

Osteosarcoma osteoblástico en un paciente con enfermedad de Paget del hueso. Comunicación de un caso y revisión bibliográfica

Everardo Álvarez Hernández,* Claudia Berenice Hernández Cuevas**

RESUMEN

La enfermedad de Paget del hueso es un padecimiento metabólico que se distingue por incremento en la resorción y formación óseas (implicada la vascularidad). Produce dolor, estructura anormal y deformación del hueso. Afecta con mayor frecuencia a los hombres mayores de 45 años de edad. El origen es desconocido. No tiene manifestación típica. La transformación neoplásica es muy rara (alrededor del 1% de los casos). La enfermedad tiene distribución geográfica y étnica muy variable. Las personas con ascendencia caucásica son más susceptibles y es rara en los mestizos. En México se desconoce su prevalencia. Se estudia el caso de un hombre de 65 años de edad, originario de Oaxaca; sin ascendentes de origen caucásico. Padecimiento de 12 años de evolución con dolor en los huesos largos, poliartralgias, cifoescoliosis y deformidad de ambos antebrazos, las tibias y el cráneo. Aumento de la fosfatasa alcalina. Los estudios de imagen reportaron cráneo con lesiones en "motas de algodón", deformidad en arco de las tibias, los radios y bilateral de los cubitos; columna lumbar con escoliosis, hiperlordosis y xifosis dorsal con engrosamiento cortical, lesiones líticas y escleróticas en parches. En el gammagrama óseo se observaron zonas de hipercaptación en el cráneo y las extremidades. Radiculopatía sensorial en L4, L5 y S1 bilateral. Evolucionó a osteosarcoma osteoblástico en la lesión pagética del codo derecho. La enfermedad de Paget del hueso se reporta con poca frecuencia en las personas de ascendencia mestiza. Se realizó la revisión bibliográfica para conocer las características clínicas y epidemiológicas de los casos reportados en México y América Latina.

Palabras clave: enfermedad de Paget del hueso, osteitis deformante, osteosarcoma osteoblástico.

ABSTRACT

The Paget's disease of the bone is a metabolic bone disease characterized by the simultaneous presence of an increment in the resorption and bony formation as well as in the vascularization that cause an abnormal structure of the bone producing pain and deformity. It affects men predominantly older than 45 years. The etiology is unknown. There is not a typical clinical presentation. Osteosarcoma is a rare complication (around 1% of the cases). The illness has a very variable geographical and ethnic distribution. Seemingly it affects with more frequency to people of Caucasian origin and it is rare among mestizos. In Mexico the prevalence is unknown. It is reported the case of a 65 year-old man, native from Oaxaca; without ascendancies of Caucasian origin. Time of evolution of 12 years with pain in long bones, polyarthralgias, cifoescoliosis and deformity of both forearms and of the skull. With increase of the serum alkaline phosphatase. In the plain X-ray the skull with lesions in cotton specks, bow deformity in bilateral tibia, radius and cubitus. Lumbar column with escoliosis, hyperlordosis, and dorsal xifosis, with presence of cortical thickening and sclerotic changes, and osteolytic areas. Radionucleotide bone scan with intense uptake in skull and extremities. Sensorial radiculopathy in bilateral L4, L5 and S1. Several months after he developed a osteogenic osteosarcoma in a pagetic lesion of right elbow. The Paget's disease of the bone is rare among mestizos. We made a revision of the literature to know the clinical and epidemiologic characteristics of the cases reported in Mexico and Latin America.

Key words: Paget's disease of bone, *osteitis deformans*, osteoblastyc osteosarcoma.

La enfermedad de Paget del hueso (*osteitis deformans*) es un padecimiento metabólico que supera en prevalencia a la osteoporosis.¹ Sir James Paget (1877)² la describió como

enfermedad de progresión lenta. Se puede manifestar de forma monostótica (17%) o poliostótica (83%), con mayor frecuencia en el esqueleto axial. Se distingue por incremento en la resorción y formación óseas (implicada la vascularidad) y ocasiona estructura anormal del hueso (en su componente trabecular y laminar) y produce dolor y deformidad.^{3,4} Las complicaciones más frecuentes son fracturas, neuropatías por compresión, sordera y afección cardiovascular. La transformación neoplásica es muy rara (alrededor del 1% de los casos). Esta enfermedad afecta a uno y otro sexo; por lo general, predomina en los hombres mayores de 45 años de edad. El origen es desconocido; sin

* Reumatólogo, servicio de reumatología.

