

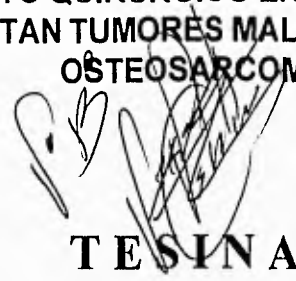
270
1 ej



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

TRATAMIENTO QUIRURGICO EN PACIENTES QUE
PRESENTAN TUMORES MALIGNOS COMO:
OSTEOSARCOMA



TESINA

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA

PRESENTA:

MARTINEZ URBAN NORMA ANGELICA

Asesor
C.D VICTOR M. BARRIOS ESTRADA.



México, D.F. 1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO:

Presidente:

C. D. Victor Manuel Barrios Estrada.

Vocal:

C.D. Beatriz Catalina Aldape Barrios.

Secretario:

C.D. Luis Humberto Ríos García.

A mis Padres:

ROSA Y JUAN

Por que gracias a su apoyo y consejo
he llegado a realizar la más grande
de mis metas, la cual constituye la
herencia más valiosa que pudiera
recibir.

A mis Hermanos:

JUAN, SOCO, MARTIN,
ROSA, ELSA Y OSCAR

Por tanto que han sabido comprenderme
y apoyado, por darme ánimo cada día.
Se los agradezco.

A mis Compañeros:

Por todo el tiempo que convivimos
juntos y en un momento dado
me dieron su apoyo.
A todos gracias.

A todos los maestros:
Por que me dieron los
conocimientos necesarios
para llegar a la meta soñada.

Gracias.

Al Dr. Victor M. Barrios Estrada
Gracias por haberme asesorado.

INDICE

Introducción	1
CAPITULO 1 TUMORES	4
1.1 Historia	5
1.2 Definición	9
1.3 Genes y Cáncer	11
1.4 Tipos de Genes en el Cáncer	13
1.5 Mecanismos de Acción de los Carcinógenos	15
CAPITULO 2 TUMORES OSEOS	16
2.1 Definición	17
2.2 Generalidades	17
2.3 Clasificación	20
CAPITULO 3 OSTEOSARCOMA	22
3.1 Definición	23
3.2 Clasificación	24
3.3 Etiología	26
3.4 Características Clínicas	27
3.5 Características Radiográficas	30
3.6 Características Histológicas	33
3.7 Diagnóstico Diferencial	36

3.8 Tratamiento y Pronóstico	38
------------------------------------	----

CAPITULO 4 REPORTE DE UN CASO CLINICO	43
---	----

4.1 Presentación	44
------------------------	----

4.2 Características Clínicas	44
------------------------------------	----

4.3 Diagnóstico Clínico Diferencial	45
---	----

4.5 Estudio Histopatológico	46
-----------------------------------	----

4.6 Diagnóstico	48
-----------------------	----

4.7 Evolución	48
---------------------	----

4.8 Tratamiento	48
-----------------------	----

4.9 Discusión	49
---------------------	----

Conclusión	52
------------------	----

Bibliografía	54
--------------------	----

INTRODUCCIÓN

Aunque el cáncer es una enfermedad conocida desde la más remota antigüedad, las neoplasias se han incrementado como consecuencia de las mejoras sociales y económicas y con el progreso del campo de la salud, que han experimentado muchos países, lo que ha dado un aumento de la esperanza de vida de sus poblaciones con el siguiente envejecimiento de ellas y la elevación de su patología.

Además de lo anterior, como resultado del progreso tecnológico y la industrialización, se están produciendo múltiples sustancias cancerígenas que contaminan el ambiente y coadyuvan en la aparición de diversos tipos de neoplasias. Al parecer, el 80% de los cánceres tienen como causa factores exógenos como: Algunos alimentos, el aire contaminado, el agua y otras bebidas que ingerimos, el estilo de vida que se tiene y el trabajo que desarrollamos.

En el aire de las grandes ciudades y otras concentraciones urbanas e industriales, hay sustancias en suspensión con efectos carcinogénicos. Los residuos de la combustión de motores, de la refinación del petróleo, del níquel, asbesto, de la minería del hierro, nos están intoxicando. El empleo indiscriminado de

medicamentos y los estudios excesivos de radiología diagnóstica y radioterapia, son potencialmente capaces de estimular la aparición del cáncer. Nuestro medio, es pues, propicio para la aparición de este tipo de enfermedades.

En la presente investigación, nos enfocaremos hacia el estudio de los osteosarcomas, siendo ésta una neoplasia maligna que necesita de un buen diagnóstico, basado en el cuidado y la correlación clínica, radiográfica y patologías características de la lesión para realizar un excelente tratamiento quirúrgico.

Aún cuando el osteosarcoma es el tumor primario maligno más común del hueso, es una lesión poco frecuente y menos aún en los maxilares con respecto a otros huesos.

El sitio predominante del osteosarcoma es en los huesos largos, en especial en el fémur y en la tibia, pero pueden aparecer en cualquier parte.

Aunque es raro encontrarlo en los maxilares, alrededor del 5% del total de los osteosarcomas se localizan en esta región, teniendo predilección por la mandíbula en pacientes jóvenes que recibieron radiación para el tratamiento de lesiones benignas de los maxilares como displasia fibrosa y granuloma de células

gigantes o algún antecedente de enfermedades preexistentes como enfermedad de Paget.

Cuando se llega a encontrar este tipo de tumor, su tratamiento debe ser inmediato ya que evoluciona rápidamente hacia un desenlace fatal con producción de metástasis, especialmente a pulmones.

Pese al mal pronóstico, los enfermos con neoplasias maxilares que reciben tratamiento quirúrgico radical inicial tienen una tasa de supervivencia superior a 80%.

CAPÍTULO I
TUMORES

1.1 HISTORIA

El cáncer ha acompañado siempre al hombre, por lo menos, parece tan antiguo como éste, se han encontrado lesiones tumorales en huesos del *Pithecanthropus erectus* y mucho antes de la aparición del *Homo Sapiens* fue comprobada la existencia de estas lesiones en los huesos de los dinosaurios.

En Egipto se hallaron tumores malignos en momias que datan del año 3400 a.C., calificados como osteosarcomas. El cáncer no es solamente una enfermedad del ser humano, sino que se ve también en el reino animal y vegetal.

La palabra cáncer, se remonta a la antigua Grecia, se da la paternidad de este término a Hipócrates (460 a.C.), quien bautizó esta enfermedad como cáncer en alusión al aspecto como se propagaba, semejando las patas del cangrejo.

El término viene del griego *Karkino* que significa cáncer, y luego le añadieron el sufijo *oma*, que significa tumor y se creó la palabra *carcinoma*, (*Karkinoma*).

