



Acta Científica Estudiantil

SOCIEDAD CIENTIFICA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA DE LA UCV



Monumento al Dr. José María Vargas, Padre de la Medicina Venezolana Ubicada en el centro del Hospital Vargas de Caracas, hospital académico de la Escuela de Medicina José María Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

Acta Científica Estudiantil 2005 Jul-Sep;3(3):71-97.



Acta Científica Estudiantil

Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la UCV

Junta Directiva de SOCIEM-UCV 2003-2004

Univ. **Vanessa Daza** (EMJMV)
Presidente

Univ. **Liliana Rada** (EMJMV)
Vicepresidente

Univ. **Lisette Cortes** (EMJMV)
Secretaria General

Univ. **Irene Camacho** (EMJMV)
Tesorero

Univ. **Nour Daoud** (EMLR)
Secretaria de Publicaciones

Univ. **Edgar Buloz** (EMJMV)
Secretaria de Relaciones Internacionales

Univ. **Soledy López** (EMJMV)
Secretario de Educación Médica

Univ. **Vicmary Pérez** (EMJVM)
Secretaria de Atención Integral en Salud

Univ. **América Álvarez** (EMJMV)
Secretario de Ética y Metodología Científica

Univ. **María Alejandra Díaz** (EMJMV)
Comisión Especial de Membresías

Univ. **Nour Daoud** (EMLR)
Editor en Jefe de Acta Científica Estudiantil

Univ. **Nour Daoud** (EMLR)
Representante de la Escuela Razetti

Univ. **América Álvarez** (EMJMV)
Representante de la Escuela Vargas

**Miembros de SOCIEM-UCV en
Cargos Internacionales
2003-2004**

Dr. **Alfonso J. Rodríguez Morales**
Miembro del Consejo de Asesores de FELSOCHEM
Gestión 2002-2004

Presidente del Consejo de Asesores de
FELSOCHEM
Gestión 2003-2004

Dra. **Rosa A. Barbella Aponte**
Miembro del Consejo de Asesores de FELSOCHEM
Gestión 2003-2004

Presidenta del Comité de Ética y Sanciones de
FELSOCHEM
Gestión 2003-2004

Dr. **Joel Arocnowicz**
Miembro del Consejo de Asesores de FELSOCHEM
Gestión 2003-2004

Univ. **Liliana Rada**
Miembro del Comité de Ética y Sanciones de
FELSOCHEM
Gestión 2003-2004

**Consejo de Asesores de SOCIEM-UCV
2003-2004**

Dra. **Rosa A. Barbella Aponte**
(Coordinadora)

Dr. **Alfonso J. Rodríguez Morales**
Dr. **Joel Arocnowicz**
Dr. **Mónica Reyes**

Comité Editorial

Acta Científica Estudiantil 2005-2006

Univ. **Yulahima Martínez**
Editor en Jefe

Univ. **Liliana Rada**
Editor Asociado

Univ. **Vicmary Pérez**
Editor Asociado

Univ. **Carlos Arciniégas**
Web Master

Dr. **Alfonso J. Rodríguez M.**
Editor Asesor

Miembro del Consejo de Asesores de
SOCIEM-UCV

Dra. **Rosa A. Barbella**
Editor Asesor

Coordinadora del Consejo de Asesores de
SOCIEM-UCV

Dr. **Joel Arocnowicz**
Editor Asesor

Miembro del Consejo de Asesores de
SOCIEM-UCV

§

Acta Científica Estudiantil es una revista científica, órgano científico oficial de la Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (SOCIEM-UCV).

Se recibirán manuscritos para revisión (proceso de arbitraje por expertos) de acuerdo a las Normas de Vancouver (instrucciones a los Autores).

Los manuscritos deben ser enviados al Editor en Jefe a su dirección de correo electrónico:

ceditorial_sociemucv@yahoo.com

§

Acta Científica Estudiantil
Volumen 3 Número 3
Julio – Septiembre 2005
Páginas 71-97



Acta Científica Estudiantil
Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la UCV

Contenido

TRABAJO DE INVESTIGACION

Peripheral eosinophilia in localized cutaneous leishmaniasis
Drs: Elci Villegas, Laura Vásquez, Alfonso J. Rodríguez Morales. 73

REPORTE DE CASO Y REVISION

**Imported Severe Malaria with Recrudescence due to
Plasmodium falciparum misdiagnosed as
Plasmodium vivax in a Gold Mine Traveler**
*Drs: Alfonso J. Rodríguez Morales, Melissa Arria,
Jesús A. Benítez, Jose G. Rojas Mirabal, Sonia Dickson,
Carlos Franco Paredes.* 78

ARTICULO DE REVISION

Epidemiología y Anatomía Patológica del Embarazo Molar
Dra. Sonia M. Dickson G. 84

Instrucciones a los autores 92

TRABAJO DE INVESTIGACION

Peripheral eosinophilia in localized cutaneous leishmaniasis*

Drs: Elci Villegas, Laura Vásquez, Alfonso J. Rodríguez Morales.

Instituto Experimental José Witremundo Torrealba (formerly Center for

Parasitological Research José Witremundo Torrealba),

Universidad de Los Andes, Trujillo, Venezuela.

Acta Científica Estudiantil 2005;3(3):73-77.

**Email: elciv@ula.ve; ajrodriguezmd_md@hotmail.com*

** This work was previously presented in part at the XVIth International Congress for Tropical Medicine and Malaria, IVth European Congress on Tropical Medicine and International Health and VIIe Congrès International de la Société de Pathologie Exotique (Medicine and Health in the Tropics), Marseille, France, September 11-15, 2005. Poster No. P219.*

ABSTRACT

Eosinophils role in cutaneous leishmaniasis responses against *Leishmania* is still to be better defined. We evaluated this in 293 newly diagnosed patients, 88.7% with localized cutaneous leishmaniasis (LCL) and 11.3% with visceral leishmaniasis (AVL). In LCL patients mean % eosinophils and absolute count were significantly higher than the observed in AVL patients, as occurred with relative and absolute eosinophilia (78.5% LCL patients vs. 18.2% and 9.1% AVL patients). It is suggested an important role that may be playing eosinophils in LCL, probably related with increase in IL-2 production and other cytokines interacting in the immune response modulation (TH1 or TH2).

Key Words: *Leishmania*, Eosinophilia, Epidemiology.