** Residente de Medicina Interna.
Hospital General de México.

Correspondencia: Dr. Everardo Álvarez Hernández. Servicio de Reumatología, Hospital General de México. Dr. Balmis 148, colonia Doctores, CP 06726, México, DF. Teléfono 55-88-01 00. E-mail: everalvh@terra.com.mx

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

embargo, puede ser secundario a infecciones virales que afectan los osteoclastos en los huéspedes genéticamente susceptibles (figura 1). No tiene manifestación

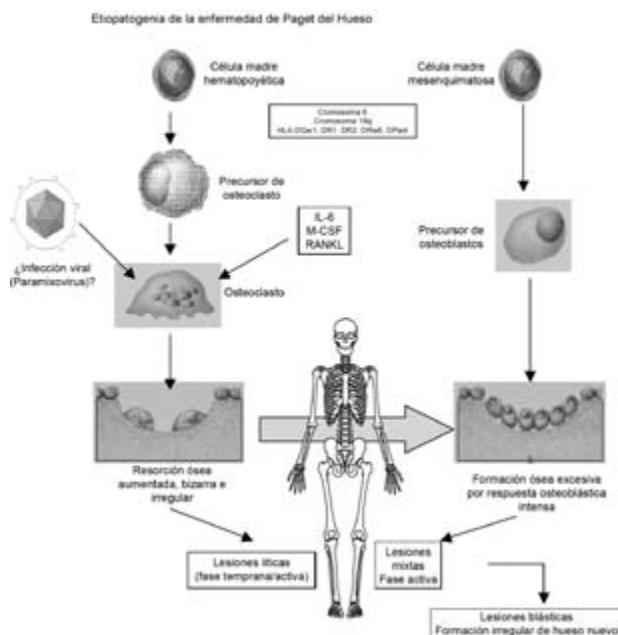


Figura 1. Etiopatogenia de la enfermedad de Paget del hueso.

típica. Los cambios radiológicos varían de acuerdo con el estadio de la enfermedad (cuadro 1). En las pruebas bioquímicas, la actividad osteoblástica sugiere incremento de la fosfatasa alcalina y la actividad osteoclastica el aumento de hidroxiprolina, N telopeptido e hidroxipiridinolina. El tratamiento con antirresortivos (bifosfonatos o calcitonina) proporciona resultados satisfactorios y buena tolerancia. La enfermedad tiene distribución geográfica y étnica muy variable. Afecta con mayor frecuencia a personas de ascendencia caucásica y es rara entre asiáticos, africanos, amerindios y mestizos.³⁻⁹ En México se desconoce su prevalencia. La serie de casos con mayor trascendencia fue del Hospital Español de México que reportó 22 pacientes en 22 años; 90% de éstos era de origen español y sólo dos pacientes fueron mestizos.¹⁰⁻¹¹

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente mexicano sin ascendentes de origen caucásico o europeo (al menos dos generaciones previas) con enfermedad de Paget del

Cuadro 1. Etapas radiológicas de la enfermedad de Paget del hueso

Etapa	Huesos afectados	Apariencia
Temprana I. Osteolítica	Cráneo Huesos largos	Osteoporosis circunscrita, osteoporosis subcondral con lesiones osteolíticas en forma de V.
II. Mixta	Cráneo Pelvis Huesos largos	Osteoporosis circunscrita, esclerosis focal, radiolucidez y radioopacidad en parches, radiolucidez en diáfisis y radioopacidad en epífisis y metáfisis.
III. Tardía Osteoesclerótica	Cráneo Columna Pelvis Huesos largos	Apariencia en motas de algodón, engrosamiento de la bóveda craneana. Cuerpos vertebrales en marco de cuadro o en marfil. Engrosamiento, radioopacidad local o difusa. Engrosamiento trabecular, predilección epifisiaria, ensanchamiento y deformidad.