En todo caso, se le atribuye a Hipócrates, haber dado origen a una teoría humoral del cáncer. Esto se señalaba que,

cuando existía en la sangre un humor, podía aparecer un tumor benigno o maligno, dependiendo de la cantidad existente de ese humor determinado.

En el año 1775, el doctor Sir. Percival Pott señaló la asociación que existía entre el cáncer del escroto (piel que envuelve al testículo) y la presencia del polvo de carbón entre los pliegues del escroto. Con esto se reconoció, nada más, la asociación causa-efecto de una sustancia capaz de provocar esta enfermedad. Fue a partir de ahí cuando se inició la búsqueda de agentes causantes del cáncer o de las diferentes formas del mismo, estableciéndose así el conocimiento de la carcinogénesis química.

Entre los años 1870 y 1880 se propusieron dos hipótesis sobre la patogenia del cáncer. Una proponía que las células normales se transformaban en células cancerosas y otra asumía que estas células cancerosas existen ya durante la vida embrionaria, pero, no se expresan hasta fases posteriores de la existencia del organismo; ambas están en la actualidad en cierto modo cobrando vigencia.

Rudolf Virchow, famoso patólogo alemán, formuló, por entonces, las bases de la patología celular, señalando que toda

célula proviene de una célula anterior. Y Julios Cohnhein, alumno de Virchow, propuso, en 1877, la teoría del "residuo embrionario" sobre el cáncer. Señalaba en ella que restos embrionarios de células indiferenciadas persisten como tales en el organismo de una persona, esperando el impulso que ha de surgir y permitir así manifestar su capacidad ilimitada de proliferar o crecer.

Ya mucho antes, Johannes Müller, considerado el fundador de la medicina científica en Alemania, había hecho la observación microscópica de que los tumores estaban compuestos de células desorganizadas y anormales. Por otro lado, Henri Francois Le Dran, quien trabajaba en París como cirujano, reconoció que el cáncer podía diseminarse a los nódulos linfáticos locales y de ahí pasar a la circulación general.

Wilhein Waldeyer, anatomista alemán, a fines de 1800 demostró que las metástasis del cáncer eran el resultado de émbolos celulares y que las células se infiltraban desde el tumor a la sangre y los vasos linfáticos.

Finalmente en 1911, Peyton Rous logró aislar un virus del sarcoma producido en pollos y lo transmitió a otros animales de la misma especie por medio de un filtrado libre de células, mostrando que un virus era capaz de provocar tumores en

animales, lo que ha dado origen a los estudios modernos de las causas del cáncer. Este virus filtrable es un retrovirus de una familia similar al que ocasiona el Síndrome de Deficiencia Inmunológica Adquirida o SIDA, que tiene atemorizada a la población mundial. Actualmente sabemos, que este virus no es nuevo y que tiene posiblemente muchos años de existir en animales, personas o en el ambiente, y que, alguna o varias mutaciones lo hicieron pasar de una categoría de "benigno" a maligno, por la agresividad tan seria que ha demostrado tener.

1.2 DEFINICION

En nuestro organismo, las células llevan a cabo numerosas funciones de una manera normal y permanente, como son: la respiración, la digestión, la nutrición para sobrevivir deben reproducirse así mismas.

Esta propiedad de reproducirse la conservan todas las células y de hecho cada minuto se están dividiendo en nuestro cuerpo millones de células y casi nunca ocurren errores en estas divisiones. Pero, esa reproducción celular tiene límites y hay leyes que la regulan, cuando esto falla puede aparecer una neoplasia, ya sea en el reino animal, vegetal o en el ser humano.

Para que lo anterior suceda, algo debe ocurrirle a la sustancia nuclear que deja de obedecer a las regulaciones naturales ya establecidas de su patrón de crecimiento previamente determinado, y entonces la célula donde han ocurrido alteraciones en el núcleo comienza a multiplicarse anárquicamente.

Un tumor sería entonces el crecimiento y reproducción anormal e ilimitado de determinado grupo de células que representan una mala diferenciación celular y es autónomo en su

desarrollo. Casi todos los tumores humanos son grupos de células hijas con material genético idéntico al que les dio origen.

Aparece entonces una masa, generalmente, diferente en su forma al tejido que le dio vida; ocupa espacio y puede rechazar o infiltrar el tejido vecino, perjudicando su función e incluso llegar a extenderse a distancia ocasionando las llamadas metástasis, que son grupos de células tumorales que al viajar por la sangre, la linfa, etc, se implantan en otras regiones dando lugar a la aparición de tumores similares al original, llevando incluso a la muerte a la persona afectada.

1.3 GENES Y CANCER.

Una célula maligna puede sobrevivir, proliferar y reproducirse en un medio supuestamente hostil aunque ella sea diferente al organismo donde se produce y se encuentra.

Están comenzando a aparecer explicaciones al respecto. Se supone que la aparición de células cancerosas resulta de una mutación genética de una célula previamente normal y que se convierte en maligna debido a una serie de estímulos que pueden afectarla.

La acción exterior e interior que afectó a la célula, en realidad, actuó sobre los genes y ocasiono un cambio en uno de ellos, produciéndose un trastorno en la producción de una proteína y, por eso, ese gen se volvió anormal, pudiendo en algunos casos dar lugar a que se convirtiera en maligno y transformar por ello a la célula en cancerosa. En realidad, la mutación de un solo gen, siempre conduce a la síntesis de proteínas modificadas, perdiendo la función antigua y normal y alterando el metabolismo celular.

Nosotros sabemos que un tumor maligno es un crecimiento celular en el cual al parecer todas las células que lo forman,

descienden de una célula madre. Esta era antes una célula normal y desempeñaba sus funciones regularmente en alguna área del cuerpo, por algún motivo sufrió un cambio y, como resultado de ello, comenzó a dividirse y a proliferar, incontrolablemente, sin hacer caso a los estímulos regulares del crecimiento normal.

Entonces, esa única célula será la que generara los miles de células igualmente alteradas que forman el tumor. Todo parece indicar que es en los genes de los cromosomas de las células sanas y en las posteriormente tumores, donde se inicio la alteración para esa reproducción sin límites.

Esos genes son también responsables de numerosas enfermedades cuando están alterados y, al parecer, juegan un papel primordial en la aparición del cáncer.

Los genes tienen dos componentes para actuar, uno que supe el código genético indicando que proteína en particular ha de producirse y otro que regula esa producción, para que esa proteína se elabore en el momento adecuado y en el lugar indicado.

1.4 TIPOS DE GENES EN EL CANCER

Al parecer hay dos tipos de genes responsables de la aparición de una neoplasia.

a) Los genes que causan cáncer por su presencia y que serían versiones mutantes e incompletas de genes comunes que habitualmente regulaban el crecimiento celular.

b) Los que causan cáncer por su ausencia. Así se sabe, que cuando los niños nacen, sin un gene específico, pueden dar lugar a la aparición de un retinoblastoma o un osteosarcoma.