INTRODUCTION

Immune cell responses in American tegumentary (ATL) and visceral leishmaniasis (AVL) are to still be further defined in many aspects. Role of eosinophils in ATL, particularly in localized cutaneous leishmaniasis, responses against *Leishmania spp.* is still to be better defined^{1,2}. The progression of cutaneous leishmaniasis is controlled largely by cell-mediated immunity. Two subpopulations of CD4+ T cells exist that control healing or immunopathology of murine and, perhaps, human leishmaniasis³. Some studies have analyzed the pattern of tumour necrosis factor (TNF) and interleukin-2 (IL-2), both of which were present in the sera of humans with active or healed ATL ulcers, in relation to the development of delayed-type hypersensitivity (DTH) responses and leukocyte counts in peripheral blood^{3,4}. Increased serum levels of IL-2 and TNF-alpha have been reported in individuals with active lesions and particularly correlated with lesion size^{3,5}. Individuals with localized cutaneous leishmaniasis (LCL) could develop a strong DTH^{3,6-8}. Apparently, the number of T cells is lower in the blood of diseased individuals and

the CD4/CD8 ratio is reduced (from 1.5 to 1.0) when compared with the control groups. However, diseased and recently cured individuals developed eosinophilia³. Although this, few studies have addressed the frequency of eosinophilia in patients with LCL^{3,5,6,9}, for these reasons we evaluated it in these patients, also comparing it with a group of AVL patients to define the extent and differences of eosinophilia between LCL and AVL.

MATERIALS Y METHODS

Two hundred and ninety three patients diagnosed with LCL (260) and AVL (33) were evaluated in this study. Cases of LCL corresponded with infection due to *Leishmania (V.) braziliensis*, and those of AVL corresponded with infection due to *Leishmania chagasi/infantum*. Diagnosis was made with serological (DAT, ELISA and IIF) and histopathological techniques. In this study peripheral eosinophilia was classified in relative and absolute ones. We defined relative eosinophilia as an increase over 8% in leukocyte formula; and absolute eosinophilia as an increase in the count over 700 eosinophils/mm³. Variable values and observations reported corresponded to their first clinical evaluation. All patients with LCL in this study presented monolesions of less than 10 cms and were recently developed (less than a year).

RESULTS

Demographical data was comparable between both groups (non-significantly different). In the group of AVL patients 18.2% presented relative eosinophilia and 9.1% absolute eosinophilia whilst in the group of LCL patients 78.5% of patients presented relative eosinophilia and absolute eosinophilia (figure 1). Comparing the relative eosinophils population mean in both groups, we observed that in the group of AVL patients mean % eosinophils was $3.18 \pm 6.34\%$ (figure 2) compared with $14.19 \pm 6.9\%$ (figure 3) in those with LCL ($p < 0.01$, Mann-Whitney *U* test). For the absolute count means, also were significantly different, 334 ± 1019 eosinophils/mm³ (figure 2) for those with AVL and 1338.4 ± 626.6 eosinophils/mm³ (figure 3) for those with LCL ($p < 0.01$). We did not observed significant differences regarding demographical features or lesions size between patients in the LCL group ($p > 0.05$).

DISCUSSION

As it has been demonstrated by previous studies^{3,6-10}, these preliminary results suggested an important role that may be playing eosinophils in LCL (at least in the acute phase) but not in the visceral form^{9,10}, probably related with increase in IL-2 production and other cytokines interplaying in the modulation of the immune response (TH₁ or TH₂)^{3,5,6} (unfortunately we can not measured the IL-2 levels in

these patients). Although the lesions, clinical signs and biochemical alterations, observed in the course of LCL have been amply described, a thorough definition and characterization of the affected cellular populations is important in order to detect relationships between parameters which may be involved in the development of this disease and to correctly assess further studies. Importance of eosinophilia in LCL is one of them, especially because is not seen in same way in visceral forms of disease. Thus, the increase in peripheral eosinophils count would be related to a contribution of these cells to the parasite destruction through cooperation with macrophages, as occurs in tissues during chronic, but also the acute phase of disease ¹¹. These findings require further research and characterization not just during acute phase but also during chronic phase and comparing the peripheral and tissular eosinophilia.

ACKNOWLEDGMENTS

To the SFM for its travel support for AJRM to assist to the Congress to present this study.

REFERENCES

1. Colmenares M, Kar S, Goldsmith-Pestana K, McMahon-Pratt D. Mechanisms of pathogenesis: differences amongst *Leishmania* species. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2002**; 96 Suppl 1:S3-7.
2. Goto H, Lindoso JA. Immunity and immunosuppression in experimental visceral leishmaniasis. *Braz J Med Biol Res* **2004**; 37:615-23.
3. Lezama-Davila CM, Isaac-Marquez AP, Padierna-Olivos J, Aguilar-Torrentera F, Chapa-Ruiz R. Immunomodulation of Chiclero's ulcer. Role of eosinophils, T cells, tumour necrosis factor and interleukin-2. *Scand J Immunol* **1998**; 47:502-8.
4. Slade HB, Owens ML, Tomai MA, Miller RL. Imiquimod 5% cream (Aldara). *Expert Opin Investig Drugs* **1998**; 7:437-49.

5. Antonelli LR, Dutra WO, Almeida RP, Bacellar O, Carvalho EM, Gollob KJ. Activated inflammatory T cells correlate with lesion size in human cutaneous leishmaniasis. *Immunol Lett* **2005** Aug 2; [Epub ahead of print]
6. Morsy TA, Essa MH, Mangoud AM, Aboul Anin AM. Evaluation of T cells, B cells and Ig in tissues of human cutaneous leishmaniasis. *J Egypt Soc Parasitol* **1989**; 19:57-66.
7. Convit J, Ulrich M. Antigen-specific immunodeficiency and its relation to the spectrum of American cutaneous leishmaniasis. *Biol Res* **1993**; 26:159-66.
8. Sassi A, Louzir H, Ben Salah A, Mokni M, Ben Osman A, Dellagi K. Leishmanin skin test lymphoproliferative responses and cytokine production after symptomatic or asymptomatic *Leishmania major* infection in Tunisia. *Clin Exp Immunol* **1999**; 116:127-32.
9. Mishra M, Chaudhary RR. Kala-azar with peripheral eosinophilia. *J Assoc Physicians India* **1987**; 35:319.
10. Paranhos M, dos Santos WC, Sherlock I, Oliveira GG, de Carvalho LC. Development of eosinophilia in dogs intradermally inoculated with sand fly saliva and *Leishmania (Leishmania) chagasi* stationary-phase promastigotes. *Mem Inst Oswaldo Cruz* **1993**; 88:249-51.
11. Grimaldi G Jr, Soares MJ, Moriearty PL. Tissue eosinophilia and *Leishmania mexicana mexicana* eosinophil interactions in murine cutaneous leishmaniasis. *Parasite Immunol* **1984**; 6:397-408.

