

APORTES DE LA ANATOMÍA PATOLÓGICA AL CONOCIMIENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS. 1986-2013

Autoría Principal: Virginia Capó de Paz¹

Otros autores: Yaxsier de Armas Rodríguez, Anamays Govín, Ledy X. López, Efraín González, Ernesto Arteaga Hernández, Alexis Fuentes Peláez, Maika Figueredo Bernal, Ma. Caridad López

Colaboradores: 123

Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). Autopista Novia del Mediodía km 6 ½. La Habana, Cuba. P.O. Box 601, Marianao 13. Fax. 537 204 6051.

¹Autor de correspondencia. Correo electrónico: vcapo@ipk.sld.cu; capovir@infomed.sld.cu

Dr.C. Virginia Capó (30%). Realizó durante 23 años el trabajo asistencial y científico con la observación microscópica y descripción histológica de todo el material utilizado en los estudios y en los proyectos de investigación así como en todo lo relacionado con la especialidad. Planteó la idea original de la propuesta. Participó en el diseño de los estudios e incorporó nuevos elementos a la idea original de las investigaciones. Participó activamente en el análisis e interpretación de los resultados finales y en la redacción de los documentos.

Dr.C. Yaxsier de Armas Rodríguez (25%). Planteó la idea original de gran parte del estudio con tejido fijado en formol y embebido en parafina, realizó el diseño del mismo y los estudios moleculares (tanto los PCR como la secuenciación de los productos del PCR). Participó en el análisis e interpretaciones de los resultados finales.

Lic. Anamays Govín (12.5%). Realizó durante 7 años el trabajo de cito histopatología que sustenta la propuesta. Participó en la búsqueda activa de los bloques de parafina en el archivo del departamento, realizó los cortes y las coloraciones especiales de los casos. Discutió y presentó sus criterios en el análisis e interpretación de los resultados.

Lic. Ledy X. López (12.5%). Realizó durante 9 años el trabajo de cito histopatología que sustenta la propuesta, Realizó la búsqueda activa de los bloques de parafina en el archivo del departamento, realizó los cortes y las coloraciones especiales de los casos. Discutió y presentó sus criterios en el análisis e interpretación de los resultados. Realizó las coloraciones convencionales a los casos seleccionados. Participó en el análisis e interpretación de los resultados.

Lic. Efraín González López (10%). Realizó durante 14 años el trabajo de cito histopatología que sustenta la propuesta, Realizó la búsqueda activa de los bloques de parafina en el archivo del departamento, realizó los cortes y las coloraciones especiales de los casos. Discutió y presentó sus criterios en el análisis e interpretación de los resultados. Realizó las coloraciones convencionales a los casos seleccionados. Participó en el análisis e interpretación de los resultados.

Dr. Ernesto Arteaga Hernández (4%). Realizó durante 4 años el trabajo asistencial, la observación microscópica y descripción histológica de casos involucrados en el estudio.

Dr. Alexis Fuentes Peláez (2 %). Participó durante 2 años el trabajo asistencial, la observación microscópica y descripción histológica de casos involucrados en el estudio.

Dra. Maika E. Figueredo Bernal, MSc (2%). Participó durante 2 años el trabajo asistencial, la observación microscópica y descripción histológica de casos involucrados en el estudio.

Lic. María Caridad López (2%). Realizó durante 10 años el trabajo de cito histopatología que sustenta la propuesta. Realizó los cortes y las coloraciones especiales de los casos.

RESUMEN

La Anatomía Patológica constituye un puente entre las ciencias básicas y la medicina clínica; sirve de fundamento científico en medicina, determina la correspondencia entre la infección y el aislamiento microbiano, se imbrica estrechamente con la epidemiología. Mediante los métodos anatomopatológicos se emitieron diagnósticos, se describieron patrones de infección y nuevas enfermedades para el país. Se identificaron brotes inusuales de enfermedades, se facilitó el diagnóstico de agentes infecciosos no cultivables y se contribuyó al conocimiento de la patogenia de enfermedades para un mejor manejo de los pacientes. Se describieron las principales causas de muerte en pacientes cubanos con VIH-sida y las enfermedades oportunistas que desarrollan en nuestro medio. Contribuyó a la demostración de la utilidad de los antirretrovirales de producción nacional y a detectar el cambio en el patrón de presentación de las enfermedades oportunistas después del tratamiento antirretroviral. Se proporcionaron las bases primordiales sobre las que se desarrollaron 12 proyectos de investigación que resultaron en: nuevos modelos biológicos, nuevos métodos diagnósticos, mejor conocimiento de la patogenia y epidemiología de enfermedades. Los resultados obtenidos han constituido aportes con impacto científico-técnico y social en el ámbito de las enfermedades infecciosas y epidemiología, por brindar nuevos conocimientos, por dar solución a problemas prácticos, contribuir en la docencia y en un mayor desarrollo la Anatomía Patológica de las enfermedades infecciosas que redundan en beneficio a pacientes, a la institución y al país. Las 66

publicaciones y los premios recibidos, por los resultados de investigaciones basadas en los estudios anatomopatológicos, sirven de avales para esta propuesta.