En relación con genes y cáncer, a uno de los genes se le ha denominado oncógeno dominante y, debido a su mutación o al cambio que ha tenido, instruye a la célula a que crezca y se multiplique en exceso pudiendo por ello hacerse cancerosa. Este tipo de gen es el que activa el proceso de convertir una célula normal en cancerosa (es el gen que podríamos llamar malo).

La otra variedad es conocida como oncógeno recesivo (el bueno) y otros genes son los que limitan o interrumpen el crecimiento celular. Cuando trabajan correctamente prevén la aparición del cáncer, pero cuando se lesionan o se pierden, las

células en donde se encuentran tienden a proliferar descontroladamente.

Una mutación, que afecta un gen y origina una proteína defectuosa, constituye un solo paso. La aparición de un oncógeno es necesaria para que se produzca un cáncer, pero no es lo único. Incluso, se han encontrado ciertos tumores en que existen dos oncógenos como fenómeno independiente. El Linfoma de Burkitt es uno de estos casos.

1.5 MECANISMO DE ACCION DE LOS CARCINOGENOS.

Se ha pensado que las personas desarrollan cáncer como resultado del contacto prolongado y constante con uno o más de los agentes llamados carcinógenos y que serían los que logran activar o modificar la acción de los genes del crecimiento si es que llegan a afectarlos y hacen que las células del cuerpo de un área determinada cambien y crezcan descontroladamente.

Si las sustancias logran penetrar la membrana celular, saltándose las defensas de las personas y se ponen en contacto con el ADN pueden afectar diversos genes, modificando la secuencia de las bases en áreas de los genes que controlan el crecimiento normal de las células (sólo en esas zonas son capaces de lograr producir cáncer).

Tal parece que los carcinógenos víricos al introducirse en una célula, pueden aportar información genética nueva, la cual modifica la actividad del ADN, pudiendo resultar una neoplasia; sin embargo, en el caso de radiación o una amplia gama de agentes químicos inductores de transformaciones celulares, tales carcinógenos no aportan información genética nueva a la célula que afectan, sino que alteran la ya existente.

CAPITULO 2.
TUMORES OSEOS

2.1 DEFINICION.

Es un aumento de volumen del tejido óseo o preóseo por la producción de hueso por células neoplásicas.

2.2 GENERALIDADES.

El diagnóstico de los tumores óseos está basado en la cuidadosa correlación clínica, radiográfica y patológica. La importancia de estos aspectos debe ser considerada en cada caso incluyendo:

Edad : En jóvenes se presenta con más frecuencia la displasia fibrosa, condroblastoma, osteoma osteoide.

En adolescentes el osteoblastoma, osteosarcoma y el sarcoma de Ewing.

En jóvenes adultos, el tumor de células gigantes .

En adultos, el mieloma múltiple, condrosarcoma y carcinoma metastásico.

Sexo : los tumores de hueso muestran un predominio por el sexo masculino.

Clínicamente : Trauma reciente, exámen físico, historia familiar, estudios de laboratorio (Ca, P, fosfatasa alcalina), tiempo de lesión, sintomatología.

Sitio : Incluye la porción del hueso (epífisis, metáfisis, diáfisis), localizado dentro del hueso (central, excéntrico, cortical periostal).

Radiográficamente:

1. Demarcación de la lesión y el tipo radiográfico (radiolúcido o radiopaco).

- a) Geográficamente bien delineado.
- b) Multiloculado, forma de burbujas, como quiste.
- c) Pobrementemente delineado.

2. Reacción cortical (espesamiento, erosión, destrucción).

3. Reacción periosteal producida como tumor,. sangre, células elevadas de pus, células en el periostio.

a) Sólidas, espesas onduladas. Alta probabilidad de ser benigna

b) Laminado, rápido crecimiento, sospecha de ser maligno.

c) Espiculado, rápidamente agresivo, (pero todavía puede ser visto en la osteomielitis, lues, hemangioma, anemias).

4. Presencia de calcificaciones en la lesión, esclerosis de los huesos alrededor de éste.

5. Tamaño.

6. Masa de tejido blando.

Patología : biopsia adecuada.

2.3 CLASIFICACION.

TUMORES OSEOS BENIGNOS :

Casi todos los tumores óseos benignos se presentan por una masa o alguna deformación detectable en el examen físico como un hallazgo casual en una radiografía o, a veces, por una fractura patológica através de un área débil del hueso. Con pocas excepciones, las lesiones benignas son pequeñas e indoloras. En algunas los aspectos radiográficos son tan característicos que se reconocen con facilidad. Los tumores óseos benignos muestran bordes corticales bien definidos, ausencia de una masa de tejido blando y marginación ósea esclerótica que separa la lesión de los tejidos normales. Algunas lesiones quizá requieran biopsia para precisarlas, en particular las que amenazan la integridad del esqueleto, requieren tratamiento, que, en la mayor parte de estas lesiones, es "intralesional" (como la excisión y raspado simple y taponamiento del defecto con metilmetacrilato o autoinjerto o aloinjerto óseo), aunque en algunas lesiones benignas el índice de recurrencia puede ser alto y quizá requiera cirugía subsecuente.

TUMORES MALIGNOS :

El mieloma múltiple que es la afección maligna primaria más común de los huesos. Otros tumores óseos malignos primarios se consideran menos frecuentes que los carcinomas o

las neoplasias de elementos sanguíneos. Los sarcomas óseos más comunes son osteosarcomas, condrosarcomas, siguen en orden de menor frecuencia los tumores de células redondas (sarcoma de Ewing y linfoma primario de hueso), y la células gigantes y los fibrosos malignos.

TUMORES OSEOS METASTASICOS :

Algunas neoplasias y tumores malignos del sistema hematopoyético tienen propensión a dar metástasis al esqueleto. En ocasiones, la molestia en un paciente con carcinoma primario de mama, pulmón, próstata, riñón o tiroides puede ser dolor en el raquis, las costillas o los huesos largos o una fractura patológica a través de un foco metastásico. En mujeres, el carcinoma de mama es con mucho la causa más frecuente de afección ósea metastásica.

CAPITULO 3.
OSTEOSARCOMAS.

3.1 DEFINICION.

El osteosarcoma es el tumor primario maligno más común del hueso, después del mieloma de células plasmáticas.

Se trata de un sarcoma de tejido conjuntivo especializado en la formación de tejido osteoide y de hueso de caracteres neoplásicos. Deriva de las células mesenquimáticas primitivas, que debidamente diferenciadas son conocidas en el hueso como osteoblastos. Esta es la célula básica del blastoma y como tal permanece inmadura a través de toda la evolución del tumor.

