0)	1,003 (59,2)	253 (63,4)	444 (57,1)	1,598 (61,4)
Sin registro de edad	0 (0,0)	5 (0,2)	4 (1,0)	4 (0,5)	7 (0,2)
Total	172 (100%)	1,692 (100%)	399 (100%)	777 (100%)	2,600 (100%)
Relación Hombre: Mujer	1,2:1	1:01	2:01	1,6: 1	1,1:1

Fuente: Programa Nacional de Dengue
¹Hasta SE 39

Cuadro 2. Distribución porcentual de casos sospechosos de dengue por Regiones de Salud, período 2006-2010. Honduras.

Regiones	2006	2007	2008	2009	2010*
Atlántida	10.9	3.1	7.5	9.0	2.5
Colón	2.0	2.1	2.8	1.4	1.8
Comayagua	2.9	2.6	2.9	2.4	2.0
Copán	4.0	0.7	5.2	2.1	1.6
Cortés	4.3	4.4	2.0	2.5	1.2
San Pedro Sula	10.9	6.9	19.8	19.8	10.3
Choluteca	2.1	2.1	2.6	1.2	5.5
El Paraíso	4.6	2.4	2.8	1.2	3.6
Francisco Morazán	3.0	2.5	1.7	0.8	2.5
Distrito Central	27.5	57.5	28.6	39.7	51.6
Gracias a Dios	0.01	0.03	0.0	0.0	0.0
Intibucá	0.1	0.08	0.1	0.2	0.3
Islas Bahía	5.1	1.2	1.4	1.9	0.4
La Paz	0.1	0.7	1.0	0.2	1.4
Lempira	1.3	0.2	0.8	0.4	0.3
Ocotepeque	0.6	0.3	0.3	0.5	0.3
Olancho	6.6	7.2	6.5	5.8	9.0
Sta. Bárbara	5.8	1.4	7.4	3.4	1.0
Valle	0.2	0.5	0.5	0.1	1.1
Yoro	7.2	3.1	5.3	6.5	2.6
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Fuente: Dirección de Vigilancia de la Salud.
Boletín semanal de enfermedades transmisibles por departamentos y municipios. Trans-
*2010 hasta la semana epidemiológica 39

En el Distrito Central se ha observado que las zonas más afectadas han correspondido a comunidades urbano marginales de Comayagüela y Tegucigalpa que comparten en común las siguientes características: zonas urbanas densamente pobladas con carencias en la dotación de servicios básicos (recolección de basura y suministro intermitente de agua) y escasa cohesión social: se destacan particularmente la Colonia Villanueva, Los Pinos, Nueva Suyapa; 3 de Mayo, Carrizal, San Francisco, Flor del Campo y Villa Adela. En las últimas epidemias de dengue se ha observado un patrón de concentración de los casos de DC/DH en estas áreas de la ciudad, manteniéndose otras zonas con una baja transmisión de la enfermedad.

Dado los limitados recursos disponibles tanto en personal, transporte y financiamiento, las acciones de control se han enfocado a estas zonas de alta transmisión de la enfermedad. En un trabajo en Venezuela, se estratificó una ciudad hiperendémica en dengue hemorrágico (Maracay) con la ayuda de un sistema de información geográfica (SIG) y el análisis de la persistencia, la incidencia y la prevalencia del dengue mediante diagnósticos clínicos registrados de 1993 a 1998. Se propuso que las localidades afectadas podrían clasificarse como «focos calientes» si tienen todas las condiciones para la transmisión; «focos fríos» si las condiciones adecuadas para la transmisión son transitorias o inestables, y «focos helados» si no

existen las condiciones para la transmisión local pero se notifican casos importados.

El patrón espacial de la incidencia del dengue fue estable durante los años estudiados y se encontraron relaciones positivas y significativas de la incidencia del dengue por barrio entre pares de años. Estos patrones espaciales facilitaron la estratificación de la ciudad en tres estratos: 68 barrios sin dengue aparente, 226 barrios con baja persistencia y prevalencia, y 55 barrios con alta persistencia y prevalencia. Se recomendó otorgar alta prioridad de control a estos 55 barrios que ocupan 35% del área urbana y presentaron 70% de todos los casos de dengue.¹⁸

La estrategia de gestión integrada (EGI) que tiene como objetivo fortalecer los programas nacionales con vistas a reducir la morbilidad, la mortalidad y la carga social y económica generada por los brotes y las epidemias de dengue, a la fecha en las regiones departamentales ya se ajusta la estrategia nacional a las realidades locales y a los recursos disponibles. Además, la EGI-dengue se ha sumado a la estrategia de promoción de municipios saludables con la finalidad de beneficiar a la población con una mejor calidad de vida.¹⁹

Es difícil estimar el impacto económico de las epidemias de dengue en Honduras ya que no se han efectuado estudios al respecto. Estimaciones de los costos directos e indirectos de la epidemia de 1977 en Puerto Rico, oscilaron entre 6,1 a 15,6 millones (aproximadamente US\$ 26 a 31 por caso sintomático).²⁰ La epidemia de 1981 en Cuba, con un total de 344,203 casos reportados, tuvo un costo de US\$ 103 millones (aproximadamente US\$ 299 por caso reportado).²¹ En un estudio multicéntrico reciente que incluyó a El Salvador, y Guatemala se encontró que el costo promedio total del tratamiento ambulatorio de un caso de DC y el tratamiento hospitalario de un caso de DH no fatal ascendió a US\$ 88 y 457 respectivamente.²² Estas cifras claramente demuestran que el dengue representa un fuerte costo económico al sistema de salud y la sociedad y que las intervenciones en prevención y control brindarían potenciales beneficios económicos.

Recientemente Carrasco y Ávila publicaron el reporte del primer caso en Honduras de transmisión vertical de dengue en un neonato de 6 días de vida cuya madre al momento del parto sufrió DC confirmado por pruebas serológicas. El paciente presentó un cuadro clínico compatible con sepsis neonatal sin evidencia de fuga capilar siendo manejado con cristaloides evolucionando con resolución espontánea de sus síntomas. Se confirmó el diagnóstico de dengue mediante serología por IgM. Los autores hacen notar que en un escenario endémico como el de la región centroamericana se debe tener en cuenta la presencia de esta entidad clínica para realizar un abordaje terapéutico oportuno.²³

VIGILANCIA ENTOMOLÓGICA

El *Aedes aegypti* se encuentra presente desde los 0 metros sobre el nivel del mar hasta localidades ubicadas a los 1,170 msnm como es el caso de la ciudad de Siguatepeque. Recientemente se ha detectado la presencia de *A. aegypti* en la ciudad de La Esperanza, Intibucá a 1,720 msnm; aunque ya existen reportes de Colombia del hallazgo de larvas de *Aedes aegypti* a 2,200 msnm y una temperatura media de 17 °C en la localidad de Málaga, Santander.²⁴

Los índices de infestación de vivienda reportados por el Programa Nacional en el presente año en las regiones metropolitanas de Tegucigalpa y San Pedro Sula oscilaron entre 4.25 a 84, lo que evidencia condiciones favorables para la transmisión del dengue en ambas regiones.

Los ensayos de vigilancia de susceptibilidad a nivel nacional de *Aedes aegypti* utilizando papeles impregnados de la OMS a los insecticidas piretroides (Deltametrina y ciflutrina) revelaron en el estudio realizado en el año 2000, promedios de mortalidad en 24 horas superiores al 98% a nivel nacional.²⁵ Las localidades del Valle de Jamastran reportaron valores de mortalidad del 93% demostrando aun susceptibilidad a estos insecticidas. En una investigación realizada en el 2005 por Urrutia y Montalván en los sitios centinelas ubicados a nivel nacional,²⁶ se encontró que los valores de mortalidad para los insecticidas piretroides era mayor del 98% (Fig. 4). Por lo tanto, es conveniente actualizar periódicamente los estudios de vigilancia de la susceptibilidad de *Aedes aegypti* para orientar la selección de los insecticidas a utilizar en la lucha contra el vector.