COMUNICACIÓN CORTA

Introducción

La Anatomía Patológica es una disciplina puente que imbrica las ciencias básicas con la práctica clínica que se dedica a estudiar los cambios estructurales y funcionales de células, tejidos, y órganos que son la base de la enfermedad. El trabajo de la especialidad en el ámbito de las enfermedades infecciosas se torna más difícil porque sin perder espacios propios se incorporan nuevos campos del saber con la experimentación con animales, con la microbiología, inmunología y epidemiología. Con el de cursar de los años en el departamento se han aplicado y adaptado técnicas de laboratorio a medida que surgen: inmunohistoquímica, métodos moleculares, microbiología. La Anatomía Patológica en la infectología integra las informaciones que se obtienen al aplicar dichas técnicas en tejidos con enfermedades infecciosas, y con ellas intenta explicar los por qué de los síntomas y signos de los pacientes, proporciona fundamento sólido para el conocimiento de las causas, los mecanismos de desarrollo, las alteraciones estructurales y las consecuencias funcionales de los cambios morfológicos.

El Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) es un centro con notable visibilidad internacional y se encuentra entre los centros de investigación que más publicaciones y premios anualmente logra en el país. La especialidad de Anatomía Patológica en el IPK, ha respaldado activamente durante 27 años todos los objetivos del centro, como son: brindar servicios diagnósticos especializados de alta tecnología, asesorías diagnósticas e investigativas, trabajo con los centros de referencia, proyectos de investigación, atención a pacientes con VIH sida, docencia de post grado, así como el estudio de epidemias y de enfermedades exóticas. Como resultado global, el trabajo permitió describir nuevas infecciones no reportadas anteriormente en el país, describir patrones de infección y de enfermedades en la población de estudio, se identificaron brotes inusuales de ocurrencia de enfermedades, se facilitó el diagnóstico de laboratorio de agentes infecciosos, se proporcionó la descripción de cuadros clínicos para mejorar el diagnóstico de casos presuntivos, se apoyó en el conocimiento de la patogenia de enfermedades y se establecieron los diagnósticos que sirvieron de basamento para las investigaciones y desarrollo de proyectos. El diagnóstico histológico constituyó la referencia primordial para investigaciones cuyo fin es la introducción de herramientas moleculares para el diagnóstico, los estudios epidemiológicos y mayor conocimiento de la patogenia de las enfermedades infecciosas.

Materiales y métodos

Se emplearon los tejidos recibidos en el departamento de A. Patológica del IPK para fines diagnósticos, investigativos e interconsultas. Biopsias 22605, citologías 14 699, autopsias 786, decenas de animales de experimentación. Vinculación con 12 proyectos de investigación y 40 de tesis de diferentes niveles. Se emplearon

los métodos de rutina de histopatología, coloraciones especiales para hongos y bacterias; inmunohistoquímicos para detección de *Toxoplasma*, *P. jirovecii*; microscopía electrónica; métodos moleculares como la PCR simple y anidada, hibridización in situ y secuenciación.

Resultados

- El reporte de un caso de miasis por *Dermatobia hominis* constituyó un alerta epidemiológica ante la posibilidad de la introducción de la miasis médicamente más importante por visitantes o cooperantes provenientes de las zonas de América Latina donde se reporta su existencia (1). Aporte al conocimiento científico con impacto social por el diagnóstico de una enfermedad no descrita en decenas de años en el país y el alerta sobre el peligro de su posible reintroducción.
- Primer reporte nacional de esparganosis (2): infección por larva plerocercoides del género *Spirometra* en humanos quienes accidentalmente irrumpen en el ciclo de vida del parásito. La contaminación ocurre por beber agua con copépodos contaminados, por comer carne cruda o semicocida de hospederos intermediarios. Ha sido reportada esporádicamente en la costa del Golfo de México y atlántica de la América del Norte, Venezuela, Colombia, Chile y Argentina. Es un aporte con impacto social por la descripción de una infección no descrita anteriormente en el país, y con posibilidades de que especies más agresivas sean importadas al aumentar el intercambio con países latinoamericanos.
- En los estudios de neuropatía epidémica, por los estudios morfológicos, se demostró la presencia de degeneración hialina de las fibras musculares estriadas de los ratones, hallazgo histológico típico de infección por virus Coxsackie del grupo A (3) que apoyó el criterio de la participación de un agente viral en la epidemia aunque el aislamiento con cambio citopático atípico que se lograba daba lugar a dudas sobre su papel patogénico. La detección de epitopes antigénicos comunes a los aislamientos virales en muestras de biopsia de nervio sural por métodos inmunohistoquímicos apoya fuertemente la posible patogenia autoinmune de la neuropatía probablemente desencadenada por un agente viral (4). Constituye un aporte con impacto científico técnico y social al generar nuevos conocimientos científicos sobre la etiopatogenia de la epidemia de enterovirus en humanos.
- El principal aporte a la epidemiología del estudio de la úlcera de Buruli fue haber hecho el diagnóstico histopatológico y diferencial de la enfermedad mediante el estudio histopatológico de rutina y coloración para BAAR que sirvió de fundamento en la selección adecuada de los casos para el estudio epidemiológico solicitado por Ghana. Este resultado tuvo impacto en la atención primaria de salud al proponer medidas de protección y prevención de la infección (5-7). No se logró aislamiento microbiano.
- Apoyados en los resultados inmunohistoquímicos para la detección del virus de papiloma humano (VPH), se describió la forma de presentación de la infección por este agente viral en la mucosa esofágica al correlacionar los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos con el aspecto macroscópico (8). En el estudio de las lesiones por VPH en el cuello uterino, el principal aporte radica en proponer la incorporación de la técnica de inmunocitoquímica en la pesquisa del

cáncer de cuello uterino, para mejorar la sensibilidad (9). Hay aporte al conocimiento científico técnico con impacto social por mejorar el método de pesquisa de infección por VPH íntimamente relacionado con el cáncer de cuello uterino.