Esa inmadurez, muestra grados variables por lo cual este tumor es muy pleomórfico. Con un concepto más radiológico que histológico, se acostumbra a separarlo en dos tipos principales : uno llamado osteolítico en que el osteoide no ha calcificado; otro llamado osteoblástico o escleroso en el que la calcificación es muy notoria.

Los osteosarcomas representan cerca del 20% de los sarcomas. Su asiento preferencial es en los huesos largos, representando la localización maxilar sólo el 5% del total. Las tres cuartas partes de las veces prefiere la mandíbula.

3.2 CLASIFICACION.

1. Según su origen pueden clasificarse en:

a) Tipo convencional, que afecta la cavidad medular.

b) Tumores yuxtacorticales, con origen en la superficie perióstica. Es una forma muy rara de este sarcoma; se presenta en muchos huesos del esqueleto y se caracteriza por su crecimiento lento y buen pronóstico debido a su baja tendencia a formar metástasis. Es muy raro en los maxilares, donde la mayor parte son de subtipo paraóseo y sólo unos cuantos de subtipo perióstico.

c) Extraóseos que afectan los tejidos blandos en ausencia de un tumor esquelético primario se representa ocasionalmente, pero es raro. El osteosarcoma se presenta en el seno, hígado y riñón.

2. De acuerdo al grado de diferenciación : La mayoría alto grado.

3. Según sus etapas :

a) Localizado. Las células cancerosas no se han diseminado más allá del hueso o del área del tejido en que el cáncer comenzó.

b) Metastásico. Las células cancerosas se han diseminado del hueso donde comenzó el cáncer a otras partes del cuerpo. El cáncer se disemina a los pulmones con más frecuencia. También puede diseminarse a otros huesos.

c) Recurrente. Enfermedad recurrente significa que el cáncer ha regresado (recurrido) después de haber sido tratado. Puede regresar en los tejidos donde comenzó inicialmente o puede regresar en otra parte del cuerpo.

4. Según las variantes histológicas: Osteoblástico, condroblástico, fibroblástico y telangiectásico.

3.3 ETIOLOGIA.

Como factores etiológicos se mencionan los traumatismos, la enfermedad de Paget y las radiaciones ionizantes. Es conocido que un porcentaje variable entre el 1 y el 20% de los portadores de enfermedad de Paget desarrollan un osteosarcoma, aunque esta posibilidad es muy rara en los maxilares.

Los osteosarcomas también pueden originarse en anormalidades óseas preexistentes como: displasia fibrosa, tumor de células gigantes, osteocondromas múltiples, infarto de hueso, osteomielitis crónica y osteogénesis imperfecta.

Una disposición genética ha sido identificada en algunos pacientes con retinoblastoma hereditario.

3.4 CARACTERISTICAS CLINICAS.

Los osteosarcomas convencionales de mandíbula y maxilar predominan en hombres y, aunque los que se localizan en el esqueleto aparecen durante la segunda década de vida, en la mandíbula lo hacen 10 ó 20 años después, a una edad promedio de 34 años. En la mandíbula se localizan con mayor frecuencia en el cuerpo y con menos frecuencia en sínfisis, ángulo, rama ascendente y articulación temporomandibular.

En el maxilar se presentan, en el proceso alveolar y el seno maxilar y en pocas ocasiones en el paladar.

Cuando se localizan en la mandíbula, suelen causar tumoración y dolor localizado; en algunos casos producen pérdida y desplazamiento de los dientes así como parestesia, por afección del nervio alveolar inferior. Los tumores maxilares producen síntomas similares, pero ocasionan parestesia del nervio infraorbitario, epistaxis, obstrucción nasal y alteraciones oculares.

En ambos huesos produce una tumefacción, que al palparla se siente dura, provoca dolor y se la reconoce como mal limitada. Es frecuente la ulceración de la mucosa bucal y su visualización en la cavidad bucal como tumor brotante o surgente, de aspecto y

de color carnosos. La piel es comprometida más tardíamente. Suele estar caliente, tensa, hipersensible y con la circulación venosa superficial muy visible.

En la mandíbula, son capaces de producir fractura patológica. Las metástasis en los ganglios del cuello son la excepción, así como también las de los órganos distantes. Esto marca una diferencia con los sarcomas de los huesos largos que con frecuencia producen metástasis por vía sanguínea principalmente en el pulmón; hecho que conlleva el simultáneo deterioro del estado general.

La química hemática revela una fosfatasa alcalina normal o algo aumentada en la variedad osteolítica que se torna francamente alta en la variedad osteoblástica. Es un signo no específico de la actividad osteogénica del tumor. Tiene valor pronóstico, ya que baja luego de tratamientos exitosos o persiste o reaparece en caso de recidiva o metástasis.

Los osteosarcomas yuxtacorticales en el subtipo paraóseo aparece en una amplia gama de edades, pero en su mayor frecuencia se encuentra a los 39 años. Cuando afecta los huesos largos, predomina en mujeres en porción de 3:2, pero en los maxilares predomina en hombres. Afecta con mayor frecuencia la

metáfisis distal del fémur y se manifiesta con una tumoración de crecimiento lento o masa palpable, se relaciona con sensación de dolor sordo.

En el subtipo perióstico es menos frecuente, se presenta en porción 2:1 en los hombres con respecto a las mujeres, con frecuencia a los 20 años. Afecta la metáfisis superior de la tibia y muy pocas veces se localiza en los maxilares.

3.5 CARACTERISTICAS RADIOGRAFICAS.

El osteosarcoma es primariamente una lesión formadora de hueso, esclerosante o una de tipo osteolítico con mínima formación de hueso calcificado; sin embargo, es común una combinación de estos aspectos. Como el nombre lo indica, la forma esclerosante del osteosarcoma muestra radiográficamente una excesiva producción de hueso. En algunos casos se puede observar espigas irregulares o trabeculado de hueso nuevo que se irradia hacia el exterior de la periferia de la lesión y produce la llamada apariencia "de rayo de sol" del osteosarcoma, la cual es característica. En los maxilares la esclerosis aparece confinada por las placas corticales en una etapa temprana de la enfermedad. Por lo común hay áreas de radiolucencia diseminadas debidas a focos de destrucción óseo. Conforma progresa el tumor, las placas corticales son afectadas por éste, se expanden y perforan.

La forma osteolítica del osteosarcoma presenta menos aspectos característicos en la radiografía y esto proporciona una considerable dificultad para el diagnóstico. Escencialmente la lesión de tipo destructivo, produce una radiolucencia irregular y demuestra tanto expansión de las placas corticales como su destrucción. A veces la buena limitación sugiere un quiste, otras la

imagen se asemeja al hueso apolillado, nebuloso, en estallido de granada, en sacabocados, en panal de abejas.