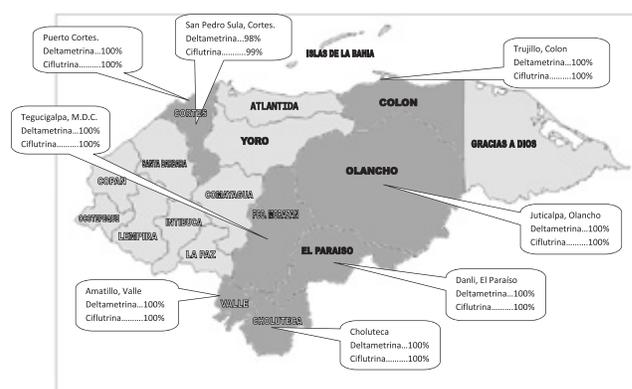


Figura 4. Mapa de susceptibilidad a insecticidas piretroides para *Aedes aegypti* en localidades centinelas por regiones departamentales, 2005, Honduras.

Aedes albopictus fue detectado por vez primera en la ciudad de La Ceiba en el año 2005 encontrándose distribuido en toda la ciudad y compartiendo similares criaderos con *A. aegypti* en el 33% de todos los depósitos positivos por el género *Aedes*; pero la importancia que este hecho reviste en la transmisión de la enfermedad parece no tener mayor relevancia epidemiológica (Rivera L, comunicación personal).

Los estudios entomológicos realizados por el Programa Nacional han revelado que los sitios de criaderos principales siguen siendo la pila, el barril y las llantas. Al inicio de la década de los 90s se ensayaron en el Proyecto de Control Integral del Dengue en la ciudad de El Progreso, Yoro, diversos métodos de control biológico encontrándose resultados promisorios en la utilización de copépodos, que son crustáceos microscópicos que se alimentan de larvas de *Aedes* (*Mesocyclops longisetus*) y en el uso de tortugas bebé (*Trachemys scripta*). Sin embargo, al tratar de introducir las dentro de la dinámica social de la de la comunidad se observó que no eran soluciones prácticas para ser adoptadas por las amas de casa, por lo que se desistió en continuar los ensayos de campo.²⁷⁻²⁸

Estudios recientes efectuados por Rivera *et al.*, han revelado la presencia de variaciones en la mortalidad de larvas de *A. aegypti*

tomando como cepas, especímenes de comunidades urbano marginales del Distrito Central, desde 75,5% hasta 98% de mortalidad cuando se expusieron las larvas a la dosis diagnóstica de vigilancia de susceptibilidad/resistencia del Temephos de 0,025 ppm. Por lo tanto, los autores recomiendan el levantamiento de registros de susceptibilidad y/o resistencia del *A aegypti* al Temephos como una tarea prioritaria, al considerarse el control químico como parte del control integrado del vector.²⁹

VIGILANCIA VIROLÓGICA

Se ha documentado en la actual epidemia la circulación de los cuatro serotipos en el país con predominio del DEN-2, reportándose en algunas regiones departamentales la presencia de todos los serotipos, particularmente en Francisco Morazán y Cortés. DEN-3 se introdujo al país en 1995 y ha sido responsable de la primera epidemia de dengue hemorrágico en 1995. DEN-2 ha estado circulando en forma continua desde 1998 y ha sido responsable de las epidemias de 1998, 2002, 2007 y 2010.³⁰ La reintroducción en forma extendida del DEN-3 podría ocasionar una epidemia de DH de gran magnitud al no haber estado la población expuesta a este serotipo en los últimos años.

PARTICIPACIÓN COMUNITARIA

La participación de la comunidad es reconocida por todos los autores como el factor clave para lograr el control del *Aedes aegypti* en forma efectiva y sostenible, sin embargo, pocas experiencias han mostrado ser exitosas y permanentes en el tiempo. En la práctica la participación de la comunidad se ha limitado estrictamente al involucramiento en actividades para controlar los hábitos larvales del vector en forma colectiva, siendo la campaña de limpieza la opción de más viable ejecución y aceptada por la población en vista del problema que representa la acumulación de basura en las comunidades marginales. Sin embargo, estos operativos no logran siempre obtener un impacto en la reducción de los indicadores entomológicos puesto que la mayoría de los recipientes positivos no son objeto de eliminación por ser de naturaleza permanente en los domicilios: pilas, barriles y llantas, y por otro lado, no se obtiene a veces el involucramiento completo de las autoridades municipales. En cambio, los operativos de limpieza bien dirigidos, particularmente hacia llantas descartadas y desechos sólidos, tendrán un gran impacto en la reducción del riesgo de infección por dengue.³¹

La participación de la comunidad debe adoptar un enfoque en el cual el objetivo no debe ser solamente el control del vector con la utilización de insecticidas sino el desarrollo de la comunidad en su totalidad, dando respuesta a otros problemas identificados por los propios habitantes y que conlleve a la realización de esfuerzos conjuntos en forma organizada con el objetivo de mejorar el estado de saneamiento ambiental de las comunidades. A este planteamiento se le ha denominado enfoque de desarrollo de la comunidad y requiere la presencia de ciertos factores para que sea exitosa como una sólida organización comunitaria y experiencias previas favorables. En el contexto de comunidades urbanas marginales en rápido crecimiento, con carencia de identidad social y limitada capacidad de organización este enfoque no parece ser muy factible de implementar.³²

Sánchez *et al*, en Cuba diseñaron un modelo mediante el cual la comunidad debidamente organizada en grupos de trabajo comunitario y bajo un programa educativo lograron reducir los índices de infestación e incrementar la participación de la comunidad en la toma de decisiones para el control del vector.³³

Leontsini *et al*, desarrollaron en la ciudad de El Progreso, Honduras, un modelo de control del *Aedes aegypti* basado en el involucramiento de la comunidad en la planificación e implementación de acciones que dio como resultado un incremento sustancial en el conocimiento acerca de la transmisión del dengue y una reducción relativa en los índices entomológicos de *Aedes aegypti* en las comunidades intervenidas en relación a las comunidades de control.³⁴

Posteriormente, se han tratado de desarrollar experiencias encaminadas a lograr el involucramiento de la comunidad mediante la sensibilización de los patronatos, grupos de voluntarios de salud, organizaciones de servicio público como clubes rotarios, pero ninguna ha logrado ser sostenible en el tiempo, debido a la falta de capacidad operativa del personal de salud local para establecer un acompañamiento constante de los actores comunitarios.

PROGRAMAS ESCOLARES PARA EL CONTROL DEL DENGUE

El diseño de programas escolares para el control del dengue fue considerado inicialmente en Puerto Rico con la elaboración de un manual dirigido a escolares de grados superiores (4to. a 6to. grado) denominado "Actividades y diversiones para evitar el dengue hemorrágico" producido por los Departamentos de Instrucción Pública y Salud el cual fue evaluado a través de un ensayo comunitario con una comunidad tratada y otra control. En el ámbito escolar, se obtuvo a nivel de escolares y maestros, un incremento en el conocimiento sobre los hábitos del vector y una actitud positiva para desarrollar este tipo de programas educativos en un marco concreto de acciones de control institucional a expensas de la comunidad tratada.³⁵

Posteriormente Fernández Cerna *et al.*, en el Proyecto de Control Integral del Dengue en la ciudad de El Progreso elaboraron un manual escolar adaptado a las condiciones del país denominado: *Modulo de Higiene Doméstica y Salud Ambiental*, dirigido a grados superiores y que comprende tres áreas temáticas: Agua, Basura y Dengue con el propósito de lograr la adquisición de hábitos de control y eliminación de criaderos en los escolares y jefes de familia.³⁶

En el 2002, Ávila *et al.*, realizaron en Comayagüela, un ensayo de campo comunitario para evaluar la eficacia de un curso sobre salud ambiental y dengue dirigido a promover cambios de comportamiento en las madres de familia que llevarán a la eliminación y control de los criaderos de *Aedes*. Esta experiencia incluyó cuatro escuelas públicas: dos escuelas de intervención y dos de control. Entre los resultados obtenidos se destacó un incremento significativo en el conocimiento de los alumnos y los maestros sobre los hábitos del vector y medidas de control en las escuelas de intervención y reducción significativa en el Índice de Breteau en las viviendas de los escolares de las comunidades de las escuelas de intervención con respecto a las escuelas de control.³⁷

Guevara y Vivas en Venezuela, evaluaron la efectividad de un manual escolar denominado "Jugando en Salud Dengue" encontrando un incremento en el conocimiento de los escolares sobre el

dengue y *Aedes aegypti* en relación con las secciones donde no se implementó esta herramienta pedagógica concluyendo que cursos especiales sobre dengue deben ser incorporados en el currículo de educación primaria en aquellas comunidades endémicas.³⁸

Al momento de redactar el presente manuscrito, esta iniciativa se ha logrado implementar en forma regular desde el año 2005, mediante el patrocinio del UNICEF, Fundación VIDA, Fundación para el Medio Ambiente de Cervecería Hondureña, Telefónica Gestión de Servicios Compartidos de España (*t-gestiona*) y el Bachillerato en Salud Comunitaria del Instituto Superación San Francisco en 8 escuelas del Distrito Escolar No. 7 de Comayagua y en las ciudades de Danlí, Choluteca, San Pedro Sula y El Progreso con resultados satisfactorios en la reducción de los índices de infestación de vivienda a menos del 5% y en incorporar a los jefes de familia en las actividades de control (Fig. 5)³⁹.