Figure 1. Relative and absolute eosinophilia proportion in patients with VL and LCL

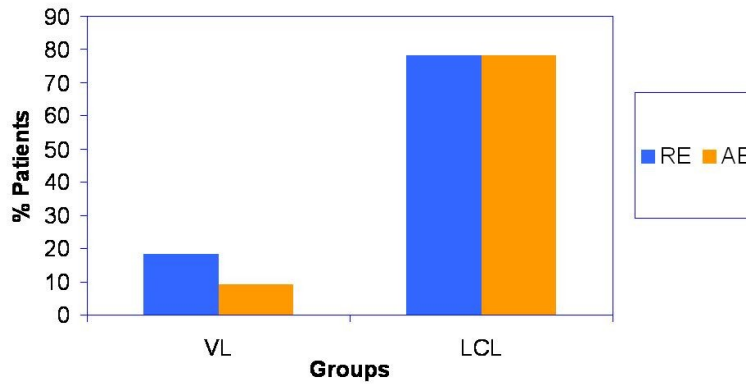


Figure 2. Comparison of values of Relative eosinophilia means in patients with VL and LCL

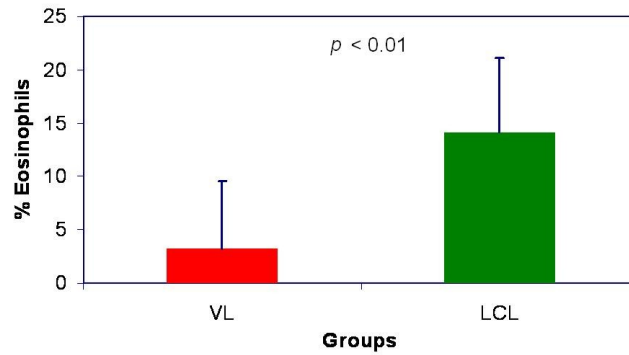
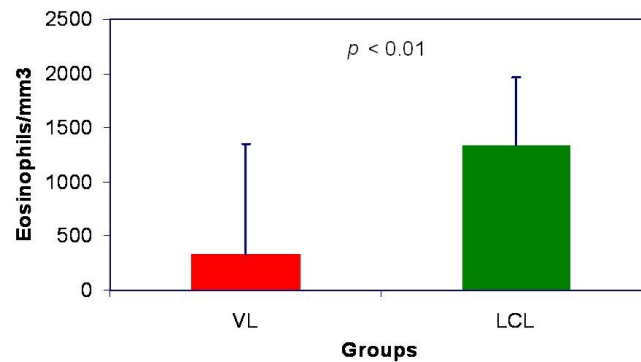


Figure 3. Comparison of values of Absolute eosinophilia means in patients with VL and LCL



REPORTE DE CASO Y REVISION

Imported Severe Malaria with Recrudescence due to Plasmodium falciparum misdiagnosed as Plasmodium vivax in a Gold Mine Traveler*

Drs: Alfonso J. Rodríguez Morales,^{*,**} Melissa Arria,^{**} Jesús A. Benítez,^{***}
José G. Rojas Mirabal,^{***} Sonia Dickson,^{****} Carlos Franco Paredes.^{*****}

^{*}Instituto Experimental José Witremundo Torrealba (formerly Center for Parasitological Research José Witremundo Torrealba), Universidad de Los Andes, Trujillo;

^{**} Environmental Health and Malariology Regional Office, Ministry of Health, Carupano;

^{***} General Direction of Environmental Health and Sanitary Control, Ministry of Health and Social Development, Maracay; ^{****}Hospital de Clínicas Caracas, Caracas; Venezuela; and

^{*****} Emory University, Atlanta, GA, USA.

Acta Científica Estudiantil 2005;3(3):78-83.

*Email: ajrodriguezmd_md@hotmail.com

* This case was previously presented in part at the 19th Sucre Malariology Meeting, Sucre, Venezuela, May 2003..

INTRODUCTION

According to World Health Organization (WHO), approximately 40% of the world's population, mostly those living in the world's poorest countries, is at risk of malaria. The disease was once more widespread but it was successfully eliminated from many countries with temperate climates during the mid 20th century. Today malaria is found throughout the tropical and sub-tropical regions of the world and causes more than 300 million acute illnesses and at least one million deaths annually,^{1,2} including Latin America.

This is in part due to the development of unacceptable levels of resistance to one drug after another in the malaria parasites, especially *Plasmodium falciparum*.³ Additionally, many insecticides are no longer useful against mosquitoes transmitting the disease.^{4,5} All this represents a public health threat, even in those areas where malaria is not endemic, or where *P. falciparum* is not present; due to migration, travels and other people mobilizations, which could spread resistant strains.

We report an unusual case seen in a gold mine traveler from Irapa, Sucre state, Venezuela (where *P. vivax* is endemic, but not *P. falciparum*),⁶ returning from El Manteco, Bolivar state, Venezuela; initially diagnosed as *Plasmodium vivax* malaria, which after a detailed epidemiological, clinical and paraclinical evaluations was diagnosed as imported severe malaria due to *P. falciparum* with recrudescence and therapeutic failure to chloroquine, successfully treated with intravenous quinine.