Una manifestación temprana muy importante del osteosarcoma de los maxilares es el hallazgo de un espacio del ligamento periodontal simétricamente ampliado que abarca uno o más dientes en la radiografía periapical dental. Esto aparece antes que cualquier otra manifestación radiográfica prominente acerca de la presencia de la neoplasia, y esto es de gran importancia diagnóstica ya que no se observa en ninguna otra enfermedad excepto en la escleroderma o en laacroesclerosis.

En la radiografía, el osteosarcoma paraóseo la lesión es radiopaca y se encuentra adherida a la superficie externa del hueso por una base amplia y sésil más densa que la periferia y que no se continúa con la cavidad de la médula ósea. Entre el tumor y la cortical ósea normal puede identificarse un espacio transparente y radiolúcido que corresponde al perióstio.

En el osteosarcoma perióstico, las manifestaciones radiográficas muestran que la corteza del hueso que se afecta se encuentra intacta, a veces más gruesa y no afecta la cavidad medular. La lesión es radiolúcida, lo que refleja su componente cartilaginoso, la periferia está mal definida, en ocasiones se

observan espículas óseas perpendiculares calcificada, de tamaño variable que radían desde la corteza.

También son importantes los tomogramas completos de pulmón o la tomografía computada para excluir las metástasis ocultas.

3.6 CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS.

El osteosarcoma se caracteriza por la proliferación de osteoblastos atípicos y de sus precursores menos diferenciados. Estos osteoblastos neoplásicos, obviamente atípicos, presentan una gran variación en su tamaño y forma, y muestran grandes núcleos teñidos profundamente y están dispuestos en una modalidad desordenada alrededor de un trabeculado de hueso. Además de una gran distribución de osteoide tumoral nuevo y de formación de hueso, en su mayor parte en un patrón irregular y en hojas sólidas en vez de en trabéculas. Esto constituye el tipo osteoblástico del osteosarcoma el cual comprende casi 60% de las lesiones de los maxilares del grupo Garrington. También se encuentran grados variables de proliferación de fibroblastos anaplásicos y, en ausencia de cantidades importantes de osteoide tumoral o de hueso, cuando estas células predominan se designa la lesión como de tipo fibroblástico de osteosarcoma. Este tipo comprende aproximadamente 34% de los grupos mencionados de tumores de los maxilares. Algunos muestran áreas ocasionales de tejido y de cartílago mixomatoso neoplásico. La mayoría de las autoridades creen que, a pesar de que una lesión esté compuesta principalmente de cartílago maligno, se debe diagnosticar como osteosarcoma si se pueden identificar osteoblastos malignos de importancia y osteoide o hueso tumoral, ya que en el curso de la

lesión probablemente será la de un osteosarcoma en vez de un condrosarcoma. Sin embargo, cuando sólo está presente el condroide limitado se le denomina de tipo condroblástico y esta forma es la que cuenta por menos de 10% de los osteosarcomas y de los maxilares.

Con frecuencia un aspecto común en el osteosarcoma es la presencia de conductos vasculares, y cuando estos son excepcionalmente prominentes, algunas veces se aplica el término "telangiectásico". Por último este tumor puede contener pequeñas cantidades de células gigantes multinucleadas; además se debe tener cuidado para que su presencia no confunda el diagnóstico.

Histologicamente el osteosarcoma paraóseo son neoplasias bien diferenciadas que se caracterizan por un estroma de células fusiformes con atipia mínima. Se observan pocas figuras mitóticas que separan trabeculas irregulares de tejido óseo las cuales presentan focos osteoides y cartilago. La periferia esta menos osificada que la base y puede tener una cubierta cartilaginosa o ser irregular por su extensión lineal hacia los tejidos blandos. La afección medular no es frecuente la principio, pero cerca del 20% de las neoplasias, en particular las recurrentes, presentan invasión del hueso subyacente lo que no parece afectar el pronostico.

La apariencia histologicamente benigna puede producir confusión con osteoma, osteocondroma, osificación heterotópica y miosis osificante.

Histologicamente el osteosarcoma periosteal se compone de cartilago maligno mal diferenciado que a menudo manifiesta osificación central. El cartilago maligno y el osteoide parecen radiar desde la corteza intacta, el osteoide es fino, simula encaje y se encuentra en islas de condroide entre células fusiformes malignas. Estas características histológicas pueden ser idénticas a las de los osteosarcomas intramedulares, por lo que se requiere correlacionarlas con los hallazgos radiográficos para establecer el diagnóstico. Las características citológicas malignas lo diferencian de los osteosarcomas paraosteos. En el osteosarcoma periosteal, hay infiltración tumoral típica mínima en el hueso cortical sin afección medular. Esta característica ayuda a diferenciar esta lesión del osteosarcoma intramedular condroblastico, que tiene permeabilidad a la corteza y forma una masa de tejido blando.

3.7 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Al parecer el ensanchamiento uniforme del espacio del ligamento periodontal de los dientes que se afectan es característico del osteosarcoma; sin embargo, este defecto radiográfico local puede observarse también en otras neoplasias malignas que rodean los dientes y en el escleroderma, aunque en este último caso se encuentre ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal de todos los dientes. Las radiopacidades moteadas son frecuentes en otras neoplasias malignas, en la osteomielitis crónica y en algunos tumores benignos. La apariencia radiográfica esclerótica se encuentra también en neoplasias metastásicas y en el tumor de Pindborg, que suele relacionarse con dientes retenidos.

El diagnóstico histológico se basa en la producción de osteoide maligno, sin embargo en muchos de los osteosarcomas mandibulares predomina el componente condroblástico por lo que puede establecerse un diagnóstico erróneo de condrosarcoma. Los osteosarcomas con componente predominante de fibroblastos puede confundirse con fibrosarcoma o histocitoma fibroso maligno de hueso y, por último, si no se reconocen las características patológicas malignas del osteosarcoma telangiectásico pueden

diagnosticarse, de modo erróneo, quiste óseo aneurismático o tumor de células gigantes.

Se requiere una biopsia para obtener un diagnóstico definitivo.

3.8 TRATAMIENTO Y PRONOSTICO.

Existen tratamientos para todos los pacientes con osteosarcomas. Se usan tres clases de tratamientos:

Cirugía (extracción del cáncer en una operación).

Quimioterapia (administración de medicamentos para matar células cancerosas).

Radioterapia (administración de rayos X de dosis altas para matar células cancerosas).