Este módulo escolar ha recibido diversos reconocimientos a nivel nacional e internacional por los resultados obtenidos en la reducción de los índices entomológicos y la sensibilización y motivación para la acción generada en las madres de familia: Premio Iberoamericano de Buenas Prácticas en Promoción de la Salud en el Ámbito Escolar como mejor experiencia a nivel de Educación Primaria Edición 2007 (Escuela Profesor Rafael Pineda Ponce, Comayagua), y el Premio Iberoamericano de Buenas Prácticas de Promoción de la Salud en el Ámbito Escolar en la Categoría de Medio Ambiente Edición 2009 (Escuela Renovación de Guía Técnica No. 10, Danlí).

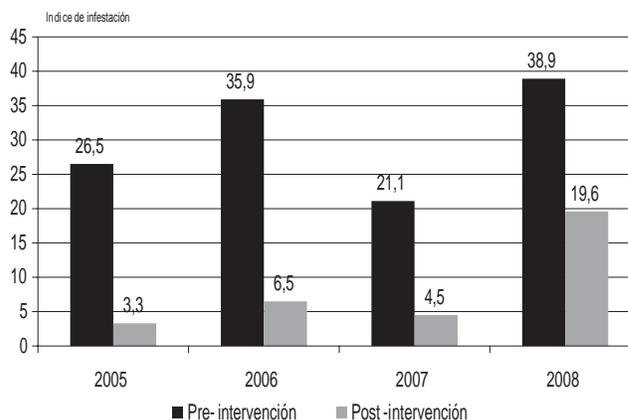
El reto que se plantea en el futuro es el de incorporar esta herramienta pedagógica como material auxiliar en los contenidos de educación primaria ya que el primer autor de este artículo (GAM), en otro trabajo en preparación encontró que los conocimientos que los maestros tienen sobre la ecología y hábitos del vector son incompletos, y que se requiere una herramienta didáctica que integre estos conocimientos (como el Módulo Escolar Higiene Doméstica y Salud Ambiental) para que los escolares los puedan incorporar adecuadamente a la práctica de la higiene doméstica en sus viviendas.

LECCIONES APRENDIDAS

El abordaje del dengue requiere el desarrollo de una campaña continua de educación, comunicación e información a la población sobre el control y eliminación de criaderos y no únicamente en los momentos de las epidemias, para motivar la adopción de prácticas de autocuidado concernientes a la higiene doméstica y la salud ambiental.

La concentración de los recursos en las zonas donde permanentemente se registra transmisión del dengue, es una estrategia

Figura 5. Índices de infestación de vivienda pre y post-intervención módulo escolar ambiental. Años lectivos 2005-2008, Comayagua, Honduras.



Fuente: Programa Nacional de Dengue. Programa Escolar Ambiental. Secretaría de Salud de Honduras

viable, práctica y eficaz que permitiría intervenir de forma oportuna los brotes de dengue que se presentan a nivel comunitario.

La participación intersectorial de las instituciones gubernamentales y no gubernamentales, gobiernos locales, sociedad civil organizada y agencias internacionales de cooperación en el control del dengue es una estrategia que debe implementarse en forma sostenible, a fin de establecer un espacio de discusión y análisis periódico de la situación del dengue para la toma oportuna de decisiones.

El control del dengue requiere de la voluntad política de los tomadores de decisiones para la obtención del financiamiento que facilitaría la disponibilidad de los recursos humanos y materiales para las acciones de control y prevención del dengue a nivel nacional en forma permanente.

La creación de una estrategia integradora e integral de educación en salud a partir de la realidad pedagógica, epidemiológica, económica y social del país que contemple entre otras herramientas educativas el Módulo Escolar Higiene Doméstica y Salud Ambiental para el control del dengue, debe ser una prioridad a lograr en el corto a mediano plazo debiéndose realizar todos los esfuerzos posibles para alcanzar esta meta.

Agradecimientos

Al Sr. Martin Luque por su valioso apoyo en brindar la información epidemiológica para elaborar el manuscrito. Asimismo, se agradece por la cuidadosa revisión crítica del documento final al Dr. Ramón Jeremías Soto Hernández.

REFERENCIAS

1. WHO. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control-New Edition. World Health Organization. 2009
2. Parks W, Lloyd L. Planificación de la movilización y comunicación social para la prevención y el control del dengue: guía paso a paso. Organización Mundial de la Salud. 2004.
3. Pan American Health Organization. Directing Council Resolution CD43.R4. Washington: Pan American Health Organization. [Acceso Septiembre 15, 2010]. Available from http://www.paho.org/English/GOV/CD/cd43_12-e.pdf
4. Halstead SB, Deen J. The future of dengue vaccines. *Lancet* 2002;360(9341):1243-5.
5. Figueroa M, Pereira R, Gutiérrez H, Mejía C, Padilla N. La epidemia de dengue en Honduras 1978-1980. *Rev Med Hondur* 1981;49(1):28-33.
6. Figueroa M, Pereira R, Gutiérrez H, Mejía C, Padilla N. La epidemia de dengue en Honduras 1978-1980. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana* 1982;93(5): 434-41.
7. Romero A, Andino A, Raynak R, Cedeño ML, Nolasco C, Alvarado C, Pineda E, Gómez L. Honduras, El dengue en 1978. *Boletín informativo sobre el dengue, fiebre amarilla y Aedes aegypti en las Américas*, 1979;8(2):3-14.
8. Padilla O, Gutiérrez H, Alvarado G, Rivera I, Figueroa M. Encuesta seroepidemiológica de dengue en la ciudad de Choluteca *Rev Med Hondur* 1990;58(3):170-73.
9. Soto RJ. Situación epidemiológica del dengue en Honduras en el periodo 1985