Adaptado de: Cañas CA, Arango LG, Sánchez A, Iglesias A. Enfermedad de Paget Ósea en Colombia. Rev Mex Reumat 2001; 16: 257-63.

hueso. Se realizó la revisión bibliográfica para conocer las características clínicas y epidemiológicas de los casos reportados en México y América Latina.

Reporte del caso

Paciente masculino de 65 años de edad (originario y residente de Oaxaca) sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual. La enfermedad inició 12 años antes con dolor en las rodillas y en la parte anterior bilateral de la tibia que ocasionó limitación funcional. Posteriormente, tuvo deformidad de los antebrazos (aumento de volumen), artralgias en los codos y las rodillas, dolor incapacitante y subsiguiente limitación funcional. Recibió tratamiento no especificado, sin mejoría. En el año 2002 acudió a nuestro servicio y se distinguieron los siguientes hallazgos en la exploración física: aumento de volumen del cráneo, deformidad de los huesos largos (en arco), genu valgum y xifoescoliosis (figura 2) e incapacidad funcional grado III-IV. En el estudio radiográfico se reportó cráneo con lesiones en "motitas de algodón" y reacción perióstica (figura 3). Columna lumbar con escoliosis, hiperlordosis y xifosis dorsal, esclerosis y osteofitos. En las manos se observó esclerosis subcondral y en las rodillas disminución importante del espacio articular.

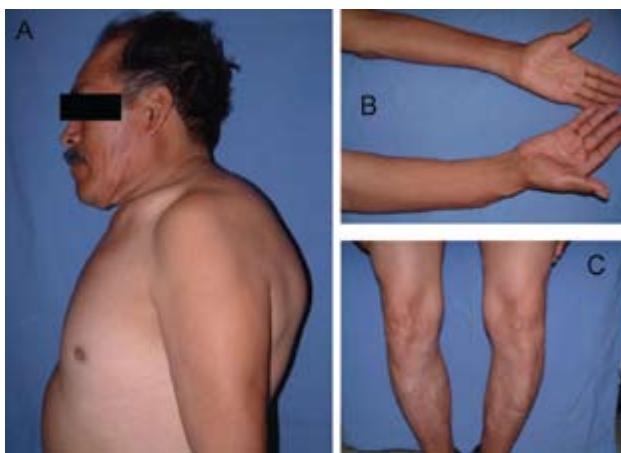


Figura 2. A) Cifoescoliosis. B y C) Deformidad en arco de los antebrazos y las piernas.

El gammagrama óseo reportó distribución heterogénea de los bifosfonatos, incremento de captación en el cráneo y las extremidades (figura 3). Las pruebas

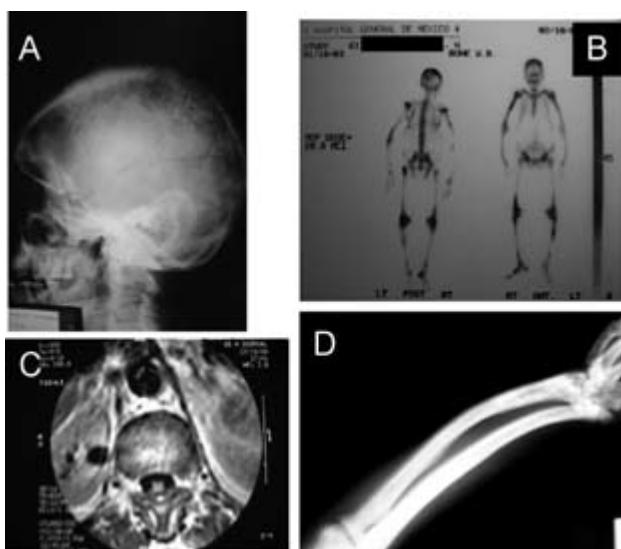


Figura 3. A) Radiografía lateral del cráneo con engrosamiento de la bóveda e imágenes en "motas de algodón". B) Gammagrafía con aumento de la captación del radiomarcador en el cráneo, los huesos largos y la columna. C) RMN de columna lumbar con osteofitos que comprimen las raíces lumbares L1 y L2 y lesiones escleróticas en cuerpos vertebrales. D) Engrosamiento trabecular con ensanchamiento y deformidad del cúbito y radio.