- Con estudios moleculares, inmunohistoquímicos e hibridación in situ se aportaron las bases para el desarrollo y evaluación de procedimientos preventivos y para la práctica de la salud pública (en personas y animales) de la infección por *Trichinella spiralis* (10-16). Constituyó un aporte con impacto científico por la generación de nuevos conocimientos de la relación parásito hospedero de *T. spiralis*, con aplicación en la producción de carne porcina a nivel industrial.

- A partir del estudio minucioso de las autopsias de pacientes fallecidos por dengue en Cuba se realiza una descripción integradora de los hallazgos anatomopatológicos, tanto por métodos de rutina, inmunohistoquímica, microscopía electrónica y TUNEL, con el cuadro clínico del dengue grave. Aporta un mayor conocimiento de la patogenia de la enfermedad (17-22). También, se realizó el diagnóstico complementario de la infección por demostración de presencia de antígenos por IHQ en tejidos de fallecidos con diagnóstico presuntivo de dengue grave.

- Con las autopsias realizadas a pacientes con VIH/sida en el IPK (23-37): Se ha contribuido a la descripción de la forma de presentación de la infección y la enfermedad del VIH sida en la población cubana. Con la aplicación técnicas convencionales, especiales y moleculares, se ha aumentado la eficiencia en el diagnóstico de enfermedades infecciosas conocidas, emergentes y re emergentes. Se ha contribuido a la demostración del efecto que la incorporación de la TARGA a lo largo de 11 años ha causado en la mortalidad por sida. Se ha contribuido a la demostración de la calidad de los antivirales de producción nacional. Aportes con impacto social importante.

- Se reportó el primer caso de histoplasmosis diseminada a piel como forma de presentación de infección por el VIH. Por la gravedad del cuadro clínico y para acortar el tiempo de diagnóstico con lo cual se puede instaurar tratamiento rápidamente, se desarrolló un método citológico poco agresivo para el paciente, rápido, sensible y específico para el diagnóstico de la histoplasmosis diseminada a piel considerado una innovación tecnológica para la solución de problemas prácticos con impacto social (38, 39).

- Reporte del primer caso de linfogranuloma venéreo (LGV) en un paciente seropositivo para VIH en Cuba (40). El diagnóstico presuntivo fue realizado por citopatología (PAAF). No se pudo cultivar. Fue diagnosticado por PCR anidado a partir de los fragmentos embebidos en parafina. Resultado que aporta al conocimiento científico con impacto social por la identificación de una enfermedad en ese momento exótica, en un paciente que no había salido del país.

- El diagnóstico por primera vez en el país de microsporidiosis en una serie de 62 casos fue resultado del estudio sistemático e integral de todas las necropsias totales de fallecidos con sida realizadas en el centro durante 14 años. Se identificaron por microscopía electrónica de transmisión las especies causantes de la infección mortal, se describió el cuadro clínico de la forma de presentación más frecuente y se determinó su importancia en la cadena de eventos hacia la muerte en pacientes sida (41, 42). Se describieron los primeros casos diseminados a

genitales internos femeninos (37) en la literatura mundial. Se extendió el diagnóstico en muestras de fluidos biológicos al Laboratorio de Parasitología del Hospital. Constituye un aporte científico técnico con impacto social por ser un diagnóstico no realizado anteriormente en Cuba, aportó nuevos conocimientos sobre la importancia de la microsporidiosis como causa de muerte. Esto ha tenido gran impacto social con beneficio para los pacientes con sida, da solución a un problema práctico en la atención a estos pacientes, representa beneficio institucional y mayor desarrollo de la especialidad.

- Los tejidos fijados en formol y embebidos en parafina (FFEP) constituyen una fuente importante para el diagnóstico por métodos moleculares de algunas enfermedades infecciosas de difícil o imposible cultivo o aislamiento. Con frecuencia, es el tejido procesado originalmente para estudios histopatológicos, el único material con que se cuenta para la detección de segmentos del genoma de algunos patógenos. Desgraciadamente, la fijación de los tejidos produce la fragmentación del ADN en segmentos de unos 400 pb lo cual conlleva a establecer estrategias para la detección de los genomas de interés al partir de estos tejidos. Para la extracción o purificación del ADN en los tejidos se emplean varios procedimientos que a su vez producen mayor deterioro del material genético a lo que se añade más deterioro con el tiempo, una vez extraído. Se elaboraron varias metodologías para determinar la que mejor calidad y mayor cantidad de ADN permitía recuperar de los tejidos (43, 44). El ADN extraído de los tejidos tuvo suficiente calidad para ser empleado en técnicas moleculares.

- Para dar solución a la carencia de métodos diagnóstico para la neumocistosis se decidió aplicar la técnica de PCR a partir de cortes de tejidos FFEP. En todas las muestras analizadas se detectó *P. jirovecii* mediante la amplificación por PCR de un fragmento conservado del gen del ARN ribosomal mitocondrial así como la identificación de genomas específicos de *P. jirovecii* (45-48). Estos resultados fueron base e inicio de investigaciones posteriores que han sido premiados.