- a 1990. *Rev Med Hondur* 1990;58(4):243-47.
10. Ministerio de Salud Pública. Información dengue en Honduras. División de Enfermedades Transmitidas por Vectores. Documento interno. Tegucigalpa, Honduras. 1993
 11. Alvarado T, Figueroa S, Alonzo H, Mejía MC. Dengue hemorrágico: primeros casos confirmados en Honduras. *Rev Med Hondur* 1991;59(3):130-34.
 12. Bu Figueroa E. Lineamientos generales para el manejo intrahospitalario del dengue clásico (DC), dengue hemorrágico (DH) y síndrome de choque por dengue (SCD) en adultos y niños. *Rev Med Hondur* 1995;63(4):151-52.
 13. Bu Figueroa E. Dengue clásico y hemorrágico en Honduras. *Rev Med Hondur* 1999;67(3):196-200.
 14. Siqueira JB Jr, Martelli CMT, Coelho GE, da Rocha Simplício AC, Hatch DL. Emerg Infect Dis [serial on the Internet]. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981–2002. 2005 Jan [Acceso 15 de septiembre 2010]. Available from <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no01/03-1091.htm>.
 15. Kovats RS. El Niño and human health. *Bull World Health Organ* 2000;78(9):1127-35.
 16. Brunkard JM, Cifuentes E, Rothenberg SJ. Assessing the roles of temperature, precipitation, and ENSO in dengue re-emergence on the Texas-Mexico border region. *Salud Publica Mex* 2008;50(3):227-34.
 17. Fuller DO, Troyo A, Beier JC. El Niño Southern Oscillation and vegetation dynamics as predictors of dengue fever cases in Costa Rica. *Environ Res Lett*. 2009 Mar 4;4:140111-140118.
 18. Barrera R, Delgado N, Jiménez M, Villalobos I, Romero I. Estratificación de una ciudad hiperendémica en dengue hemorrágico. *Rev Panam Salud Pública* 2000; 8(4): 225-33.
 19. San Martín JL, Brathwaite-Dick O. La Estrategia de Gestión Integrada para la Prevención y el Control del Dengue en la Región de las Américas. *Rev Panam Salud Pública*. 2007;21(1):55-63.
 20. von Allmen SD, Lopez-Correa RH, Woodall JP, Morens DM, Chiriboga J, Castavelez A. Epidemic dengue fever in Puerto Rico, 1977: a cost analysis. *Am J Trop Med Hyg* 1979; 28:1040-4.
 21. Kouri GP, Guzmán MG, Bravo J, Triana C. Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic, 1981. *Bull World Health Organ* 1989; 67:375-80.
 22. Suaya JA, Shepard DS, Siqueira JB, Martelli CT, Lum LC, Tan LH, et al. Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80(5):846-55.
 23. Carrasco JR, Avila Montes GA. Transmisión vertical de dengue en Honduras: primer reporte de caso en Centro América. *Rev Med Hondur* 2009;77(1):20-22.
 24. Suarez MF, Nelson MJ. Registro de altitud del *Aedes aegypti* en Colombia. *Biomédica* 1981; 1(4):225.
 25. Sherman C, Ortiz M, Urrutia O, Sosa D. Documento Técnico Interno. Departamento de Enfermedades Transmitidas por Vectores, Tegucigalpa, 2000.
 26. Urrutia O, Montalván W. Estudio de susceptibilidad del *Aedes aegypti* a insecticidas piretroides en sitios centinelas a nivel nacional [Documento Técnico] 2005. Unidad Central de Entomología, Dirección de Promoción de la Salud, Secretaría de Salud, Honduras.
 27. Marten GG, Borjas G, Cush M, Fernandez E, Reid JW. Control of larval *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) by cyclopoid copepods in peridomestic breeding containers. *J Med Entomol* 1994;31(1):36-44.
 28. Borjas G, Marten GG, Fernandez E, Portillo H. Juvenile turtles for mosquito control in water storage tanks. *J Med Entomol* 1993;30(5):943-6.
 29. Rivera L, Fernández J, Araujo R, Urrutia O. Vigilancia de la susceptibilidad / resistencia del *Aedes aegypti* al larvicida Temephos. Un reto prioritario en Honduras para el control del dengue. *Rev Med Hondur* 2009;77(Suppl 1): S42.
 30. Secretaría de Salud. Programa Nacional de Dengue. Situación epidemiológica del Programa de Dengue en Honduras. Semana 39.
 31. Hayes JM, García-Rivera E, Flores-Reyna R, Suárez-Rangel G, Rodríguez-Mata T, Coto-Portillo R, et al. Risk factors for infection during a severe dengue outbreak in El Salvador in 2000. *Am J Trop Med Hyg* 2003;69(6):629-33.
 32. Organización Panamericana de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Washington, D.C. Publicación científica 548, 1995.
 33. Sánchez L, Pérez D, Alfonso L, Castro M, Sánchez LM, Van der Stuyft P, Kouri G. A community education strategy to promote participation in dengue prevention in Cuba. *Rev Panam Salud Pública* 2008;24(1):61-9.
 34. Leontsini E, Gil E, Kendall C, Clark GG Effect of a community-based *Aedes aegypti* control programme on mosquito larval production sites in El Progreso, Honduras. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993;87(3):267-71.
 35. Soto RJ, Fernández EA, Ávila Montes GA. Evaluación de un programa educativo sobre dengue y *Aedes aegypti* focalizado en niños de escuela primaria. *Rev Med Hondur* 1995;63(1):12-18.
 36. Fernández EA, Reyes CE, Hernández D. Módulo Escolar Higiene Doméstica y Salud Ambiental. San Pedro Sula (Honduras): Editorial Capiro; 1997
 37. Ávila Montes GA, Martínez M, Sherman C, Fernández Cerna E. Evaluación de un modulo escolar sobre dengue y *Aedes aegypti* dirigido a escolares en Honduras. *Revista Panam Salud Publica* 2004;16(2):84-94.
 38. Vivas E, Guevara M. Un juego como estrategia educativa para el control del *Aedes aegypti* en escolares venezolanos. *Rev Panam Salud Pública* 2003;14(6):394-401.
 39. Organización Panamericana de la Salud. Segundo Concurso iberoamericano de Buenas Prácticas de Promoción de salud en el Ámbito Escolar – Edición 2009. [Acceso el 7 de octubre de 2010]. Disponible en <http://www.bvsde.opsoms.org/bvsdeescuelas/Concurso/ganadoresinternac.html>

SUMMARY. Introduction. Dengue is the viral disease transmitted by mosquitoes with more rapid dissemination in the world. In the last 50 years, its incidence has increased in more than 30 times. In Honduras, the first cases presented during the 1978 epidemics. Nowadays, it constitutes a major public health problem in our country. It is reviewed the epidemiological situation of dengue in the period 1991-2010, the major milestones achieved and the recommendations to be implemented to control the problem. **Sources.** A review was done of epidemiological statistics on dengue in Honduras published by the Secretary of Health, special WHO publications, as well as international and national literature of the last three decades. **Development.** The epidemiological pattern of dengue in Honduras for the last 32 years have shown two distinct stages: 1) outbreaks in localized areas (1978-1994) and 2) viral endemic or epidemic circulation at the national level with predominance of the Metropolitan Health Regions at Central District and San Pedro Sula (1995-2010). These regions have presented more than 50% of dengue cases in the country in the past four years. **Conclusions.** The most relevant lessons learned in this period shown us that the control of dengue fever part of a political commitment of the decision makers, the involvement of several governmental and nongovernmental sectors and the adoption of a continuing health education campaign. *Rev Med Hondur* 2010;78(3):113-168.

Keywords: Dengue, Dengue Hemorrhagic Fever, Aedes, Epidemiology Descriptive, Honduras.

Colegio Médico de Honduras

Centro Nacional de Educación Médica Continua

PROGRAMA DE EVENTOS ACADÉMICOS PERÍODO OCTUBRE-DICIEMBRE 2010 (Accesible también en: <http://www.colegiomedico.hn/>)

MES DE OCTUBRE, 2010

No.	Fecha	Sociedad o Asociación Oferente	Sociedad o Asociación Receptora	Lugar	Tipo de Actividad
145	9	Asociación de Médicos del Instituto Hondureño de Seguridad Social		Tegucigalpa	Jornada de Actualización Oftalmológica
146	9	Asociación Pediatría Hondureña	Asociación Médica de Valle	Nacaome	Jornada de Actualización
147	14 Al 16	Asociación Hondureña de Psiquiatría		Tegucigalpa	Escuela del Instituto Latinoamericano de Psicoanálisis (ILAP)
148	15 Y 16	Asociación Pediatría del Valle de Sula		San Pedro Sula	Jornada Interinstitucional
149	16	Sociedad Hondureña de Cardiología		Tegucigalpa	Jornada de Actualización
150	22	Sociedad Hondureña de Prevención de la Aterosclerosis	Asociación Médica de Comayagua	Comayagua	Taller de Aterosclerosis
151	23	Asociación Médica de Ocotepeque		Ocotepeque	Jornada de Actualización
152	23	Asociación Hondureña de Dermatología y Cirugía Dermatológica Capítulo Nor-Occidental	Asociación Médica de Yoro	Yoro	Jornada de Actualización
153	30	Sociedad Hondureña de Neurocirugía	Asociación Hondureña de Médicos Generales	Tegucigalpa	Jornada de Actualización
154	30	Sociedad Hondureña de Medicina Interna	Asociación Médica Intibucana	La Esperanza	Jornada de Actualización
155	30	Asociación Hondureña de Psiquiatría		Tegucigalpa	Jornada de Actualización