El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica radical de maxilar o mandíbula. En los casos de recurrencia, invasión de los tejidos blandos o enfermedad metastásica se emplea radioterapia y quimioterapia. Los enfermos con neoplasias maxilares que reciben tratamiento quirúrgico radical inicial tienen una tasa de sobrevida superior a 80%. Por el contrario si el tratamiento quirúrgico es sólo local la sobrevida es de 27%.

En pacientes con osteosarcoma que no se ha diseminado más allá del hueso, los investigadores están estudiando si se puede realizar cirugía sin amputación del hueso sin que el cáncer regrese. Algunas veces el cáncer puede ser extraído sin

amputación y se pueden usar dispositivos artificiales o huesos de otras partes del hueso para reemplazar el hueso que se removió.

La radioterapia usa rayos X u otros rayos de alta energía para matar las células cancerosas y reducir los tumores. La radiación para osteosarcoma generalmente proviene de una máquina externa al cuerpo (terapia de radiación externa).

La quimioterapia emplea medicamentos para matar las células cancerosas. La quimioterapia puede tomarse en forma oral, o puede administrarse en el cuerpo por medio de una aguja en una vena o músculo. La quimioterapia se dice que es un tratamiento sistémico porque el medicamento se introduce al torrente sanguíneo, viaja a través del cuerpo y puede matar células cancerosas en todo el cuerpo. La quimioterapia con más de un medicamento se llama quimioterapia de combinación.

Algunas veces la quimioterapia se inyecta directamente en el área donde se haya el cáncer (quimioterapia regional). En el caso de osteosarcoma la cirugía se emplea con frecuencia para extraer el tumor local y la quimioterapia se administra entonces para matar cualquier célula cancerosa que haya quedado en el cuerpo. La quimioterapia que se administra después que se ha extraído el cáncer en la cirugía se llama quimioterapia

coadyuvante. La quimioterapia se puede administrar antes de la cirugía para reducir el cáncer y así pueda ser extraído durante la cirugía; esto se llama quimioterapia neoadyuvante.

La quimioterapia utilizada incluye la combinación de los siguientes agentes: Altas dosis de metotrexato, vincristina, dexorrubicina, bleomicina, dectinomicina, ifosfamida y etoposida.

TRATAMIENTO POR ETAPAS.

El tratamiento para el osteosarcoma depende de la etapa de la enfermedad, donde se encuentra el cáncer, la edad del paciente y su estado de salud en general.

OSTEOSARCOMA LOCALIZADO :

El tratamiento puede ser uno de los siguientes:

1. Cirugía para extraer el cáncer seguido por quimioterapia coadyuvante.

2. Quimioterapia seguida de cirugía seguida de quimioterapia coadyuvante.

OSTEOSARCOMA METASTASICO :

El tratamiento puede ser uno de los siguientes:

1. Cirugía para extraer el cáncer seguido por quimioterapia coadyuvante.

2. Quimioterapia seguida de cirugía para remover el cáncer seguida de quimioterapia coadyuvante.

Algunas veces se necesita más de una operación para remover todo el cáncer.

OSTEOSARCOMA RECURRENTE :

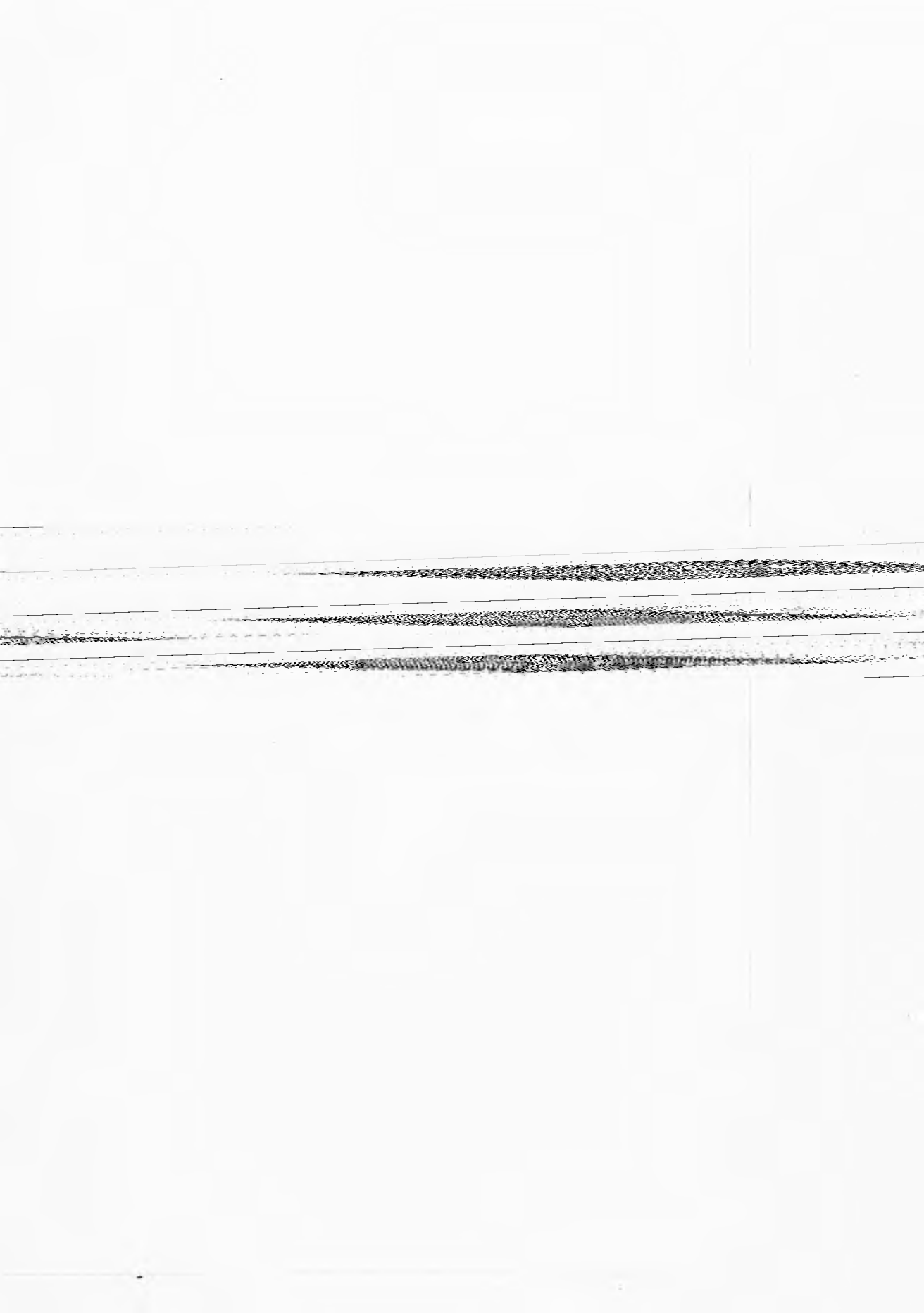
El tratamiento depende de donde recurrió el cáncer, que clase de tratamiento se administró anteriormente y algunos otros factores. Una prueba clínica puede ser una opción de tratamiento razonable.