- Por el mismo método de PCR en cortes de tejidos FFEP y mediante la amplificación del elemento de inserción IS6110 se logró detectar y diferenciar micobacterias del complejo tuberculosis de las atípicas (49-51). Estas últimas fueron detectadas mediante la amplificación del gen que codifica para la proteína de choque térmico de 65 kDa.

El método empleado es una herramienta complementaria para el diagnóstico rápido de dos enfermedades importantes en los pacientes VIH-sida. Constituye un aporte científico -técnico y social por aplicación de una nueva metodología para el diagnóstico de neumocistosis, enfermedad para la que no se contaba con método diagnóstico específico. También, para el diagnóstico rápido de las especies de micobacterias presentes en los tejidos y su discriminación entre tuberculosas y no tuberculosas lo cual tiene impacto en la atención, manejo de los pacientes con estas infecciones a la vez que disminuye la estadía hospitalaria y el mal tolerado aislamiento respiratorio. Es una innovación tecnológica para la solución de problemas prácticos.

- Existen varias enfermedades infecciosas que por diversas razones su diagnóstico positivo, o la regla de oro para su diagnóstico, no es el cultivo ni el aislamiento microbiológico. La histopatología es entonces el método diagnóstico para algunas de estas enfermedades entre las que se encuentran la toxoplasmosis. El estudio inmunohistoquímico de las muestras de encéfalo FFEP diagnosticados como Toxoplasmosis y archivados por muchos años permitió la identificación positiva de la infección por *Toxoplasma*. Con la certeza del diagnóstico histopatológico de neurotoxoplasmosis por inmunohistoquímica (52-55):

- Se contó con las bases para estudios investigativos de sistemas simulados del diagnóstico molecular en líquido cefalorraquídeo (LCR), sangre y orina de pacientes conservados con anterioridad al fallecimiento, lo cual permitió determinar la eficiencia en la extracción de ADN de estos tipos de muestras.

- Permitted comparar por primera vez en Cuba, la utilidad diagnóstica de muestras de LCR, sangre y orina para establecer el diagnóstico de neurotoxoplasmosis en pacientes con sida.

- Permitted la identificación, por primera vez en Cuba, de los genotipos de *T. gondii* causantes de neurotoxoplasmosis en pacientes con sida, lo cual aportó resultados a la comunidad nacional e internacional, y contribuyó con los escasos estudios reportados en la literatura para la identificación genética de *T. gondii* en pacientes con sida.

- Constituyó una referencia primordial para estudios posteriores cuyo fin sea la introducción de herramientas moleculares con fines diagnósticos con las cuales se pueda confirmar de forma rápida el diagnóstico de neurotoxoplasmosis en pacientes con sida, ello redundará en la posibilidad de instaurar de forma segura la mejor opción terapéutica, lo cual contribuye a una mejor calidad de vida.

Aporte científico – técnico con impacto científico y social por nuevo conocimiento y nuevas metodologías para el diagnóstico de una enfermedad oportunista en el sida además de un mayor desarrollo de la especialidad con beneficio para la institución.

- La infección por *P. jirovecii* es una importante causa de muerte entre los pacientes sida y se encuentra entre las enfermedades oportunistas más frecuentemente reportada entre ellos. Hasta la fecha, el diagnóstico de neumocistosis descansa en el diagnóstico terapéutico de la infección pero desafortunadamente se desconoce si existe resistencia a los antimicrobianos de elección para este patógeno. Como el diagnóstico histopatológico de certeza de la infección por *P. jirovecii* se basa en el aspecto morfológico macro y microscópico del pulmón apoyado por técnicas histoquímicas que solo identifican características tintoriales comunes para hongos, todas las investigaciones realizadas con este agente parten del paso primordial del diagnóstico anatomopatológico. En resumen, el estudio por métodos moleculares de tejido pulmonar FFEP con infección por *P. jirovecii*: permitió ratificar el diagnóstico histopatológico de neumocistosis; se describió la distribución de genotipos de *P. jirovecii*, por primera vez a nivel mundial, a lo largo de un país, por más de 14 años de epidemia de VIH-sida, lo

que sugiere una circulación restringida del agente patógeno en Cuba; se describió por primera en la literatura mundial, la existencia de un nuevo genotipo (160A/196T) del gen que codifica para la subunidad menor presente en las muestras cubanas; se obtuvieron indicios de que la prevalencia de *P. jirovecii* con mutaciones vinculadas con su resistencia a sulfamidas es muy baja en nuestro medio; se propusieron dos protocolos estandarizados de PCR para caracterizar dos genes de *P. jirovecii* en muestras embebidas en parafina (45-48, 56). Esta investigación fue premiada y se debe tomar como aval de esta propuesta.

- Las investigaciones realizadas acerca del virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi (HASK) (45-48, 56-63), el citomegalovirus (64), polyomavirus (65), adenovirus (66), partieron de los estudios anatomopatológicos de tejidos FFEP dado que el diagnóstico histológico es la referencia primordial para herramientas moleculares aplicadas a enfermedades infecciosas. Estas investigaciones mejoraron el diagnóstico en vida de pacientes. Los estudios por métodos moleculares de SK a partir de tejidos o fluidos biológicos, aportaron conocimientos de nivel mundial en relación con: el estudio de epidemiología molecular, los subtipos genéticos y detectar la circulación en contactos. Estos resultados han sido premiados anteriormente; sirvan de aval a esta propuesta.