MES DE NOVIEMBRE, 2010

No.	Fecha	Sociedad o Asociación Oferente	Sociedad o Asociación Receptora	Lugar	Tipo de Actividad
157	6	Asociación Médica de Oriente		Danlí	Jornada de Actualización
158	6	Asociación de Médicos del Instituto Hondureño de Seguridad Social		Tegucigalpa	Jornada de Cardiología
159	11	Asociación Hondureña de Otorrinolaringología	Asociación Médica Olanchana	Juticalpa	Jornada de Actualización
160	11	Sociedad Hondureña de Medicina del Trabajo		Tegucigalpa	Jornada Médica
161	12 Y 13	Sociedad Hondureña de Enfermedades Infecciosas		Tegucigalpa	XI Curso Internacional de Enfermedades Infecciosas
162	13	Asociación Hondureña de Ortopedia y Traumatología Capítulo Nor-Occidental		San Pedro Sula	Jornada de Ortopedia
163	19 Y 20	Sociedad Hondureña de Nefrología		Tegucigalpa	Congreso Nacional
164	20	Asociación Médica Cristiana Hondureña		Tegucigalpa	Jornada de Actualización
165	20	Asociación Médica de Ocotepeque		Ocotepeque	Jornada de Actualización
166	20	Asociación Pediatría Hondureña Capítulo Valle de Sula		Santa Bárbara	Jornada de Actualización
167	20	Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Honduras	Asociación Médica de Choluteca	Choluteca	Jornada de Actualización
168	27	Asociación Hondureña de Psiquiatría	Asociación Hondureña de Médicos Generales	Tegucigalpa	Jornada de Actualización

MES DE DICIEMBRE, 2010

No.	Fecha	Sociedad o Asociación Oferente	Sociedad o Asociación Receptora	Lugar	Tipo de Actividad
169	2 y 3	Sociedad Hondureña de Neurocirugía		Tegucigalpa	Congreso Internacional de Neurocirugía Pediátrica
170	4	Sociedad Hondureña de Alergia e Inmunología	Sociedad Médica de Lempira	Gracias	Jornada de Actualización

**ANUNCIESE EN LA REVISTA MÉDICA HONDUREÑA
CONTÁCTECNOS PARA PUBLICIDAD EN IMPRESIÓN A COLOR
EN PAPEL SATINADO.**

Descuento para anuncios de congresos de Asociaciones Médicas.

Revista Médica Hondureña

Instrucciones para los autores

Instructions for authors

La Revista Médica Hondureña (Rev Med Hondur) considerará para publicación escritos relacionados con la clínica, práctica e investigación médica. Rev Med Hondur es una revista indizada y arbitrada y se apegará a los Requisitos Uniformes de los Manuscritos Propuestos para Publicación en Revistas Biomédicas, que pueden consultarse en <http://www.icmje.org>. No se aceptarán artículos que no cumplan los requisitos señalados. Cualquier aspecto no contemplado en estas normas será decidido por el Consejo Editorial.

MANUSCRITOS

Los manuscritos se presentan en documento de Word a doble espacio utilizando letra Arial 12, en papel tamaño carta y sin exceder la extensión indicada para cada tipo de manuscrito. Las páginas deben estar enumeradas en el ángulo superior o inferior derecho. Los escritos deben incluir un resumen (ver instrucciones sobre resúmenes) y un máximo de tres a cinco Palabras Clave. El título, el resumen y palabras clave deben traducirse al inglés de la mejor calidad académica posible. La redacción del texto debe ser clara, sencilla y comprensible. Se sugiere hacer uso de ilustraciones y cuadros, cuando sea estrictamente necesario. Se debe dividir el texto en apartados como se indica para cada tipo de artículo. La extensión permitida para cada tipo de artículo se resume en el Anexo No 1.

Artículos originales: El cuerpo del artículo consta de: Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión, Bibliografía y Agradecimientos cuando sea necesario.

Título: utilice palabras (significado y sintaxis) que describan adecuadamente el contenido del artículo. No utilice palabras superfluas.

Introducción. Se debe redactar en un máximo de tres párrafos: en el primero se expone el problema investigado, en el segundo se argumenta bibliográficamente el problema y en el tercero se justifica la investigación y se expone de forma clara el objetivo. Se debe incluir las referencias bibliográficas pertinentes. No debe contener tablas ni figuras.

Material (Pacientes) y Métodos. Debe redactarse en tiempo pasado. Determinar el tipo de estudio realizado, el tiempo de duración del estudio, el lugar donde se realizó, describir claramente la selección y características de la muestra, las técnicas, procedimientos, equipos, fármacos y otras herramientas utilizadas, de forma que permita a otros investigadores reproducir los experimentos o resultados. Los métodos estadísticos utilizados. Si hubo consentimiento informado de los sujetos para participar en el estudio. Se podrán usar referencias bibliográficas pertinentes. Cuando el manuscrito haga referencia a seres humanos el apartado se titulará Pacientes y Métodos.

Resultados. Debe redactarse en tiempo pasado. Añote los hallazgos más importantes de la investigación realizada. De preferencia utilice la forma expositiva, solo cuando sea estrictamente necesario utilice cuadros, figuras o ilustraciones. No debe repetirse en el texto lo que se afirma en las ilustraciones, cuadros o figuras. No exprese interpretaciones, valoraciones, juicios o afirmaciones. No utilice expresiones verbales como estimaciones cuantitativas (raro, la mayoría, ocasionalmente, a menudo) en sustitución de los valores numéricos.¹

Discusión. Debe redactarse en tiempo pasado. Interprete los resultados **estableciendo comparaciones** con otros estudios. Debe destacarse el significado y la aplicación práctica de los resultados, las limitaciones y las recomendaciones para futuras investigaciones. Haga hincapié en aquellos aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se deriven de ellos. Podrán incluirse recomendaciones cuando sea oportuno. Se considera de especial interés la discusión de estudios previos publicados en el país por lo que se sugiere revisar y citar la literatura nacional o regional relevante relacionada con el tema. Debe evitarse que la Discusión se convierta solamente en una revisión del tema y que se repitan los conceptos que aparecieron en otras secciones.

Agradecimientos. Se recomienda reconocer las contribuciones de individuos o instituciones, tales como ayuda técnica, apoyo financiero y contribuciones intelectuales que no ameritan autoría. Es conveniente dejar constancia escrita en la cual las personas o instituciones a quienes se da agradecimiento acepten ser mencionadas en este apartado.

Bibliografía: Debe usarse la bibliografía estrictamente necesaria y consultada por los autores. Ver Anexos I y II.

Conflictos de interés: Si existen implicaciones comerciales o conflictos de interés, deben explicarse en un apartado antes de los agradecimientos.

Caso clínico o serie de casos clínicos: Este tipo de artículo describe casos que dejan enseñanzas particulares y su texto se subdividirá en: Introducción, Caso/s clínico/s y Discusión. Debe informarse de casos de interés general, mostrando evidencia suficiente del diagnóstico respectivo. Ser cautelosos al aseverar que se trata de un primer caso.

Artículo de Revisión: Representa una actualización sobre una temática de actualidad. Pueden ser solicitados por el Consejo Editorial o enviados por los autores. Deberá contener una sección introductoria, se procederá al desarrollo del tema y al final presentará conclusiones que contribuyan a la literatura. La introducción debe describir dónde y cómo se ha realizado la búsqueda de la información, las palabras clave empleadas y los años de cobertura de las búsquedas. Se sugiere considerar que gran parte de los lectores de la revista son médicos generales. Se debe incluir subtítulos apropiados, ilustraciones y bibliografía actualizada.

Imagen en la práctica clínica: Consiste en una imagen de interés especial, con resolución de imagen apropiada y señalizaciones que resalten aspectos de interés. Deberá contener un pie de foto no mayor de 100 palabras. El autor deberá indicar taxativamente si la imagen ha sido editada electrónicamente.

Artículo de opinión: Consistirá en el análisis y recomendaciones sobre un tema particular con aportaciones originales por el autor. Constará de una introducción y desarrollo del tema.

Artículo de historia de la medicina: Desarrollará aspectos históricos de la medicina o una de sus ramas. Constará de introducción, desarrollo y conclusiones del tema.

Comunicaciones cortas: Deben contener material de interés que puedan ser expuestos en una forma condensada, no excederán de 1.000 palabras. Incluirán un resumen de un máximo de 150 palabras.

Cartas al Director: Se publicarán cuando planteen algún tema de interés científico, alguna aclaración, aportación o discusión sobre alguno de los artículos publicados. Los autores cuidarán de expresar sus opiniones de una manera respetuosa. El Consejo Editorial se reserva el derecho de editar el texto particularmente en torno a su longitud. Procurará que las partes involucradas sean informadas y puedan hacer consideraciones.