de laboratorio resultaron con fosfatasa alcalina sérica mayor de 800 mg/dL. Se realizó el diagnóstico de la enfermedad de Paget del hueso y se inició el tratamiento con risedronato y analgésicos; tuvo mejoría parcial

del cuadro clínico y continuó con concentraciones elevadas de la fosfatasa alcalina, mayores de 700 mg/dL. Dos años después se observó aumento significativo de volumen, artralgias, incremento de la temperatura local en el codo derecho (figura 4) y dolor intenso en la región lumbar de tipo neuropático; irradiación en la cara posterior de muslo izquierdo, déficit motor de



Figura 4. Aumento de volumen y fractura patológica del codo derecho secundarios a osteosarcoma osteoblástico.

las extremidades inferiores, signo de Lasague bilateral, hipoestesia al tacto grueso y dolor en dermatomo L4 y L5 bilateral de predominio izquierdo. Se realizó electromiografía que reportó radiculopatía sensorial en L4, L5 y S1 bilateral de predominio izquierdo. La resonancia magnética, en la región dorso-lumbar, demostró cambios degenerativos en los cuerpos vertebrales, xifosis torácica y lordosis lumbar acentuada con osteofitos que comprimen las raíces lumbares L1 y L2 de predominio izquierdo (figura 3); esclerosis del ligamento longitudinal anterior y cambios de intensidad en los cuerpos vertebrales (compatibles con lesiones osteoblásticas en el tórax). En la radiografía del codo derecho se observó aumento en el volumen de los tejidos blandos y fractura patológica con osteólisis importante (figura 4). Se realizó la biopsia del hueso y se reportó osteosarcoma osteoblástico; por lo tanto, se inició tratamiento (en conjunto con el servicio de oncología) con calcitonina, analgésicos y quimioterapia. El seguimiento se hizo en el área de consulta externa.

DISCUSIÓN

La enfermedad ósea de Paget fue descrita por Sir James Paget en 1877 como un padecimiento de progresión lenta con deformidades óseas. Se distingue por in-

crecimiento en la remodelación, hipertrofia y estructura anormal de los huesos, dolor y deformidad. El origen es desconocido; quizás es secundaria a infecciones virales (paramixovirus) en huéspedes susceptibles. Es posible que los factores genéticos tengan función importante en esta enfermedad, pues entre 15 y 40% de los casos tienen antecedentes familiares positivos. Existen mutaciones en los cromosomas 6 y 18q, probablemente con patrón autosómico dominante, ligado a HLA-DQw1, DR2, DRw6, DPw4. También se han reportado mutaciones en tres genes: RANK (miembro de la superfamilia de receptores de TNF que regula la actividad osteoclástica), osteoprotegerina y sequestosoma 1 (proteína implicada en la vía de señalización de NfkB). Algunos estudios de agregación familiar sugieren que el riesgo de padecer esta enfermedad, en la primera generación, es siete veces mayor en comparación con la población general. Otro factor importante en la etiopatogenia es la infección por lentivirus; la cual produce cambios en la remodelación ósea. Incluye cápsides virales en el núcleo y citoplasma de los osteoclastos en los sitios pagéticos, cuyas partículas se parecen a los miembros de la familia paramixovirus. En la actualidad, se sugiere que la infección viral común (adquirida en etapas tempranas de la vida, en conjunto con la susceptibilidad genética del huésped) predispone a manifestar en la vida adulta la lesión osteoclástica (figura 1). La enfermedad es frecuente en Europa, Norte América, Australia y Nueva Zelanda. En Estados Unidos ocurre en la población anglosajona o caucásica; afecta a uno y otro sexo, es predominante en hombres mayores de 45 años (ocurre del 1 al 3% de la población) y se incrementa hasta 11% a los 90 años de edad. Desde el punto de vista histopatológico, la lesión inicial es el aumento de la resorción ósea e incremento en el número de osteoclastos pues contienen más núcleos. En respuesta a este incremento, los osteoblastos se reclutan en los sitios pagéticos y son activados para que ocurra la génesis del tejido óseo con subsiguiente formación de huesos de estructura anormal. El incremento de la actividad osteoclástica se relaciona con elevadas concentraciones de la fosfatasa alcalina. Los pacientes sin tratamiento muestran equilibrio entre resorción y absorción de este marcador (en conjunto con la hidroxiprolina urinaria). Las concentraciones séricas de calcio son normales y sólo