- Los diversos trabajos que se realizan en la investigación requieren de participación los estudio histopatológico de muestras de animales de experimentación. Los más importantes fueron:

- Investigaciones para determinar la distribución e inmunogenicidad humoral del bacilo Calmette-Guérin (BCG) inoculado por diferentes vías (oral, intravenosa y subcutánea) (67).

- En el estudio para determinar que la vía intravenosa estuvo asociada a la más difusa distribución de los bacilos de *M. tuberculosis* y a una mayor respuesta serológica según los resultados de la técnica de ELISA, seguida por la vía oral con resultados similares aunque más demorados (67). Estos resultados resultaron de gran importancia a la hora de trazarse las nuevas estrategias de esquemas y vía de administración de la vacunación con BCG, principalmente las recombinantes.

- El estudio para determinar el día óptimo para la evaluación de la reacción de rechazo experimental en ratones F1 (CBA/J x C57BL/6) y la evolución histopatológica de las lesiones en diferentes órganos (68). El modelo experimental de la reacción de rechazo tiene uso potencial en la evaluación de diferentes procedimientos de manipulación del sistema inmune aplicable al desarrollo de vacunas. Para ello, se desarrolló un modelo experimental de rechazo mediante la inyección por vía parenteral de células linfoides de un macho CBA/J, en ratones F1 (CBA/J x C57BL/6) de diez días de nacidos.

- La caracterización de líneas de ratones transgénicos para lo que se estudió la expresión de la hormona de crecimiento humana, en animales transgénicos, sus efectos sobre la salud del animal y los cambios estructurales en varios órganos y tejidos provocados por la producción endógena de dicha hormona (69). El estudio macro y microscópico permitió identificar que aunque existía una marcada caquexia de los animales, el peso corporal y de los órganos sobrepasaba significativamente el de los controles.

Estos resultados obtenidos fueron publicados y formaron parte de un Resultado Científico Técnico Destacado en 1994. Se continúa trabajando en esta línea de modelos experimentales de leishmania y malaria cerebral con el fin de encontrar nuevos principios activos para fármacos a desarrollar.

Conclusiones

Impactos científicos de estos resultados

- Detección por métodos moleculares de agentes infecciosos fastidiosos
- Profundización en el conocimiento de la relación parásito-hospedero
- Obtención de modelos biológicos para los estudios experimentales en el desarrollo de vacunas.

Impactos sociales de estos resultados

- Mejor comprensión de la patogenia de enfermedades de algunos agentes infecciosos causantes de enfermedades graves de importancia social o porque causan muerte.
- Mejoró la especificidad del diagnóstico de la infección y el tratamiento adecuado y oportuno de enfermedades
- Descripción de cuadros clínicos de infecciones no reportadas
- Contribución a la descripción de la forma de presentación de la infección y la enfermedad del VIH sida en la población cubana.

Solución a problemas prácticos

- Aumento de la eficiencia en el diagnóstico de enfermedades infecciosas conocidas, emergentes y re emergentes con la aplicación técnicas convencionales, especiales y moleculares.
- Contribución a la demostración del efecto que la incorporación de la TARGA, con medicamentos ha causado en la evolución de la enfermedad.
- Contribución a la demostración de la calidad de los antivirales de producción nacional

Publicaciones de los resultados

1. Rodríguez ME, González I, Capó V, Castex M, Menéndez R. Miasis cutánea por Dermatobia hominis en un cubano procedente de Nicaragua. Acta Dermo-sif. 1993;84 (9):425-7.
2. Ramirez E, Capó V. Human sparganosis: first case reported in Cuba. Rev Iberoam Parasitol. 1989;49(2):147-9.
3. Goodman GC, Bunting H, Melnick JL. The histopathology of Cocksackie virus infection in mice, I: morphologic observations with four different viral types. Am J Pathol. 1952;28(223-257).
4. Más P, Pelegrino JL, Guzmán MG, Comellas MM, Resik S, Álvarez M, et al. Viral isolation from cases of epidemic neuropathy in Cuba. Arch Pathol Lab Med. 1997 Aug;121(8):825-33.
5. Llop A, Montoro E, Rodríguez ME, Capó V, Ruíz A. Estudio de la úlcera de Buruli en Ghana. Experiencia cubana. Enferm Infecc y Microbiol. 1996;16(4):211-4