Si el cáncer ha regresado solamente a los pulmones, el tratamiento puede ser cirugía para extraer el cáncer de los pulmones con o sin quimioterapia.

Si el cáncer ha regresado a otras partes además de los pulmones, el tratamiento puede ser quimioterapia de combinación.

Los osteosarcomas de los maxilares recurren con una frecuencia de 40 a 70% y la tasa de metástasis es de 25 a 50%. Las metástasis más comunes son las pulmonares y cerebrales y son raras en los ganglios linfáticos regionales. Una vez que la

enfermedad produce metástasis, el promedio de sobrevida es de 6 meses; cerca de 80% de los pacientes mueren por la enfermedad, en los dos primeros años. Las recurrencias locales y los depósitos metastásicos aislados se tratan con extirpación quirúrgica y quimioterapia.



4.1 PRESENTACION.

Paciente del sexo femenino de raza blanca y de 15 años de edad; es traído a consulta por presentar lesión en la mandíbula del lado izquierdo, a nivel de la encía por vestibular. La lesión se extiende desde la línea media hasta distal del segundo molar y desde el fondo del vestíbulo hasta el plano oclusal.

4.2 CARACTERISTICAS CLINICAS.

La lesión es de consistencia dura y superficie ondulada, haciendo relieve hacia el vestíbulo y se encuentra recubierta de mucosa intacta del mismo color de la mucosa normal. Igualmente es de destacar su base amplia y el hecho de ser ligeramente dolorosa a la presión. Su aparición data aproximadamente de un año y su crecimiento fue rápido los primeros cuatro meses y estacionario o relativamente lento el resto del tiempo.

4.3 DIAGNOSTICO CLINICO DIFERENCIAL.

- a) Exostosis
- b) Fibroma odontogénico periférico.
- c) Displasia fibrosa
- d) Osteoma
- e) Osteosarcoma

4.4 CARACTERISTICAS RADIOGRAFICAS.

Se toman radiografías panorámica, oclusal y periapicales. En la primera se nota discreta pérdida de la cortical entre el cuatro y el cinco y muy pequeña zona de rarefacción a nivel de la cresta interdentaria; esto lo podemos evidenciar mejor en la radiografía periapical. En la radiografía oclusal observamos si esta radiopacidad hacia vestibular y hacia lingual en la zona señalada.

Se refiere al paciente cirugía, sugiriendo que se le tome una biopsia incisional en le área ya descrita para llegar a un diagnostico definitivo. Sin embargo, en el acto quirúrgico el cirujano decide eliminar la lesión en su totalidad, señalando en la microhistoria la no adherencia del tejido blando al tejido óseo y la impresión de presentarse en lagunas áreas como lesión pediculada, desprendiéndose esta con suma facilidad. Igualmente

se destaca el hecho de que la superficie de tejido óseo se observa bien lisa, aparentemente no afectada por la lesión en cuestión.

Recibida la muestra y fijada en formol al 10 por ciento, se procesa utilizando las técnicas habituales.

4.5 ESTUDIO HISTOPATOLOGICO.

Descripción macroscópica. La muestra consiste en tres fragmento de tejido duro de forma irregular y color amarillento. El diagnostico es diferido. La muestra se descalcifica con ácido fórmico y citrato de sodio a partes iguales. Se incluyen todos los fragmentos. Se hacen cortes de cinco micras de espesor y se colorean con hematoxilina y eosina.

Descripción microscópica. El examen histologico nos revela una muestra compuesta por epitelio escamoso estratificado, tejido conjuntivo subyacente y tejido óseo neoplásico. El epitelio se encuentra recubierto de una delgada capa de paraqueratina, por debajo de la cual la de células espinosas es de espesor variable, y siendo en algunas áreas solo de tres a cinco estratos de espesor, pero con una maduración normal. La capa de células basales permanece intacta, notándose los mamelones epiteliales poco acentuados. El tejido conjuntivo

subyacente esta formado por fibras colagenas entremezcladas con fibroblastos y fibrocitos. Dentro de este tejido conjuntivo se ven espacios vasculares recubiertos de células endoteliales plétóricos de eritrocitos y algunos glóbulos rojos extravasados.

Asimismo, y formando la parte mas importante de la lesión se encuentra un tejido óseo neoplásico abundante formado por trabeculas que se interconectan, circunscribiendo zonas redondeadas de aspecto eosinofilo que representan tejido conectivo. Dentro del tejido óseo mencionado llama la atención tanto el número como la forma de las lagunas las cuales le confieren el aspecto de " hueso en panal" y en el interior de las citada lagunas se observan osteocitos (algunos moderadamente atípicos). Hacia la periferia de la muestra se ven áreas mas celulares que recuerdan osteoblastos atípicos separados del epitelio de superficie por tejido conjuntivo. Es de hacer notar áreas discretas semejantes a cartilago y hacia el margen mas profundo se nota tejido conjunto de aspecto normal.

4.6 DIAGNOSTICO.

Sitio: Mandíbula, zona comprendida entre 1 y 7.

Diagnostico: Osteosarcoma Yuxtacortical (parosteal)

Para llegar al diagnostico anterior fue necesario conocer el aspecto clínico y radiográfico de la lesión.

4.7 EVOLUCION.

Aproximadamente 30 días después de realizada esta intervención el paciente regresa con recurrencia en la misma zona. Se toma de nuevo biopsia incisional y se confirma el diagnostico antes mencionado. Destacando que el aspecto desde el punto de vista histopatologico ha cambiado , notándose mas celular y con un grado mayor de anaplasia, semejando el aspecto de un osteosarcoma convencional pobremente diferenciado.

4.8 TRATAMIENTO.

Se refiere el paciente para tratamiento oncológico, sugiriendo que este sea radical debido a la naturaleza misma de la lesión. El paciente recibe varias intervenciones quirúrgicas conservadoras, las cuales van seguida de recurrencias; estas últimas cada vez más extensas. Posteriormente es sometida a

tratamiento radiante, el cual al principio parece dar resultados favorables, pero posteriormente la lesión se hace prácticamente incontrolable a pesar de los tratamientos realizados. Seis meses después el paciente revela evidencias de metástasis pulmonar y fallece, demostrándose histopatológicamente la naturaleza exacta de la lesión.

4.9 DISCUSION.

El caso presentado fue tratado mediante una cirugía conservadora realizada en varias oportunidades en forma consistente después de varias recurrencias y completando con tratamiento radiante. Este tratamiento aparentemente resulta inadecuado para este tipo de lesión por la evolución y por los resultados poco satisfactorios obtenidos.