CASE REPORT

In April 2003, a 24-year-old male presented with complaints of fever, chills, and malaise for 4 days. He was initially seen by a local practitioner in the Irapa District Hospital (Sucre state, northeastern Venezuela) after returning from a 2-month trip to gold mines in El Manteco (Bolívar state, southern Venezuela) (Figure 1) (a zone with high incidence of *Plasmodium falciparum* malaria); being initially diagnosed as a presumptive *Plasmodium vivax* malaria case. He was admitted and treated with chloroquine (CQ) (25 mg/kg/3 days po) and primaquine (PQ) (0.25 mg/kg/14 days po) (this is the national standard treatment policy for *P. vivax* infection). Four days after, paraclinical evaluations including thick and thin blood smears were performed. At this moment non significant additional alterations were seen at those tests, except for mild thrombocytopenia (92,000 platelets/mm³). Hospital's laboratory initial blood smears evaluation indicated *P. vivax* (no stages or parasitemia were reported) (Figure 2). Patient continues with CQ and PQ. Two days later patient presented paleness (but Hb still was normal, 12.9 g/dL) moderate hepatomegaly and a lower urinary tract infection treated with ciprofloxacin. At this time thick and thin blood smears were taken by our Malariology Office revealing a mono-infection due to *P. falciparum* (showing various parasite stages and a load of 4,200 parasites/μL) (Figure 3). As part of our National Malaria Policy, all positive slides and 10% of negative, are re-assessed by a second regional reference microscopist and by a third national reference microscopist to confirm or rule-out the diagnosis. Oral quinine was recommended by us, but the patient's treatment was not changed. He was discharged by the hospital after a week with apparent clinical success and negative slides. Two weeks later patient returned to the hospital again with complaints of fever, chills, and malaise, with clinical and paraclinical evaluations revealing anemia, hypoglycemia, renal failure and moderated increase in hepatic enzymes (AST and ALT). He was admitted again and our Malariology Office was consulted to evaluate this case in detail. Blood samples for paraclinical evaluations were taken again; thick and thin blood smears revealed a significant number of gametocytes of *Plasmodium falciparum* (load of 18,600 parasites/μL) (Figure 4). His family was also evaluated by us, resulting all the members negative for *Plasmodium spp.* No vectors were identified in their peridomestic area, although we found impregnated bed nets in the house. We treated the patient with quinine, initial intravenous infusion of 20 mg/kg in first 4 hours, after that continuing with 10 mg/kg (in 2 hrs) q8h 3 days. Electrocardiograms and biochemical tests were regularly done. Given clinical and paraclinical improvements, patient was switched to oral quinine (10 mg/kg q8h 7 days) and discharged at 4th day. Further slides were all negative, being followed for an additional month. Patient indicates us that in the gold mine 9 workers were febrile at the moment of his departure. No further information of those individuals was obtained. After this case occurred, the hospital's laboratory personnel was re-trained in malaria microscopy diagnosis (considering an acceptable diagnostic concordance index >85% in 100 reference slides).

DISCUSSION

Imported malaria has been an increasing problem in Venezuela, in endemic and non-endemic zones in the last 2 decades.⁷ Different possible reasons exist for this increase, first the increase in the number of travelers to tropical areas, as well as a growing number of people migrating temporarily to malaria-endemic zones, even from an endemic area for certain species to others with different ones. The risk for tourism and other type of travelers is evident and should be a concern for physicians who give pretravel advice or evaluate a returning traveler with fever.

As in this case, where a patient with malaria was seen in an endemic zone, but only for *Plasmodium vivax*, a detailed epidemiological investigation should be done, because if patient was previously in a different endemic zone, where other parasites are endemic, clinical presentations could differ, as happen in this case where patient comes back from a *P. falciparum* endemic zone; where recent studies have demonstrated chloroquine-resistance in circulating strains, even for quinine.⁸ For this reason, in 2004, national policy changed the treatment of *P. falciparum* infection to mefloquine plus artesunate as primary choice therapeutic scheme.

In the last decades, *P. falciparum* has become widely resistant to chloroquine, and resistance to pyrimethamine-sulfadoxine and mefloquine is increasing in some parts of the world,^{9,10} and recrudescence related to this, is commonly described.^{11,12} In other hand, reports of deaths associated with inadequate malaria prophylaxis and therapy in US and Canadian travelers further underscore the importance of adequate use of antimalarial drugs in these individuals,¹³⁻¹⁵ which should be taken into account for the area of travel and the parasite resistance patterns.

Cases as the seen by us, increases the need for additional diagnostic tools in endemic zones, as rapid diagnostic tests, to help in the differentiation of *Plasmodium* species;^{16,17} and enhance the importance of antimalarial susceptibility studies in such areas.^{18,19} Epidemiological surveillance on all kind of travelers should be done in endemic (for domestic and imported cases)²⁰ and non endemic zones where cases with suspicion of malaria should be investigated regarding travel to risky areas.

REFERENCES

1. **Global fund to fight AIDS, tuberculosis and malaria.** Geneva, Switzerland. Available at: URL: <http://www.globalfundatm.org>
2. **Folch E, Hernandez I, Barragan M, Franco-Paredes C.** Infectious diseases, non-zero-sum thinking, and the developing world. *Am J Med Sci* 2003;326:66-72.
3. **van Vugt M, Looareesuwan S, Wilairatana P, McGready R, Villegas L, Gathmann I, Mull R, Brockman A, White NJ, Nosten F.** Artemether-lumefantrine for the treatment of multidrug-resistant falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:545-8.