Ad Libitum. Es una sección abierta de expresión, narraciones anecdóticas y otras notas misceláneas. Los Editores se reservan el derecho de seleccionar las comunicaciones que se consideren apropiadas a la misión y visión de la Rev Med Hondur.

Suplementos. Aquellos escritos cuya extensión sea superior a 20 páginas podrán publicarse en forma de Suplementos de la Revista. Esta modalidad podrá ser utilizada para los Congresos Médicos Nacionales. Las cubiertas de los suplementos se ajustarán a los requisitos de la Revista. Los Suplementos llevan una numeración separada pero secuencial. Podrían tener un financiador independiente lo cual debe constar. Su contenido debe pasar por el proceso de arbitraje a menos que se indique expresamente lo contrario.

Artículo Especial: temas de interés general revisados como una mezcla de artículo de revisión y artículo de opinión. Incluye también la transcripción con permiso de artículos publicados en otras revistas.

Anuncios: anuncio de productos o servicios comerciales. Esta sección será regulada por un reglamento separado.

Otros: La Rev Med Hondur podrá considerar para publicación artículos tales como normas generadas por instituciones gubernamentales u organizaciones profesionales que requieran la máxima difusión posible.

INSTRUCCIONES GENERALES

Resumen

Este es el apartado de un artículo que es visible siempre en las bases de revistas tanto nacionales como internacionales. Debe realizarse en español y

en inglés. La extensión no excederá de las 150 palabras en el caso de resúmenes no estructurados ni de las 250 en los estructurados. El contenido debe ser estructurado. Los artículos originales se divide en: Introducción, Métodos, Resultados y Discusión. En los artículos de Revisión estructurar en: Introducción, Fuentes, Desarrollo y Conclusiones. En los artículos de casos clínicos se dividirá en Introducción, Caso Clínico y Conclusiones. En los de opinión no hay estructuración pero considerar un orden de ideas desde antecedentes, desarrollo y conclusión.

Palabras clave

Al final del resumen debe incluirse tres a cinco palabras clave tanto en inglés como en español. Estas sirven para efectos de indexación del artículo. Se indicarán en orden alfabético, y se atenderán a los *Medical Subject Headings del Index Medicus* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). También puede consultarse lista en el "DeCS-Descriptores en Ciencias de la Salud" <http://decs.bvs.br/E/decswebe2008.htm>.

Título abreviado

Corresponde a la frase breve (dos a cuatro palabras) que aparece en el margen superior derecho del artículo impreso.

Abreviaturas y símbolos

Se utilizarán lo menos posible y utilizando aquellos internacionalmente aceptados. 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 (http://www.bipm.org/en/si/si_brochure), que es esencialmente una versión amplia del sistema métrico.

Referencias

Se identificarán mediante números en superíndice y por orden de aparición en el texto. Se deben listar todos los autores cuando son seis ó menos. Cuando hay siete ó más, se listarán los primeros seis seguidos de "et al." Las referencias se colocarán después del texto del manuscrito siguiendo el formato adoptado por los Requisitos Uniformes de los Manuscritos Propuestos para Publicación en Revistas Biomédicas (<http://www.icmje.org>). Se abreviarán los títulos de las revistas de conformidad con el estilo utilizado la lista de revistas indexadas en el Index Medicus (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>). Se incluirán sólo aquellas referencias consultadas personalmente por los autores. El 80% de las referencias deben ser de la última década excepto aquellas que por motivos históricos o por no encontrar referencias actualizadas son una alternativa. Se recomienda citar trabajos relacionados publicados en español, incluyendo artículos relacionados publicados en la Rev Med Hondur. El Anexo I indica el límite de referencias según tipo de artículo. Ver ejemplos de referencias bibliográficas en el Anexo II. Para ver otros ejemplos de citación, visitar: <http://www.nlm.nih.gov/bsd/formats/recomendedformats.html>.

Cuadros

Se presentarán en formato de texto, no como figura insertada en el documento y evitando líneas verticales. Los cuadros serán numerados siguiendo el orden de su aparición en el manuscrito, serán presentados en páginas separadas al final del texto, incluirán un breve pie explicativo de cualquier abreviación, así como las llamadas, identificadas correlativamente con una letra en superíndice (p. ej. a, b). Los cuadros deben explicarse por sí mismos y complementar sin duplicar el texto. Tendrá un título breve y claro, indicará el lugar, fecha y fuente de la información. El encabezamiento de cada columna debe incluir la unidad de medida (porcentajes, tasas, etc.). Si el autor propone un cuadro obtenido o modificado de otra publicación debe obtener y mostrar el correspondiente permiso.

Ilustraciones

Las ilustraciones (gráficos, diagramas, fotografías, etc.), deberán ser enviadas en formato digital, en blanco y negro, individuales, numeradas según aparición en el manuscrito, preferiblemente sin insertar en el documento. Se enviarán en formato TIFF o JPEG, con una resolución no inferior a 300 dpi. Las leyendas se escribirán en hoja aparte al final del manuscrito. Deberá incluirse flechas o rotulaciones que faciliten la comprensión del lector. Si el autor desea publicar fotografías a colores, tendrá que comunicarse directamente con el Consejo Editorial para discutir las implicaciones económicas que ello representa. Las figuras no incluirán datos que revelen la procedencia, números de expe-

diente o la identidad del paciente. Los autores deben certificar que las fotografías son fieles al original y no han sido manipuladas electrónicamente.

ASPECTOS ÉTICOS

Ética de Publicación

Los manuscritos deberán ser originales y no han sido sometidos a consideración de publicación en ningún otro medio de comunicación impreso o electrónico. Si alguna parte del material ha sido publicado en algún otro medio, el autor debe informarlo al Consejo Editorial. Los autores deberán revisar las convenciones sobre ética de las publicaciones especialmente relacionadas a publicación redundante, duplicada, criterios de autoría, y conflicto de intereses potenciales. Los autores deberán obtener permisos por escrito de personas que puedan ser identificadas en las ilustraciones o figuras, así como de autores o editores de materiales publicados previamente.

Ética de la Investigación

El Consejo Editorial se reserva el derecho de proceder de acuerdo al Reglamento de Ética del Colegio Médico de Honduras y las normas internacionales cuando existan dudas sobre conducta inadecuada o deshonestidad en el proceso de investigación y publicación. Los estudios en seres humanos deben seguir los principios de la Declaración de Helsinki (<http://www.wma.net/s/ethicsunit/helsinki.htm>) y modificaciones posteriores y el manuscrito debe expresar en el apartado de métodos que el protocolo de investigación y el consentimiento informado utilizados para el estudio fueron aprobados por el correspondiente Comité de Ética o en su defecto, por una instancia jerárquica superior de la institución donde se realizó el estudio. También deberá dejarse constancia del cumplimiento de normas nacionales e internacionales sobre protección de los animales utilizados para fines científicos.

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 el patrocinio financiero para realizar la investigación y la participación de organizaciones o instituciones con intereses en el tema del manuscrito.

Consentimiento de autor(es) y traspaso de derechos de autor

El manuscrito debe ser acompañado por la Carta de Solicitud y Consentimiento de Publicación de Artículo firmada por cada autor (Anexo III). Ningún manuscrito aceptado será publicado hasta que dicha carta sea recibida. De acuerdo con las leyes de derechos de autor vigentes, si un artículo es aceptado para publicación, los derechos de autor pertenecerán a la Rev Med Hondur. Los artículos no pueden ser reproducidos total o parcialmente sin el permiso escrito del Consejo Editorial. No se aceptarán trabajos publicados previamente en otra revista a menos que se tenga el permiso de reproducción respectivo.

ENVÍO DEL MANUSCRITO

El manuscrito en su versión definitiva (se aconseja que los autores guarden una copia) deberá presentarse en el siguiente orden: en la **primera hoja** se incluye Título del artículo con un máximo de 15 palabras, nombre(s) del autor(es), nombre completo del centro(s) de trabajo asociado al proyecto y dirección completa del autor responsable de la correspondencia incluyendo su correo electrónico. Se aconseja a los autores escribir su nombre uniformemente en todas las publicaciones médicas que realice, de lo contrario, cuando se realice búsquedas por nombre de autor, podría no encontrarse todas sus publicaciones. Además deberá incluirse el conteo de palabras, figuras, tablas y referencias. Cada página del manuscrito deberá estar plenamente identificada con título (puede ser abreviado) y numerada.