La observación clínica intrabucal de este paciente nos impresiona en un primer momento como una exostosis; sin embargo, a pesar de ser bastante duro, no tiene la consistencia exacta de esta última; además, es muy rara la presencia de un exostosis única y su ubicación por vestibular, alcanzando el nivel oclusal de las superficies dentarias. Resulta igualmente interesante como dato clínico, la aparición de dolor al hacer

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

presión sobre la superficie afectada, lo cual no es propio de una exostosis.

Otro aspecto que vale la pena señalar es la irregularidad de contorno en la periferia de la lesión presentando un aspecto ondulado, lo cual sugiere necesariamente un patrón de crecimiento variable.

También se consideran otros posibles diagnósticos diferenciales desde el punto de vista clínico, tales como fibroma odontogénico periférico, osteoma, osteocondroma, miositis osificante.

Desde el punto de vista radiográfico se ven zonas radioopacas que se alternan con zonas radiolúcidas hacia vestibular y hacia lingual, esto nos inclina a pensar en un fibroma odontogénico periférico o en un tumor de Pindborg extróseo, es decir, que no hay un diagnóstico exacto desde el punto de vista clínico ni tampoco desde el punto de vista radiográfico.

Histopatológicamente debemos destacar la presencia de hueso con lagunas grandes y numerosas y de osteocitos pequeños que le dan un aspecto de "hueso de panal"; así mismo la celularidad hacia la periferia de la muestra y la separación de

esta zona de epitelio superficial y atrófico, por una banda de tejido conectivo. Igualmente vale la pena recalcar la presencia de zonas de aspecto condroide, lo cual consideramos de mucha importancia para llegar al diagnóstico definitivo, consideramos de mucha importancia para llegar al diagnóstico definitivo, por lo raro de esa presencia en le maxilar inferior, la que nos debe llevar a considerar el diagnóstico de osteosarcoma en general.

Estudiada y analizada la muestra se hace el diagnóstico de osteosarcoma yuxtacortical (parosteal).

Estas consideraciones nos permiten inferir que el osteosarcoma yuxtacortical (parosteal) debe ser estudiado detenidamente, tomando muy en cuenta su aspecto clínico radiográfico y su histopatología, los cuales son de apariencia benévola y no nos debe llevar a equivocación, ya que la lesión desde comienzos representa una entidad maligna.

CONCLUSION

El osteosarcoma es una lesión maligna que se encuentra con mayor frecuencia en las metáfisis de los huesos largos, aunque se han incrementado la aparición de estos en los maxilares.

El diagnóstico del osteosarcoma es difícil, debemos tomar en cuenta la correlación clínica, radiográfica y sobretodo los estudios histológicos que son los que nos confirman el diagnóstico clínico.

Una vez que ya tenemos el diagnostico debemos de elegir el tratamiento adecuado.

El osteosarcoma se puede tratar mejor cuando se detecta y diagnostica pronto. Si un paciente tiene síntomas como dolor o hinchamiento de un hueso o de una región ósea, se le ordena de inmediato rayos X y exámenes de sangre. Si se sospecha que es osteosarcoma, es recomendable tomar una biopsia de la lesión para que el tejido sea observado bajo el microscopio para ver si existen algunas células cancerosas.

La probabilidad de recuperación y la elección del tratamiento depende del tamaño, localización, tipo y etapa del cáncer (que tanto se ha diseminado el cáncer), por cuanto tiempo ha tenido síntomas el paciente, que tanto cáncer se ha eliminado por quimioterapia y la edad del paciente, los resultados de los exámenes de sangre y, la condición general de su salud.

Variedad de tratamientos han sido propuestos sin embargo, considero que el tratamiento de elección más indicado para esta lesión debe ser un tratamiento quirúrgico radical y radioterapia que tienen éxito cuando la lesión es localizada. Si la células malignas se diseminaron se requiere un tratamiento que pueda alcanzarlas y destruirlas donde estén, esta es, la ventaja de la quimioterapia. Sin embargo, todos los agentes químicos anticancerosos dañan también la células normales y esto ocasiona limitaciones con este tipo de tratamiento.

Es de esperar que pueda en un futuro aplicarse principios inmunológicos al tratamiento de la enfermedades malignas.

BIBLIOGRAFIA

- BORGHELLI, Ricardo Francisco. Temas de patología bucal clínica. Tomo I, Editorial Mundi. Buenos Aires 1979. 1ª edición.
- DAHLIN, C. David. Tumores óseos. Ediciones Toray, 2ª edición Barcelona 1980. p. 214-258.
- EVERSOLE, R. Lewis. Statical Observation of osteosarcoma of the maxillofacial region in Japan. Volumen 72 No. 4 Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 1971. p. 444-447.
- EVERSOLE, R. Lewis. Patología bucal diagnóstico y tratamiento. Editorial Médica Panamericana p. 333, 3ª edición 1992.
- GRINSPAN, David. Enfermedades de la boca (semiología, patología clínica y terapéutica). Tumores II parte. Editorial Mundi. p.4094-4097 Buenos Aires 1983. 1ª edición.
- HOWARD, E. Lassner. Oncología Médica. Editorial El Manual Moderno México D.F. 1980. p. 131-140.
- JARAMILLO, Antillán Juan. El cáncer fundamentos de oncología. Editorial de la Universidad de Costa Rica 1ª edición 1991. p.17-74.
- KRUGER, G. O. Cirugía Bucal. Editorial Interamericana, México 1994. 4ª edición. p. 505-526.

- PORTILLA, Robertson Javier. Texto de Patología Oral. Editorial El Ateneo. México, D.F. 1ª edición. p. 198.
- REGEZI, Joseph A. Patología bucal. Editorial Interamericana. México, D.F. 1995. 2ª edición. p. 452-470.
- RIES, Centeno G.A. Cirugía bucal. Editorial El Ateneo. Buenos Aires 1979. 8ª edición. p. 548-562.
- SHAFFER, W.G. Patología bucal. Editorial Interamericana. México, D.F. 1990. 4ª edición. p. 846.
- SIMSON, G. Paul. Primary osteosarcoma of the parotid gland. Volumen 68, No. 1. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. 1989. p. 80-86.
- TINOCO, J. Pedro. Osteosarcoma yuxtacortical (parosteal). Año 23 No.1 Acta Odontológica Venezolana, 1987. p.9-33.
- WAITE, Daniel E. Cirugía bucal práctica. Editorial Continental. México, 1978. p. 343-369.
- WYNGAARDEN, B. James. Tratado de Medicina Interna de Cecil. Vol. I Editorial Interamericana. México 1991. 18ª edición. p. 1222- 1226 y 1627-1671.