4. **Gabaldon A.** Difficulties confronting malaria eradication. *Am J Trop Med Hyg* 1972;21:634-9.
5. **Gabaldon A.** Malaria eradication in Venezuela: doctrine, practice, and achievements after twenty years. *Am J Trop Med Hyg* 1983;32:203-11.
6. **Rodriguez-Morales AJ, Sanchez E, Vargas M, Piccolo C, Colina R, Arria M, Franco-Paredes C.** Occurrence of thrombocytopenia in *Plasmodium vivax* malaria. *Clin Infect Dis* 2005;41:130-1.
7. **Rodriguez-Morales AJ, Delgado L, Martinez N, Franco-Paredes C.** Impact of imported malaria on the burden of disease in North-Eastern Venezuela. *Journal of Travel Medicine* 2005 (accepted, in press).
8. **Castro C, Vasquez C, Guevara M, Villegas L.** Eficacia terapéutica de la quinina en el tratamiento de la malaria no complicada por *Plasmodium falciparum* en Venezuela: estudio multicéntrico nacional. *Bol Venez Infectol* 2003;14:41-2.
9. **Vicas AE, Albrecht H, Lennox JL, del Rio C.** Imported malaria at an inner-city hospital in the United States. *Am J Med Sci* 2005;329:6-12.
10. **Barat LM, Bloland P.** Drug resistance among malaria and other parasites. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:969-82.
11. **Sowunmi A, Fateye BA.** Asymptomatic, recrudescing, chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* infections in Nigerian children: clinical and parasitological characteristics and implications for the transmission of drug-resistant parasites. *Ann Trop Med Parasitol* 2003;97:469-79.
12. **Happi CT, Gbotosho GO, Sowunmi A, Falade CO, Akinboye DO, Gerena L, Kyle DE, Milhous W, Wirth DF, Oduola AM.** Molecular analysis of *Plasmodium falciparum* recrudescing malaria infections in children treated with chloroquine in Nigeria. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70:20-6.
13. **Kain KC, MacPherson DW, Kelton T.** Malaria deaths in visitors to Canada and in Canadian travelers: a case series. *Can Med Assoc J* 2001;164:654-59.
14. **Centers for Disease Control and Prevention.** Malarial deaths following inappropriate malaria chemoprophylaxis: United States, 2001. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2001;50:597-9.
15. **Franco-Paredes C, Dismukes R, Nicolls D, Kozarsky PE.** Neurotoxicity due to antimalarial therapy associated with misdiagnosis of malaria. *Clin Infect Dis* 2005;40:1710-1.
16. **Soto Tarazona A, Solari Zerpa L, Mendoza Requena D, Llanos-Cuentas A, Magill A.** Evaluation of the rapid diagnostic test OptiMAL for diagnosis of malaria due to *Plasmodium vivax*. *Braz J Infect Dis* 2004;8:151-5.
17. **Palmer CJ, Bonilla JA, Bruckner DA, Barnett ED, Miller NS, Haseeb MA, Masci JR, Stauffer WM.** Multicenter study to evaluate the OptiMAL test for rapid diagnosis of malaria in U.S. hospitals. *J Clin Microbiol* 2003;41:5178-82.
18. **Degefa T.** *In vivo* sulphadoxine-pyrimethamine sensitivity study Tigray Region, Southern Zone, Alamata Town, September--November 2001. *Ethiop Med J* 2004;42:35-9.
19. **Moreno A, Brasseur P, Cuzin-Ouattara N, Blanc C, Druilhe P.** Evaluation under field conditions of the colourimetric DELI-microtest for the assessment of *Plasmodium falciparum* drug resistance. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001;95:100-3.
20. **Moore CS, Cheong I.** Audit of imported and domestic malaria cases at Kuala Lumpur Hospital. *Br J Clin Pract* 1995;49:304-7.

Figure 1. Map of Venezuela showing Irapa, Sucre state (place where patient lives) ($10^{\circ}34'10.64''$ N, $62^{\circ}34'57.78''$ W) and El Manteco, Bolívar state (where he acquired the *P. falciparum* infection) ($7^{\circ}21'06.06''$ N, $62^{\circ}32'01.40''$ W).



Figure 2. First peripheral thick and thin blood smears misdiagnosed as *Plasmodium vivax* showing trophozoite stages of *Plasmodium falciparum*. (Giemsa, $\times 1,000$).

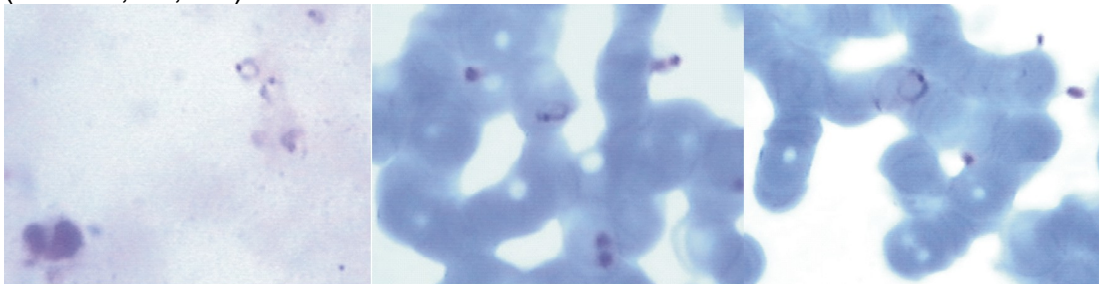


Figure 3. Second peripheral blood smears also showing various stages of *Plasmodium falciparum* (load of 4,200 parasites/ μ L). (Giemsa, \times 1,000).

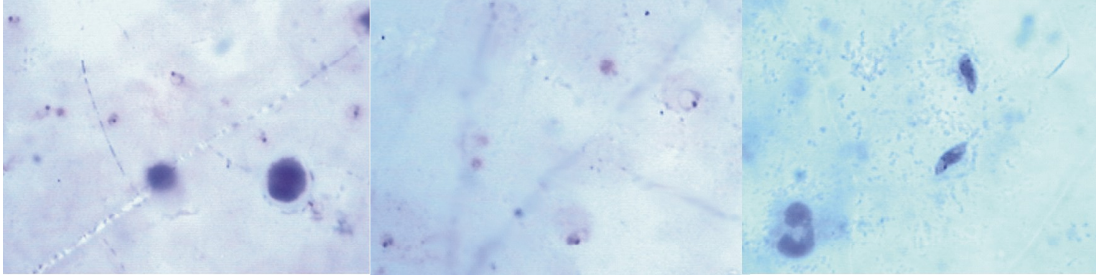
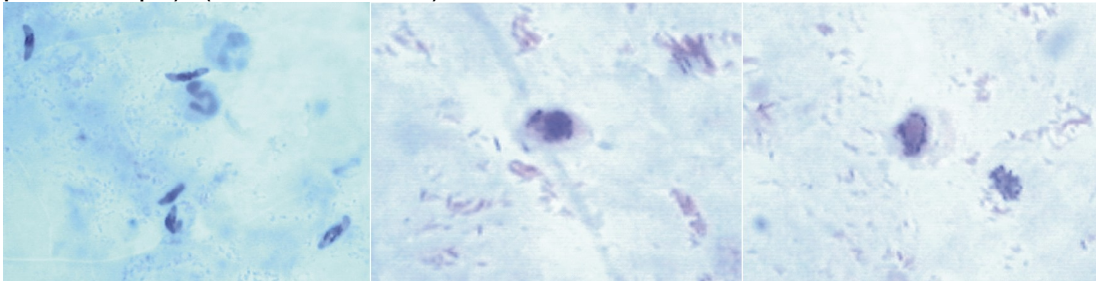


Figure 4. Third peripheral blood smears revealing various stages of *Plasmodium falciparum* including the gametocyte stage (load 18,600 parasites/ μ L). (Giemsa, \times 1,000).



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Epidemiología y Anatomía Patológica del Embarazo Molar

Dra. Sonia M. Dickson G.

*Laboratorio de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas Caracas,
Caracas, Venezuela.*

Acta Científica Estudiantil 2005;3(3):84-91.