En la **segunda hoja** se incluye el Resumen. Posteriormente se incluirán el cuerpo del artículo, la bibliografía, los cuadros y las figuras correspondientes. Se aconseja revisar la lista de cotejo antes de enviar el manuscrito (Anexo IV). Enviar el manuscrito por uno de los siguientes medios:

- Impreso entregado por correo postal o entregado en persona en la oficina de la Rev Med Hondur: un original, dos copias en papel y un archivo en formato electrónico (disco compacto rotulado con título del artículo).
- Por correo electrónico a la dirección: revistamedicahon@yahoo.es. Se acusará recibo del manuscrito con carta al autor responsable. Cada manuscrito se registrará con un número de referencia y pasará al proceso de revisión.

PROCESO DEL MANUSCRITO

1. Primera revisión editorial. El Consejo Editorial decide si el escrito se somete a revisión externa, se acepta con o sin modificaciones o se rechaza.

2. Revisión externa o por pares (peer review). El manuscrito es enviado al menos a dos revisores, al menos uno de ellos considerado como experto en el tema correspondiente.

3. Aceptación o rechazo del manuscrito. Según los informes de los revisores internos y externos, el Consejo Editorial decidirá si se publica el trabajo, pudiendo solicitar a los autores modificaciones mayores o menores. En este caso, el autor contará con un plazo máximo de dos meses para remitir una nueva versión con los cambios propuestos. Pasado dicho término, si no se ha recibido una nueva versión, se considerará retirado el artículo por falta de respuesta del(os) autor(es). Si los autores requieren de más tiempo, deberán solicitarlo al Consejo Editorial. El Consejo también podría proponer la aceptación del artículo en una categoría distinta a la propuesta por los autores.

4. Segunda revisión editorial. Se considerará la aceptación o rechazo del manuscrito, considerando si el mismo tiene la calidad científica pertinente, si contiene temática que se ajusten al ámbito de la revista y si cumple las presentes normas de publicación. Los editores se reservan el derecho de indicar a los autores ediciones convenientes al texto y al espacio disponible en la Revista.

5. Revisión de estilo después de la aceptación. Una vez aceptado el manuscrito, el Consejo Editorial lo someterá a una corrección de idioma y estilo. Los autores podrán revisar estos cambios en las pruebas de imprenta y hacer las correcciones procedentes.

6. Pruebas de imprenta. El autor responsable debe revisar su artículo en un máximo de cuatro días calendario. No se retrasará la publicación electrónica o impresa de la revista por falta de respuesta de los autores. En esta etapa solamente se corregirán aspectos menores.

7. Informe de publicación. Previo a la publicación en papel, la Revista será publicada electrónicamente y será enviada para su inclusión en las bases de datos electrónicas en las cuales está indizada. La Secretaría de la Revista enviará al correo electrónico de los autores una copia de la revista en formato PDF que contiene su artículo.

ANEXOS**Anexo I. Extensión y número de figuras, tablas y referencias bibliográficas máximos, según tipo de artículo.**

Tipo de artículo	Extensión en palabras*	Figuras	Cuadros/ Tablas	Ref. bibliográficas
Originales	4,000	6	3	20-40
Revisiones	5,000	6	3	40-70
Casos clínicos	3,000	3	2	10-20
Imagen	200	2	0	0
Artículo de opinión	3,000	3	2	10
Comunicación corta	1,000	1	1	10-20
Cartas al Director	500	0	0	1-10

*Sin incluir bibliografía, resumen, cuadros y pies de figuras.

Anexo II. Ejemplos de referencias bibliográficas:

Artículos de Revistas: Tashkin D, Kesten S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. *Chest* 2003;123:1441-9.

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

Capítulo de libro: Prats JM, Velasco F, García-Nieto ML. Cerebelo y cognición. En Mulas F, ed. Dificultades del aprendizaje. Barcelona: Viguera; 2006. p. 185-93.

Sitio web: Usar en casos estrictamente convenientes solamente: Fisterra.com, Atención Primaria en la Red [Internet]. La Coruña: Fisterra.com; 1990- [actualizada el 3 de enero de 2006; consultada el 12 de enero de 2006], <http://www.fisterra.com>.

Publicación electrónica o recurso dentro de una página web: American Medical Association [Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 AMA Office of Group Practice Liaison; <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>. [Actualizada 5 de diciembre de 2005; consultada el 19 de diciembre de 2005].

Anexo III. Carta de Solicitud y Consentimiento de Publicación de Artículo

Revista Médica Hondureña		
Carta de Solicitud y Consentimiento de Publicación de Artículo		
Lugar y fecha		
Señores Consejo Editorial Revista Médica Hondureña Colegio Médico de Honduras Centro Comercial Centro América, Blvd. Miraflores Tegucigalpa, Honduras		
Estamos solicitando sea publicado el artículo titulado: (nombre del artículo) en la Revista Médica Hondureña, preparado por los autores: (nombres en el orden que se publicará). Declaramos que:		
Hemos seguido las normas de publicación de esa Revista. Hemos participado suficientemente en la investigación, análisis de datos, escritura del manuscrito y lectura de la versión final para aceptar la responsabilidad de su contenido. El artículo no ha sido publicado ni está siendo considerado para publicación en otro medio de comunicación. Hemos dejado constancia de conflictos de interés con cualquier organización o institución. Los derechos de autor son cedidos a la Revista Médica Hondureña. Toda la información enviada en la solicitud de publicación y en el manuscrito es verdadera.		
Nombre de autores	Número de colegiación	Firma y sello
_____	_____	_____

Anexo IV. Lista de cotejo para autores.

Aspectos generales	
<input type="checkbox"/>	Presentar un original, dos copias y el archivo electrónico en CD rotulado si el artículo se presenta impreso. Si se envía por correo electrónico enviar todo el contenido del manuscrito por esa vía.
<input type="checkbox"/>	Indicar la dirección del autor responsable de la correspondencia.
<input type="checkbox"/>	Texto a doble espacio, en letra Arial 10.
<input type="checkbox"/>	Páginas separadas para referencias, figuras, cuadros y leyendas.
<input type="checkbox"/>	Carta de solicitud y declaración de autoría firmada por todos los autores participantes (Anexo III).
<input type="checkbox"/>	Autorización escrita de los editores de otras fuentes para reproducir material previamente publicado.
Manuscrito	
<input type="checkbox"/>	Título, resumen y palabras clave en español e inglés
<input type="checkbox"/>	Introducción incluyendo el(los) objetivo(s) del trabajo
<input type="checkbox"/>	Secciones separadas para Material y Métodos, Resultados y Discusión.
<input type="checkbox"/>	Referencias citadas en el texto por números consecutivos en superíndice y siguiendo las normas de la revista.
<input type="checkbox"/>	Utilizar las normas del Sistema Internacional de Unidades para las mediciones.
<input type="checkbox"/>	Cuadros y figuras al final del texto, con leyendas en páginas separadas y explicación de las abreviaturas usadas.

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

RESPUESTAS AL VOLUMEN 78(2)

Respuesta de la pregunta No. 1. La correcta es c. Casi la mitad de las meriendas de los escolares evaluados eran altas en grasas, solo 53% de los niños tenían actividad física significativa y el 52% miraban televisión más de 3 horas al día. No hubo diferencias significativas entre niños y niñas. En general, se considera que el grupo evaluado en general no lleva estilo de vida saludable y se requiere programas de intervención y prevención.

Respuesta de la pregunta No. 2. La correcta es b. El 6% de las mujeres misquitas estudiadas tenía criterios de depresión mayor y ser mayor de 50 años y tener baja escolaridad predisponía a la depresión. Existe escasa información sobre la frecuencia de la depresión en grupos étnicos hondureños.

Respuesta de la pregunta No. 3. La correcta es c. Se reporta un caso clínico de parche pediculado de diafragma como tratamiento de perforación de esófago torácico. ES una patología infrecuente. Se mostró la dificultad diagnóstica y la importancia de la sospecha y manejo temprano, se destaca la confiabilidad del procedimiento realizado.

Respuesta de la pregunta No. 4. La correcta es d. La atrofodermia de Pasini y Pierini es común en niñas, su histopatología incluye hialinización y esclerosis del colágeno, su distribución anatómica es bilateral y simétrica, en tronco, abdomen y extremidades superiores.