se elevan en dos situaciones: pacientes con actividad metabólica elevada o con hiperparatiroidismo primario. El cuadro clínico es muy variable. La afección puede ser monostótica (afecta sólo un hueso o parte de él) o poliostótica (afecta dos o más huesos). Por lo general, es asimétrica y los sitios que se afectan con mayor frecuencia son la pelvis (70%), el fémur (55%), la columna vertebral (53%), el cráneo (42%) y la tibia (32%). Las extremidades superiores, la clavícula, la escápula, los codos y los huesos faciales son menos afectados y rara vez se afectan las manos y los pies. La enfermedad tiene curso asintomático (70%) en la mayoría de los pacientes. Se diagnostica cuando la fosfatasa alcalina es elevada o los cambios radiológicos son compatibles durante el examen de rutina. Los síntomas o complicaciones están determinados por las áreas afectadas, las estructuras adyacentes y la actividad metabólica. El dolor óseo es el principal síntoma (50%). En reposo y con actividad pueden ocurrir microfracturas que causan sensación de malestar por períodos cortos (días o semanas). Son frecuentes las deformaciones del fémur, la tibia y el cráneo. En algunas ocasiones hay artritis secundaria en las articulaciones adyacentes al hueso pagético. La lumbalgia puede manifestarse por el crecimiento desorganizado de los cuerpos vertebrales y, en algunas ocasiones, produce compresión nerviosa (secundarias a fracturas o listesis) con dolor neuropático y déficit motor. La disminución de la agudeza auditiva puede ocurrir aislada o en combinación con anomalías neurosensoriales; la parálisis de nervios craneales no es frecuente. Las fracturas traumáticas o patológicas afectan los huesos largos con áreas activas y zonas líticas avanzadas; éstas ocurren en el eje femoral del área subtrocantérica. El incremento de la vascularidad y actividad de remodelación del hueso pagético puede ocasionar pérdidas sanguíneas importantes concomitantes con fracturas o traumatismos. La degeneración neoplásica es un evento relativamente raro (menos del 1%). Cuando se manifiesta, agrava el pronóstico y produce dolor en los sitios pagéticos. Los sitios de cambio sarcomatoso más frecuentes son la pelvis, el fémur y el húmero. La mayor parte se divide en sarcoma osteogénico.

Desde el punto de vista radiológico, los huesos afectados tienen expansión ósea, engrosamiento de la capa

cortical, imágenes trabeculares importantes y lesiones líticas con cambios escleróticos. En fases tempranas predomina la resorción osteoclástica y se aprecian lesiones líticas avanzadas con patrón "algodonoso" u osteoporosis circunscrita que se aprecia mejor en el cráneo. Con la formación acelerada de huesos anormales se observa patrón en mosaico del tejido óseo con lesiones líticas y blásticas. El examen gammagráfico de los huesos es más confiable para identificar lesiones pagéticas, y se debe tomar al tiempo de sospecha diagnóstica. El tratamiento incluye calcitonina o bifosfonatos (etidronato, pamidronato, alendronato o risedronato). La finalidad del tratamiento es inhibir la resorción ósea, disminuir la actividad osteoclástica y, de forma secundaria, la función osteoblástica de reparación. Estos medicamentos han demostrado disminución de la enfermedad por períodos prolongados en la mayoría de los pacientes. La fosfatasa alcalina ósea, la fosfatasa alcalina total y el N-propéptido de colágeno tipo I son marcadores de formación del hueso y el N-telopéptido de colágeno tipo I de resorción. Éstos se utilizan en la vigilancia de la enfermedad. Las guías de tratamiento de la enfermedad de Paget recomiendan el uso de bifosfonatos, como primera opción, y la vigilancia del tratamiento con marcadores bioquímicos cada tres meses (durante los primeros seis meses y después a intervalos de seis meses).^{1,3-5,7,8,12-14}