**Email: soniad15@yahoo.es*

RESUMEN

La mola hidatiforme es una enfermedad del trofoblasto; producto anormal de una gestación, caracterizado por la degeneración hidrópica de las vellosidades coriales inmaduras. Se clasifica de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud; como embarazo molar a las molas completas y parciales. En la mola completa, se identifica una población uniforme de vellosidades, con marcado edema del estroma y grados variables de hiperplasia del trofoblasto. En la mola parcial, coexisten 2 poblaciones de vellosidades coriales, inclusiones del trofoblasto y proliferación trofoblástica focal especialmente del sincitiotrofoblasto. La incidencia del embarazo molar en Venezuela ha ido en aumento probablemente debido a las condiciones socioeconómicas actuales, pocos estudios se han realizado en la actualidad en nuestros países enfocados en esta problemática. Se analizan las características epidemiológicas, clínicas y anatomopatológicas de esta enfermedad.

Palabras Clave: Embarazos molares, Molas completas y parciales.

ABSTRACT

Hydatiform moles is a trophoblastic disease; an abnormal conception product, characterized by hydropic degeneration of immature chorial villi. The World Health Organization classification includes this disease as molar pregnancies, grouping complete and partial moles. The histopathological features of a complete mole are the following: one population of chorial villi, universal oedema, and variable degrees of trophoblastic hyperplasia. Partial mole diagnostic criteria include two populations of chorial villi, trophoblastic inclusion and polar trophoblastic proliferation, especially of the syncytiotrophoblast, among others. The molar pregnancy incidence in Venezuela has increase probably due to the actual social conditions, few studies has been done in our country focus in this topic. The epydemiological, clinical and anatomopathological features are analyzed.

Key Words: Molar pregnancies, Complete and partial moles.

INTRODUCCIÓN

La mola hidatiforme es una enfermedad del trofoblasto; producto anormal de una gestación, caracterizado por la degeneración hidrópica de las vellosidades coriales inmaduras.¹⁻¹⁰

La Organización Mundial de la Salud define esta entidad, como una placenta anormal con degeneración hidrópica de las vellosidades coriales y grados variables de proliferación trofoblástica;¹¹ forma parte del heterogéneo grupo de lesiones caracterizadas por una proliferación trofoblástica anormal, agrupadas por su manejo y características histológicas bajo la denominación de enfermedad trofoblástica gestacional. Se clasifican como completas o parciales basadas en la morfología macroscópica, la histopatología, y el cariotipo.^{1-3,6,12-24} Las molas completas y parciales se han reconocido como entidades separadas desde 1977 en virtud de su comportamiento biológico.¹⁹

El término neoplasia trofoblástica gestacional se aplica a las neoplasias trofoblásticas que ocurren como resultado de la concepción y hasta 1987 incluía las molas hidatiformes, molas invasivas y coriocarcinomas. Actualmente el embarazo molar se clasifica separadamente.²⁵

EPIDEMIOLOGIA

Se desarrolla en 1 a 1,5/1000 embarazos en EEUU con elevada frecuencia en mujeres mayores de 45 años y recurrencia de 1-2%. En Japón es de 2,0/1000 embarazos y en Europa 0,6 a 1,1/1000 embarazos.^{3,5}

En los países de América la incidencia varía de 0,5 – 8/1000 embarazos, así tenemos que en Colombia es de 3,73, Cuba 1, Brasil 1, Argentina 0,5, Paraguay 0,2 por 1000 embarazos. La incidencia en Venezuela se calcula en 1/1000 embarazos; sin embargo al comparar la incidencia de algunos centros de salud esta resulta variable. En el Hospital Central de Valencia es de 1,32/1000, en el Hospital Central de Maracay 0,40/1000, en el Hospital Universitario Ruíz y Páez (Ciudad Bolívar) 0,64/1000 y en la Maternidad Concepción Palacios de Caracas 0,94/1000 embarazos.^{7,12} En el Hospital Universitario de Caracas es de 1,55/1000. La edad materna continúa siendo el factor asociado de riesgo de mayor connotación en el embarazo molar. Los embarazos por debajo de los 15 años exhiben un moderado incremento del riesgo, mientras aquellos por encima de los 50 años se han asociado a un incremento substancial.¹³

En Venezuela la distribución por grupos etáreos oscila entre 14 y 43 años como edades extremas.¹⁴ Se ha reportado que el rango de edad con mayor frecuencia se ubicó entre los 16 y 30 años. En una revisión de 13 centros hospitalarios venezolanos se expresa que la prevalencia de la mola en nuestro país es mayor en pacientes jóvenes.⁹

El antecedente de enfermedad molar previa aumenta el riesgo de desarrollar un embarazo molar posterior de 1 en 50 embarazos; después del segundo embarazo molar el riesgo es de 1 en 6; y con el tercero el riesgo es tan alto como 1:2.¹³ El embarazo molar repetido o recurrente es una forma poco

frecuente de enfermedad molar.¹⁵ Berkowitz señala que en general el riesgo de desarrollar un embarazo molar recurrente es del 1%, por lo cual concluye que aquellas pacientes con molas hidatiformes completas, parciales o tumores trofoblásticos gestacionales persistentes pueden tener una vida reproductiva normal.¹⁶ Se considera como tal cuando han transcurrido 6 meses después de una gestación molar con descenso progresivo hasta la negativización de las beta gonadotropinas coriónicas humanas (β -human chorionic gonadotrophin β - hCG).¹³

Otros factores incluyen dietas bajas en vitamina A, bajo nivel socioeconómico, mujeres con grupo sanguíneo A, cuya pareja es del grupo sanguíneo O.¹⁶

MANIFESTACIONES CLINICAS

La presentación clínica usual es el sangrado durante el embarazo (73,54%), asociado en ocasiones a anemia. Complicaciones más drásticas como la ruptura uterina con hemoperitoneo se relacionan con el crecimiento exuberante del tejido molar a través de la pared del útero (mola invasora), situación que se presenta con menos frecuencia en los países desarrollados.^{8,12,14,16,18}

Se describe especialmente para las molas completas el aumento desproporcionado del tamaño del útero con respecto a la edad gestacional, así como también evidencias de toxemia tales como hipertensión, edema y albuminuria, en forma característica durante la fase temprana de la gestación.¹⁹ Excepcionalmente puede observarse el hipertiroidismo como resultado de un factor estimulador de la tiroides secretado por el tejido molar.²⁰