Respuesta de la pregunta No. 5. La correcta es d. La presencia de varios tipos de trastornos de atención e hiperactividad es 3 a 5 veces mayor en niños con epilepsia. b. El EEG tiene utilidad en el diagnóstico del tipo de epilepsia pero sus hallazgos en TDAH primario no son concluyentes ni indispensables para el tratamiento. Los psicoestimulantes pueden usarse y son generalmente seguros en niños con epilepsia siempre que sus crisis estén controladas.

Respuesta de la pregunta No. 6. La correcta es d. La Revista Médica Hondureña se fundó en 1930 y su primer Director fue el Dr. Antonio Vidal Mayorga. Se ha publicado por 80 años sin interrupción. Actualmente se encuentra en una etapa de reingeniería para poder mejorar aún más su calidad y visibilidad.

Respuesta de la pregunta No. 7. La correcta es a. La Revista Médica Hondureña es importante tanto en su versión electrónica como en su versión impresa. La versión digital está disponible en todos sus números desde 1930 y está accesible en varios portales y bases de revistas internacionales. La Revista representa un orgullo para el gremio médico hondureño y debe recibir todo el apoyo de los médicos y las autoridades del Colegio Médico de Honduras. Su modernización incluye un nuevo formato, normas para autores, revisión por pares, ajuste a normas internacionales y planes de autogestión.

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

PREGUNTAS AL VOLUMEN 78(3)

Estimado(a) colega: al contestar este cuestionario la Revista Médica Hondureña le ofrece la oportunidad de obtener créditos por educación médica continua, que pueden ser obtenidos al contestar los cuatro cuestionarios correspondientes a los cuatro números de cada volumen, que deben ser presentados en la oficina de CENEMEC.

Nombre completo _____ Número de Colegiación _____

1. Sobre el factor endotelial de crecimiento vascular (VEGF) y su receptor celular VEGFR-2 en la fisiopatología y tratamiento de la leucemia mieloidea aguda (LMA), según el estudio de Alemán y Col.:
 - a. Se comparó 32 biopsias de médula ósea de pacientes con LMA versus 10 pacientes control. La expresión de VEGF y VEGFR-2 fue mayor en pacientes con mayor grado de densidad microvascular comparado con aquellos con bajo y también mayor que en controles, mostrando correlación con la densidad microvascular de médula ósea.
 - b. Los pacientes que alcanzaron una remisión completa después de quimioterapia mostraron niveles bajos normales de VEGFR-2.
 - c. La aumentada expresión de VEGF/VEGFR-2 en blastos leucémicos y su correlación con la angiogenesis de pacientes con LMA sugiere que el sistema VEGF/VEGFR-2 puede ser utilizado como objetivo prometedor en la terapias antiangiogénica y antileucémica en LMA.
 - d. Todas las anteriores

2. El estudio por Fernández sobre las lesiones de vía biliar durante colecistectomía en el IHSS, no es cierto que:
 - a. Encontró una frecuencia de lesiones por vía laparoscópica de 0.6% (14 de 1,155 casos).
 - b. El 50% de las lesiones se produjo por calor (térmica), el 42.9% corte con tijera y el 7.1% por otros mecanismos (clipaje con grapas, etc).
 - c. Los errores de técnica quirúrgica constituyeron la principal causa de lesiones, siendo la derivación biliodigestiva en Y de Roux el procedimiento de reconstrucción biliar mayormente realizado.
 - d. La frecuencia de lesiones por vía laparoscópica es muy alta en comparación con la literatura
 - e. Todas las anteriores.

3. El caso clínico por Fernández respecto a las fistulas enterocutáneas es cierto que:
 - a. Es una patología común de manejo sencillo si se detecta a tiempo
 - b. Puede ocurrir en pacientes tanto supresos como inmunosupresos sin diferencia.
 - c. Pueden observarse en pacientes con malnutrición, infección de la pared abdominal y sepsis. Generalmente se manifiestan en el posoperatorio de procedimientos para el tratamiento del intestino o cáncer.
 - d. Su mortalidad es sumamente baja.

4. Respecto al Día Mundial de la Malaria, según reportan Guardiola y col.:
 - a. Según lineamientos de la Organización Mundial de la Salud en el año 2007 se resolvió que se celebre el 25 de abril de cada año.
 - b. La malaria está cada vez más controlada en Honduras y podría ser eliminada pronto.
 - c. Ni en Honduras ni en la región centroamericana hasta el momento se ha reportado resistencia a la cloroquina, sin embargo existen condiciones de vulnerabilidad en Honduras para la emergencia o introducción de parásitos de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina.
 - d. Incisos a. y c. son correctos

5. Sobre la fundación del Instituto Hondureño del Seguro Social por Valle, no es correcto lo siguiente:
 - a. Fue creado el 28 de marzo de 1958 por el Decreto No. 35 del Congreso Nacional, creándolo como una institución autónoma con personalidad jurídica propia.
 - b. En el año 2008, la Junta Directiva del Instituto, aprobó el inicio del Régimen Especial de Afiliación Progresiva, que abre la posibilidad de afiliación al sector no formal de la economía.
 - c. No se ha trabajado en la adquisición de tecnología moderna para el diagnóstico y tratamiento de los afiliados.
 - d. El IHSS ha desarrollado múltiples modalidades de atención en salud como el sistema médico de empresa, la articulación con la Secretaría de Salud Pública, subrogación de servicios con hospitales y clínicas privadas, programas para los Jubilados y Pensionados.

6. Sobre la situación del dengue en Honduras descrita por Avila y col. es correcto:
 - a. El patrón epidemiológico de durante los últimos 32 años ha sido estático, no se modifica su patrón de presentación clínica ni estacional.
 - b. No se ha observado brotes epidémicos en áreas localizadas ni circulación viral endémica o epidémica a nivel nacional.
 - c. Las regiones sanitarias metropolitanas del Distrito Central y San Pedro Sula han representado más del 50% de los casos de dengue del país en los últimos cuatro años.
 - d. Las lecciones aprendidas en las últimas décadas muestran que la decisión política es lo más importante para tomar las decisiones de prevención y control de esta virosis.

Fecha: _____ Firma: _____

Tarjeta de Crédito MEDIC

de Banco LAFISE y el Colegio Médico de Honduras



Al utilizar tu tarjeta de Crédito "MEDIC" obtienes beneficios inmediatos como ser:

- Tasa de interés preferencial para Agremiados del CMH
- Programa de Lealtad "Puntos Felices"
- Programa de Extrafinanciamiento para compra de equipo médico
- Membresía GRATIS
- Programa de Extrafinanciamiento para viajes y capacitaciones
- Casillero Internacional GRATIS en USA

Si aún no cuentas con tu Tarjeta de crédito MEDIC, solicítala en cualquier agencia de Banco LAFISE a nivel nacional o llama al PBX 269-4900.

Escribenos al correo electrónico Tarjetamedic@bancolafise.hn



www.bancolafise.hn





LABHOSPY

Desde un tubo de ensayo hasta un hospital completo



TENEMOS LO QUE USTED NECESITA



► Oficina Principal Bo. La Montaña, 2da. Avenida, 3ra. Calle, Edificio No.1009
Contiguo a Escuela Estados Unidos P.O. Box 822 Tegucigalpa, M.D.C.
Tel: (504) 237-3997, 237-1624 Fax: (504) 237-5567
Email: ventaslabhospy@amnetgu.com

► Sucursal Boulevard Suyapa, Frente a Hospital Materno Infantil
Centro Comercial Plaza San José, 2do. Nivel, Tegucigalpa, M.D.C.
Tel: (504) 239-5926 Fax: (504) 235-7125
Email: psjlabhospy@amnetgu.com

► Oficina San Pedro Sula 1ra. Calle, 6ta. Ave. S.E. Barrio Concepción 1er. Nivel
del centro Comercial Santa Anita Local No.005, San Pedro Sula
Tel: (504) 553-0099, 552-9515 Fax: (504) 553-0100
Email: spslabhospy@sulanet.net



**ADQUIERA EL DVD DE LA REVISTA MEDICA HONDUREÑA
80 AÑOS EN UN SOLO DISCO
Disponible en las oficinas del Colegio Médico de Honduras**