Este caso mostró los datos clínicos de laboratorio e imagenología compatibles con la enfermedad de Paget poliostótica con implicación del cráneo. En México se han reportado sólo dos series de casos.^{10,11} La incidencia y prevalencia de la enfermedad no está reportada porque la manifestación es muy rara.

Cuando se analizó la información del Núcleo de Acopio y Análisis de Información en Salud; claves: CIE-10 M880 (enfermedad de Paget del cráneo),

Cuadro 2. Series de casos de la enfermedad de Paget del hueso en América Latina

País	Casos (N)	Periodo (años)	Relación F:M	Edad	Casos autoctónos	Antecedentes familiares	Mono/poli
Chile ¹⁵	15	10	1:2	68.7	8 (50%)	0	8/7
Argentina ⁶	590	5-12	1:1.2	68	≈ 10%	NR	NR
Venezuela ¹⁶	6	NR	1:5	64.5	NR	NR	NR
Colombia ¹⁷⁻¹⁸	12	35	3:1	64.6	5 (42%)	NR	6/6
Brasil ¹⁹	42	NR	2.2:1	>50	4 (10%)	NR	NR
México ¹⁰⁻¹¹	22	22	1.4:1	66	2 (10%)	NR	NR

NR: No reportado. F:M = relación femenino:masculino. Mono/poli: enfermedad monostótica o poliostótica.

M888 (enfermedad de Paget de otros huesos) y M889 (enfermedad de Paget de huesos no especificados) se encontró que desde el año 1998 hasta el 2002 hubo 23 casos de la enfermedad de Paget como causa de egreso hospitalario. La distribución geográfica incluyó cuatro pacientes de Veracruz y cuatro de Hidalgo. En Baja California Sur, Sonora y Tamaulipas se reportaron dos casos por cada estado. En el Distrito Federal, Durango, Tlaxcala, Guanajuato, Quintana Roo y el Estado de México se reportó un caso en cada uno. No se reportó la procedencia en tres casos. En promedio hubo cinco casos por año. Si se toma en cuenta que el número de egresos anuales es de cerca de 1,200,000 personas, la prevalencia estimada sería de 4.2 casos por millón; sin embargo, se omiten los casos asintomáticos o con síntomas leves que no ameritan hospitalización. Al parecer es muy baja la prevalencia en México, Centro y Sudamérica. La mayor parte de los casos ocurre en pacientes con ascendencia europea, a diferencia del caso autóctono que se reporta en este estudio. El cuadro 2 resume la serie de casos en América Latina con características clínico-demográficas; se observa que sólo Chile y Colombia tienen prevalencia mayor del 40% de los casos autóctonos; en Argentina, Brasil y México no sobrepasa el 10%. Las características clínicas y radiológicas son similares a las reportadas en otros países. Son muy raras las neoplasias en los pacientes con la enfermedad de Paget del hueso cuyos casos no rebasan el 1% de prevalencia. El paciente analizado en este estudio demostró, mediante histología, un osteosarcoma que empeoró su pronóstico.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Paget del hueso en mestizos mexicanos no es frecuente, pues la mayor parte de los casos