La elevación de los niveles de gonadotropina coriónica humana (human chorionic gonadotrophin, hCG) por encima de 200.000 IU/L son sugestivos de enfermedad molar; reviste especial importancia que la prueba detecte todas las formas de hCG y sus subunidades.^{8,15,17} Las molas parciales y completas requieren seguimiento serológico de los valores de hCG.^{8,11,16}

IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

La importancia de la detección de la enfermedad trofoblástica gestacional radica en las siguientes razones:

- 1.- La mola hidatiforme es una complicación relativamente frecuente de la gestación, afirmación basada en los datos epidemiológicos.
- 2.- La posibilidad de determinar el desarrollo temprano de una enfermedad trofoblástica persistente, mediante la monitorización de los niveles circulantes de β - hCG.
- 3.- Evitar la complicación fatal, el coriocarcinoma, el cual es altamente susceptible a la quimioterapia.²³

ANATOMIA PATOLÓGICA

La mola completa es una anomalía cromosómica asociada a hiperplasia del tejido placentario, ausencia de vestigios embrionarios, presencia de degeneración hidrópica con vellosidades edematosas, proliferación del epitelio trofoblástico de grado variable y ausencia de embrión, feto o amnios.^{18,26,27} Los criterios histopatológicos actuales para la clasificación de las molas completas son, la presencia de marcado edema de las vellosidades en virtud de la degeneración hidrópica. Presencia de cavitaciones o cisternas acelulares extensas llenas de fluido, carentes de células mesenquimales, hiperplasia circunferencial del trofoblasto y atipia citológica variable.^{4,6,11}

Las molas hidatiformes completas tempranas (aquellas entre 6,5 a 8,5 y 12 semanas) carecen de dos criterios histopatológicos fundamentales; el edema universal de las vellosidades coriales y las cisternas centrales. Puede observarse hiperplasia circunferencial del trofoblasto. Sin embargo el diagnóstico puede sustentarse en otros hallazgos tales como: la presencia de una población uniforme de vellosidades, caracterizadas por mostrar una forma poligonal e inusualmente alargada con un estroma extremadamente celular con abundantes células estrelladas de color azulado y de aspecto mixoide,^{3,28} Lo cual constituye una característica de gran ayuda en el diagnóstico (Figura 3). Las vellosidades pueden encontrarse plegadas unas sobre otras, formando proyecciones bulbosas. El patrón histológico a menor aumento es descrito como con aspecto de coliflor.

El aspecto macroscópico e histopatológico de las molas hidatiformes completas puede variar de acuerdo a su edad gestacional, así cuando son evacuadas antes de las 12 semanas las vesículas a menudo no están presentes, menos del 25% exhiben cavitaciones, el diámetro medio de las vellosidades es de 5,47mm, la hiperplasia circunferencial del trofoblasto involucra más del 50% de las vellosidades acompañada de un estroma primitivo con vasos sanguíneos estromales prominentes mientras aquellas evacuadas después de las 12 semanas presentan las características clásicas de las molas hidatiformes completas.²⁸

La mola hidatiforme parcial es diagnosticada según los siguientes criterios histopatológicos:

1. Dos poblaciones de vellosidades coriales, unas pequeñas, fibrosas con apariencia de vellosidades normales inmaduras; otras grandes, irregulares y edematosas.
2. Vellosidades coriales de 3-4 mm con cavitación central.
3. Vellosidades coriales irregulares con bordes geográficos e inclusiones de trofoblasto.
4. Hiperplasia focal del trofoblasto, principalmente del sincitiotrofoblasto.^{3,11}

Estas características histopatológicas son consideradas actualmente como criterios diagnósticos mayores para la mola parcial. Aunado a estos hallazgos se describe la evidencia histológica de desarrollo fetal incluyendo la presencia de vasos sanguíneos en el estroma de la vellosidad corial, amnios, cordón umbilical,

disco coriónico y tejidos fetales (Figura 1 y 2). Cuando existen partes fetales reconocidas al examen macroscópico, estas muestran malformaciones; particularmente sindactilia.¹⁻³

Se debe hacer diagnóstico diferencial además con los huevos muertos retenidos en los cuales suele observarse un saco gestacional colapsado, vellosidades pequeñas, algunas con cambios hidrópicos que exhiben una distribución circunferencial a partir del saco gestacional. Carecen de proliferaciones y atipias trofoblásticas; el escaso trofoblasto que existe se encuentra atenuado o aplanado rodeando la vellosidad coriónica. En los abortos hidrópicos no molares, las vellosidades son pequeñas, redondeadas. Las proliferaciones trofoblásticas son polares con aspecto de columnas que parecen originarse de uno de los polos de la vellosidad.^{16,28}

CONCLUSIONES

La mola hidatiforme representa una entidad clinicopatológica de difícil diagnóstico; especialmente al manejar especímenes macroscópicos y evaluar las características histopatológicas. El diagnóstico definitivo está representado por la biopsia del material de curetaje. Por tal motivo es de vital consideración el conocimiento de los criterios mayores que identifican a las molas parciales y completas.

Existe una gran necesidad de profundizar en estudios histopatológicos y genéticos que permitan conocer la realidad de esta enfermedad en nuestro país; así como también considerar los factores de riesgo para cada región en particular, lo cual permitirá nuevos enfoques de esta patología.

REFERENCIAS

1. Szulman AE, Surti U. **The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations.** Am J Obstet Gynecol. 1978 15;131(6):665-71.
2. Szulman AE, Surti U. **The syndromes of hydatidiform mole. II. Morphologic evolution of the complete and partial mole.** Am J Obstet Gynecol. 1978 1;132(1):20-7.
3. Genest D. **Partial Hydatidiform Mole: Clinicopathological Features, Differential Diagnosis, Ploidy and Molecular studies, and Gold Standards for diagnosis.** Int J Gynecol Pathol. 2001; 20(4):315-22.
4. Berkowitz RS, Goldstein DP. **Chorionic tumors.** N Engl J Med. 1996; 335(23):1740-8.
5. Howat AJ, Beck S, Fox H, Harris SC, Hill AS, Nicholson CM, Williams RA. **Can histopathologists reliably diagnose molar pregnancy?** J Clin Pathol 1993; 46(7):599-602.
6. Conran RM, Hitchcock CL, Popek EJ, Norris HJ, Griffin JL, Geissel A, McCarthy WF. **Diagnostic considerations in molar gestations.** Hum Pathol. 1993; 24(1):41-8.
7. Berkowitz RS, Goldstein D, Bernstein M. **Natural History of Partial Molar Pregnancy.** Obstet Gynecol 1983; 66 (5):677-681
8. Messerli ML, Parmley T, Woodruff JD, Lilienfeld AM, Bevilacqua L, Rosenshein NB. **Inter- and intra-pathologist variability in the diagnosis of gestational trophoblastic neoplasia.** Obstet Gynecol. 1987; 69(4):622-626.