6. Llop A, Rico O, Rodríguez ME, Capó V, Ruiz A, Montoro E. Estudio de la úlcera de Buruli en Ghana. Experiencia cubana. Rev Cubana Med Trop. 1994;46(2):120-7.
7. Montoro E, Capó V, Rodríguez ME, Ruíz A, Llop A. Buruli ulcer in Ghana. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1997 Jan-Feb;92(1):31-2. PMID:9302410 [PubMed - indexed for MEDLINE].
8. Winkler B, Capó V, Reumann W, Ma A, La Porta R, Reilly S, et al. Human papillomavirus infection of the esophagus. A clinicopathologic study with demonstration of papillomavirus antigen by the immunoperoxidase technique. Cancer. 1985 Jan 1;55(1):149-55.
9. Soto Y, Kourí V, Martínez PA, Correa C, Torres G, Goicolea A, et al. Normalización de un sistema de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para la cuantificación de Papilomavirus Humanos de alto riesgo oncogénico. VaccinMonitor 2012;21(1):30-7.
10. Capó V, Despommier D D. Clinical aspects of infection with *Trichinella* spp. Clin Microbiol Rev. 1996 Jan;9(1):47-54.
11. Capó V, Despommier DD, Polvere RI. *Trichinella spiralis*: vascular endothelial growth factor is up-regulated within the nurse cell during the early phase of its formation. J Parasitol. 1998 Apr;84(2):209-14.
12. Capó V, Despommier DD, Silberstein DS. The site of ecdysis of the L1 larva of *Trichinella spiralis*. J Parasitol. 1984 Dec;70(6):992-4.
13. Capó V, Silberstein DS, Despommier DD. Immunocytolocalization of two protection-inducing antigens of *Trichinella spiralis* during its enteral phase in immune and non-immune mice. J Parasitol. 1986 Dec;72(6):931-8.
14. Despommier D D. Functional antigens of *Trichinella spiralis*. Grant 2R01AI010627-21A2. Columbia University Morningside: NIH; 1993.
15. Despommier DD, Gold AM, Buck SW, Capó V, Silberstein DS. *Trichinella spiralis*: secreted antigen of the infective L1 larva localizes to the cytoplasm and nucleoplasm of infected host cells. Exp Parasitol. 1990;71(1):27-38.
16. Polvere RI, Kabbash CA, Capó V, Kadan I, Despommier D D. *Trichinella spiralis*: synthesis of type IV and type VI collagen during nurse cell formation. Exp Parasitol. 1997 Jul;86(3):191-9.
17. Capó V, Betancourt D. Sección 4.5 Hallazgos anatomopatológicos en el dengue. En: Experiencia cubana en el dengue. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas. Aceptado; 2013 [cited].
18. Limonta D, Capó V, Guzmán MG. Reply: Apropos "Dengue virus identification by transmission electron microscopy and molecular methods in fatal dengue hemorrhagic fever". Infection. 2013;41(3):743-4.
19. Limonta D, Capó V, Torres G, Pérez AB, Guzmán MG. Apoptosis in tissues from fatal dengue shock syndrome. J Clin Virol. 2007 Sep;40(1):50-4.
20. Limonta D, Falcón V, Torres G, Capó V, Menéndez I, Rosario D, et al. Dengue virus identification by transmission electron microscopy and molecular methods in fatal dengue hemorrhagic fever. Infection. 2012;40(6):689-94.
21. Limonta D, González D, Capó V, Torres G, Pérez AB, Rosario D, et al. Fatal severe dengue and cell death in sickle cell disease during the 2001-2002 Havana dengue epidemic. Int J Infect Dis. 2009 Mar;13(2):e77-8.

22. Limonta D, Torres G, Capó V, Guzman MG. Apoptosis, vascular leakage and increased risk of severe dengue in a type 2 diabetes mellitus patient. *Diab Vasc Dis Res.* 2008 Sep;5(3):213-4.
23. Arteaga E, Capó V. Hallazgos de autopsia en pacientes fallecidos con VIH-SIDA. *Revista MEDICA.* 2007;Época IV, Vol XVI(3):21-34.
24. Arteaga E, Capó V, Pérez ML. Micosis oportunistas invasivas en el SIDA. Un estudio de 211 autopsias. *Rev Iberoam Micol.* 1998;15(33-35).
25. Capó V, Fernández ML. Resultado de los estudios necrópsicos de los fallecidos positivos al VIH entre 1986 y 1992 en Cuba. *Rev Cubana Med Trop.* 1993;45(3):197-202.
26. de la Paz T, Portela D, Jimenez NA, Dorvigny MC, Kitchin MA, Capó V. Neumonía por *Rhodococcus equi*: hallazgos clínico-radiológicos en ocho pacientes con sida. *Rev Cubana Med Trop.* 2010;62(3).
27. Dorvigny MC, Castro O, Núñez FA, Capó V. Estrongiloidosis diseminada en pacientes con SIDA: a propósito de 2 casos. *Journal [serial on the Internet].* 2006 Date: Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602006000200013&nrm=iso.
28. González I, Capó V, Rodríguez ME, Díaz Jidy M, Fraga M. SIDA pediátrico: descripción del primer caso infantil fallecido. *Rev Cub Med.* 1992;44(1):44-6.
29. Millán JC, Capó V, Rivero J, Díaz Jidy M, Machado G. Absceso cerebral por *Candida* spp simulando neurotoxoplasmosis en el curso del SIDA. *Rev Cubana Med Trop.* 1993;45(3):215-6.
30. Miralles F, Ortega LM, Oropesa L, Rodríguez F, Capó V. Comportamiento de linfoma relacionado con VIH/SIDA en el Instituto "Pedro Kourí". 2004-2005. *Rev Cubana Med Trop [revista en la Internet].* 2006 Dic [citado 2013 Feb 22] ; 58(3): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602006000300012&lng=es.
31. Pérez AD, Gala A, Rodríguez ME, Capó V, Collazo S, Fernández C. Histoplasmosis con manifestaciones cutáneas en pacientes VIH/SIDA. *Rev Cubana Med Trop [revista en la Internet].* 2007 Ago [citado 2013 Feb 22] ; 59(2) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602007000200008&lng=es.
32. Pérez Molina A, Gala González A, Rodríguez Barrera ME, Capo de Paz V, Collazo Caballero S, Fernandez Andreu C. Histoplasmosis con manifestaciones cutáneas en pacientes VIH-sida. *Rev Cubana Med Trop* 2007;59(2).
33. Reyes Corcho A, Capó de Paz V, Díaz Jidy M, Pérez Avila J, Bouza Jiménez Y. Tuberculosis y SIDA en Cuba. Estudio de dos series de casos. *Rev Inst Nal Enf Res Mex.* 2006;19(1):16-27.
34. Reyes Corcho A, Capó de Paz V, Díaz Jidy M, Pérez Ávila J, Bouza Jiménez Y. Supervivencia a los 3 años del diagnóstico de 72 casos con tuberculosis y sida en la era pre-TARVAE en Cuba. *Rev Inst Nal Enf Res Mex.* 2006;19(2):113-21.
35. Reyes-Corcho A, Capó de Paz V, Díaz-Jidy M, Pérez-Avila J, Bouza-Jiménez Y. [Change in the survival of Cuban AIDS patients with tuberculosis in the Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) era]. *Invest Clin* 2008;49(3):309-20.
36. Rodríguez ME, Capo V. Correlación de los hallazgos clínicos, microbiológicos, histopatológicos y serológicos en 29 casos de nuevo diagnóstico de lepra. *Rev Leprolgía FONTILLES.* 1989;15(2):149-56.