con esta enfermedad tienen ascendencia europea. Al parecer, los factores genéticos y ambientales están implicados en la evolución de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Langston AL, Ralston SH. Management of Paget's disease of bone. *Rheumatology* 2004;43:955-9.
2. Nugent JS, O'Brien KE, Harris M, Mohan C. Paget's disease of bone in an Indian patient. Genetic and environmental factors. *J Clin Rheumatol* 2002;8:212-6.
3. Siris ES. Paget's disease of bone. In: Murray JF, editor. *Primer an metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven, 1993;pp:375-84.
4. Fraser WD. Paget's disease of bone. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:347-54.
5. Siris ES. Epidemiological aspects of Paget's disease: Family history and relationship to other medical conditions. *Semin Arthritis Rheum* 1994;23:222-5.
6. Mautalen C, Pumarino H, Blanco MC, González D, et al. Paget's disease: The South American experience. *Semin Arthritis Rheum* 1994;23:226-7.
7. Gordon MT, Mee AP, Sharpe PT. Paramyxovirus in Paget's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1994;23:232-34.
8. Papapoulos SE. Paget's disease of bone: clinical, pathogenetic and therapeutic aspects. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997;11:117-43.
9. Hosking D, Meunier PJ, Ringe JD, Reginster JY, Gennari C. Paget's disease of bone: diagnosis and management. *BMJ* 1996;312:491-4.
10. Arratia-Sordo A, Retana de IG, Ortiz-Flores A, Zamudio L. Enfermedad ósea de Paget. Estudio de 17 casos. *Gac Med Mex* 1984;120:29-34.
11. Gil OF, Arratia SA, Trueba DC, Hernández OO, Cajigas JC. La enfermedad de Paget ósea. Presentación de 22 casos y su análisis clínico, demográfico y radiológico. *Rev Mex Ortop Traum* 1996;10(6):284-6.
12. Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1997;336:558-66.
13. Donath J, Krasznai M, Fornet B, Gergely P, Poor G. Effect of bisphosphonate treatment in patients with Paget's disease of the skull. *Rheumatology* 2004;43:89-94.
14. Alvarez L, Peris P, Guáñabens N, Vidal S, et al. Long-term biochemical response after bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. Proposed interval for monitoring treatment. *Rheumatology* 2004;43:869-74.
15. González VG, Brusco GF, Arteaga UE, Rodríguez PJ, et al. Enfermedad de Paget en Chile: una serie de 15 pacientes. *Rev Med Chile* 2003;131:491-7.
16. Palazzi N, Cuadra C, Rondón E. Enfermedad de Paget ósea: propósito de una casuística venezolana. *Med Interna (Caracas)* 1993;9(4):161-9.
17. Cañas CA, Arango LG, Sánchez A, Iglesias A. Enfermedad de Paget ósea en Colombia. *Rev Mex Reumat* 2001;16:257-63.
18. Cañas CA, Arango LG, Iglesias A. Enfermedad de Paget autóctona colombiana. *Acta Med Colomb* 2000;25(3):134-9.
19. Marques-Neto JF, Brenol JC, Muhlen CA, Rocha MG, Samara AM. Doenças osseas de Paget: orientação diagnóstica. *Rev Bras Reumatol* 1983;23(3):105-8.

Toma de decisiones en la práctica médica

624 págs. 12.5 x 17.5 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2005.

ISBN 84-486-0248-X

AUTOR: DÍEZ JARILLA, J. L. Profesor Titular de Medicina, Universidad de Oviedo, Hospital Central de Asturias.

La decisión diagnóstica es uno de los elementos de la clínica que requiere de toda la capacidad y conocimiento médico; es el momento crucial y por ello, requiere de todas las herramientas y elementos para poder realizar un diagnóstico acertado. Sin embargo, durante la consulta o en el hospital es difícil tener información expedita y de calidad que oriente la decisión diagnóstica porque el tiempo de atención es poco. Es así que cubriendo esta necesidad surge Toma de decisiones en la práctica médica, un manual dirigido a los internistas, médicos de atención primaria y residentes en formación que buscan una orientación rápida, simplificada y permanentemente actualizada para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas en los problemas de salud más comunes.

Integra de forma unitaria un texto sencillo de desarrollo clínico y en etapas, que sirve como aclaración a un algoritmo final que se puede revisar rápidamente con el conocimiento cubierto. Contiene cerca de 100 temas con los problemas de salud más habituales en la clínica diaria, escritos por especialistas de cada una de las materias que aborda, así como una clave de enlace a una web en donde se facilitarán durante un año actualizaciones de los temas y bibliografía.

Un libro con grandes ventajas que le permitirá realizar la clínica de una forma rápida y actualizada acorde a los nuevos tiempos.