37. Torres G, Izquierdo F, Capó V, López LX, López MC, Limonta D, et al. Genital microsporidiosis in women with AIDS: A post-mortem study. *Rev Iberoam Micol* 30(1):47-50. 2013.
38. Rodríguez Barrera ME, Capó de Paz V, Fernández Andreu C, Martínez Machín G, Ricardo Fonseca ME, Díaz Jidy M. Histoplasmosis cutánea diseminada como forma de presentación de sida. *Actas Dermo-sif.* 1992;83(6):332-4.
39. Rodríguez ME, Capó V, Fernández C, Martínez G, Ricardo ME, Díaz Jidy M. Histoplasmosis cutánea diseminada como forma de presentación de sida. *Actas Dermo-sif.* 1992;83(6):332-4.
40. Rodríguez ME, Álvarez M, Kourí V, Torres Y, Díaz B, Capó V. Reporte del primer caso de linfogranuloma venéreo (LGV) en un paciente seropositivo para VIH en Cuba. *Rev Cubana Med Trop.* 1994;46(2):127-9.
41. Capó V. Microsporidiosis en fallecidos con VIH/SIDA.: *Rev Latinoam Microbiol* vol 4 (4): suppl. Versión electrónica.; 2002 [updated 2002; cited]; Available from.
42. Capó V, Barrero M, Velázquez B, Luzardo C, Martínez A, Alujas Z. Diagnóstico de coccidias y microsporas en muestras de heces diarreicas de pacientes cubanos seropositivos al VIH: primer reporte de microsporas en Cuba. *Rev Cubana Med Trop* [revista en la Internet]. 2003 Abr [citado 2013 Feb 22] ; 55(1): 14-18. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602003000100002&lng=es.
43. de Armas Y, Capó de Paz V, González E, Mederos L, Díaz R. Extracción de ADN de tejidos embebidos en parafina por Chelex-100. ADN de tejidos en parafina por resina Quelante. *Rev Esp Patol.* 2006;39(3):171-4.
44. de Armas Y, Capó V, López LX, Mederos L, Díaz R. Comparison of three methods for DNA extraction from paraffin – embedded tissues *Biología Aplicada* 28: 44-47. 2011.
45. de Armas Y, Capó V, Govín A, López LX, Friaza V, Durand-Joly I, et al. Genetic characterization of *Pneumocystis jirovecii* in patients dying of AIDS, IPK, 1995-2008 *Biología Aplicada.* 2012;29.
46. de Armas Y, Capó V, López LX. Detección molecular de *Pneumocystis jirovecii* en tejido parafinado de fallecidos por VIH/sida. *Rev Cubana Med Trop* [revista en la Internet]. 2008 Dic [citado 2013 Feb 22] ; 60(3): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602008000300009&lng=es.
47. de Armas Y, Friaza V, Capó V, Durand-Joly I, Govin A, De La Horra C, et al. Low genetic diversity of *Pneumocystis jirovecii* among Cuban population based on two-locus mitochondrial typing. *Med Mycol. Journal* [serial on the Internet]. 2011 Date: Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21939344.
48. de Armas Y, Wissman G, Muller AL, Pederiva MA, Brum MC, Brackmann RL, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in developing countries. Review. *J Société Franç Parasitol.* 2011;18 (3):219-28.
49. de Armas Y, Capó V, González I, Mederos L, Díaz R, de Waard J H, et al. Concomitant *Mycobacterium avium* infection and Hodgkin's disease in a lymph node from an HIV-negative child. *Pathol Oncol Res.* 2011 Mar;17(1):139-40.

50. de Armas Y, Capó V, Mederos L, Díaz R, Hengge UR. Simultaneous Isolation of *Mycobacterium gastris* and *Mycobacterium tuberculosis* in a Patient With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Infect Dis Clin Pract*. 2009;17:344-5.
51. Rodríguez Y, de Armas Y, Capo V, Wissmann G, Goldani LZ, De Waard JH. Sudden death related to tuberculous coronary arteritis. *Int J Cardiol* 2012 Apr 19;156(2):e28-9 doi: 101016/j.ijcard201108002 Epub 2011 2012 Aug 30.
52. Alfonso Y, Fraga J, Cox R, Bandera F, Pomier O, Fonseca C, et al. Comparison of four DNA extraction methods from cerebrospinal fluid for the detection of *Toxoplasma gondii* by polymerase chain reaction in AIDS patients. *Med Sci Monit*. 2008 Mar;14(3):MT1-6.
53. Alfonso Y, Fraga J, Cox R, Jiménez N, Capó V, Pomier O, et al. Conventional polymerase chain reaction for the diagnosis of neurotoxoplasmosis: comparison of three sets of primers for the B1 gene using. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75:150-15.
54. Alfonso Y, Fraga J, Fonseca C, Jimenez NA, Pinillos T, Dorta-Contreras AJ, et al. Molecular diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in cerebrospinal fluid from AIDS patients. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2009;6:2.
55. Alfonso Y, Fraga J, Jimenez NA, Fonseca C, Dorta-Contreras AJ, Cox R, et al. Detection of *Toxoplasma gondii* in cerebrospinal fluid from AIDS patients by nested PCR and rapid identification of type I allele at B1 gene by RFLP analysis. *Exp Parasitol*. 2009 Jul;122(3):203-7.
56. Calderón Sandubete E, De Armas Rodríguez Y, Capó de Paz V. *Pneumocystis jirovecii*: cien años de historia. *Rev Cubana Med Trop*. 2011;63(2).
57. Kourí V, Liang X, Rodríguez M E, Capo V, Resik S, Barrios J, et al. Molecular epidemiology and KSHV K1 subtypes in a Cuban AIDS-Kaposi's sarcoma population. *AIDS*. 2005 Jun 10;19(9):984-7.
58. Kourí V, Liang X, Rodríguez ME, Capó V, Resik S, Barrios J, et al. Molecular Epidemiology and Kaposi Sarcoma Herpes Virus Subtypes in Cuban AIDS-KS population. *Int J Inf Dis* 2004;8(suppl 1):1201-12.
59. Kourí V, Marini A, DoroudiR, Cambiar S, Rodríguez ME, Capó V, et al. Molecular epidemiology of Kaposi's Sarcoma herpesvirus (KSHV) in Cuban and German patients with Kaposi's sarcoma (KS) and asymptomatic sexual contacts. *Virology*. 2005;337:297-303.
60. Kourí V, Marini A, Nambiar S, Rodríguez ME, Capo V, Resik S, et al. Nearly identical strains of Human Herpesvirus-8 in couples discordant for Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2007;21(6):765-8.
61. Kourí V, Martínez PA, Acosta B, Rodríguez ME, Blanco O, Capó V, et al. First report of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) DNA sequences from Cuban KS patients without HIV infection. *AIDS*. 2007;21(15):2113-5.
62. Kourí V, Martinez PA, Blanco O, Capo V, Rodriguez ME, Dorvigny M del C, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus load in asymptomatic contacts of Cuban epidemic KS patients. *Arch Virol*. 2010 Dec;155(12):1971-6.
63. Kourí V, Martínez PA, Blanco O, Capó V, Rodríguez ME, Dovigny MC, et al. Simultaneous quantification of human herpesvirus 8 DNA by real time PCR in different tissues of HIV infected cuban patients with Kaposi's sarcoma. *Herpesviridae* 1:3 <http://wwwherpesviridaeorg/content/1/1/3>. 2010.

64. Kourí V, Gonzalez EE, Martinez PA, Capo V, Gonzalez R, Perez L, et al. Distinct genotypic distribution of cytomegalovirus (CMV) envelope glycoprotein B (gB) in a Cuban cohort of patients with different CMV diseases. *Scand J Infect Dis.* 2007;39(11-12):1038-44.
65. Martínez PA, Kourí V, Cordero G, Correa C, Soto Y, Capó V, et al. Assessment of infection with polyomaviruses BKV, JCV and SV40 in different groups of Cuban individuals. *Arch Virol.* 2011.
66. Savón C, Acosta B, Valdés O, Goyenechea A, González G, Piñón A, et al. A myocarditis outbreak with fatal cases associated with adenovirus subgenera C among children from Havana City in 2005. *J Clin Virol.* 2008 Oct;43(2):152-7.
67. Acosta A, Sarmiento ME, Gonzalez A, Estevez P, Aguila A, Infante JF, et al. Histopathologic and humoral study of Balb/c mice inoculated with BCG by different routes. *Arch Med Res.* 1994 Summer;25(2):159-63.
68. Acosta A, Sarmiento ME, Infante JF, Sierra G, Izquierdo L, Capo V, et al. Experimental model of graft vs. host disease in non-immunosuppressed F1 (CBA/J x C57BL/6) mice. *Arch Med Res.* 1994 Summer;25(2):151-4.
69. Berlanga J, Infante JF, Capo V, De la Fuente J, Castro FO. Characterization of transgenic mice lineages. I. Overexpression of hGH causes the formation of liver intranuclear pseudoinclusion bodies and renal and hepatic injury. *Acta Biothechnol.* 1993;13(4):361-71.