9. Female Reproductive System. Gestational Trophoblastic disease In: Rosai J. (Ed) Ackermans Surgical Pathology. 9na edición. New York. Mosby, 2004:1483-1761.
10. Messerli ML, Parmley T, Woodruff JD, Lilienfeld AM, Bevilacqua L, Rosenshein NB. **Inter- and intra-pathologist variability in the diagnosis of gestational trophoblastic neoplasia.** Obstet Gynecol. 1987; 69(4):622-626.
11. Scucces M, Montesinos C, Bello L, Campero G. **Neoplasia Trofoblástica de la gestación. Hospital Central de Maracay. Revisión período 1987-1998.** Rev. Obstet Ginecol Venez 2000; 60 (4):223-27.
12. Paradinas FJ, Browne P, Fisher RA, Foskett M, Bagshawe KD, Newlands E. **A clinical, histopathological and flow cytometric study of 149 complete moles, 146 partial moles and 107 non-molar hydropic abortions.** Histopathology 1996; 28(2):101-10.
13. Briceño R. **Algunos aspectos de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional en Venezuela.** Rev. Obstet Ginecol Venez. 1984, 44(2): 100-128.
14. Bladenier de Suárez C. Capítulo 2. Período de Preparación del Proceso Fundacional 1937-1948. En: Bladenier de Suárez C. Historia Documentada del Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly" Proceso Fundacional: 1937-1968. Talleres de FEPUVA-UCV. Caracas, Venezuela.
15. Genest D, Berkowitz R, Fisher R, Newlands E, Fehr M. **Tumors of the uterine corpus.** In: Tavassoli F, Devilee P, eds. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics. Tumors of the breast and female genital organs. Lyon: Springer-Verlag; 2003:250-54.
16. Silva Cordova M. **Mola Hidatiforme.** Rev. Obstet Ginecol Venez. 1982, 42(1): 21-25.
17. Hancock BW, Tidy JA. **Current management of molar pregnancy.** J Reprod Med. 2002; 47(5):347-54.
18. Paiva de Alvarez S, Zapata L, Santerini R, Pérez C. **Mola Hidatiforme criterios diagnósticos más resaltantes.** Rev. Obstet Ginecol Venez. 1989; 49 (1): 13-17.
19. Zapata L, Rebolledo S, Urbano R, López I. **Embarazo molar repetido. Caso Clínico.** Rev. Obstet Ginecol Venez. 2002; 62 (1): 39-41.
20. Berkowitz RS, Im SS, Bernstein MR, Goldstein DP. **Gestational trophoblastic disease. Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy.** J Reprod Med. 1998; 43(1):81-86.
21. Narasimhan KL, Ghobrial MW, Ruby EB. **Hyperthyroidism in the setting of gestational trophoblastic disease.** Am J Med Sci. 2002; 323(5):285-287.
22. De Abreu L, Ialongo L, Zapata L, González U. **Incidencia de mola parcial en material proveniente de legrado uterino.** Rev. Obstet Ginecol Venez. 2001; 61 (1): 25-30.
23. Hayati AR, Tan GC. **Clinicopathologic and immunohistochemical differences in complete and partial hydatidiform moles in a multiracial Malaysian population.** Int J Gynecol Pathol. 2005 Jul; 24(3):277-85.
24. Garner EI, Lipson E, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. **Subsequent pregnancy experience in patients with molar pregnancy and gestational trophoblastic tumor.** J Reprod Med. 2002; 47(5):380-386.
25. Keep D, Zaragoza MV, Hassold T, Redline RW. **Very early complete hydatidiform mole.** Hum Pathol. 1996; 27(7):708-713.

Figura 1. Mola Hidatiforme Completa con marcado edema del estroma de la vellosidad corial. H-E 100X.

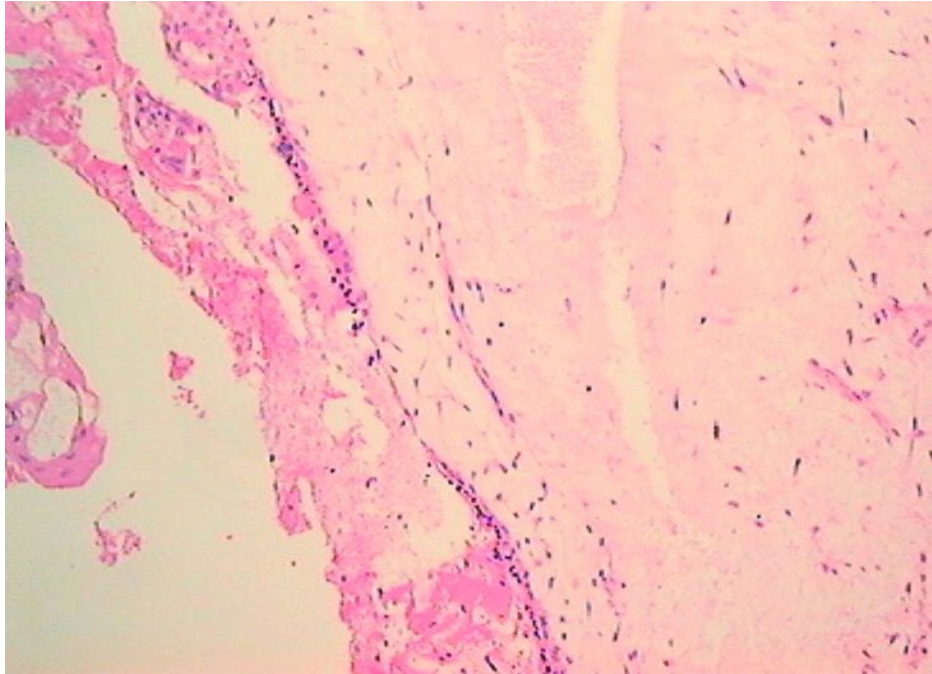


Figura 2. Mola parcial con 2 poblaciones de vellosidades coriales. H-E. 100X.

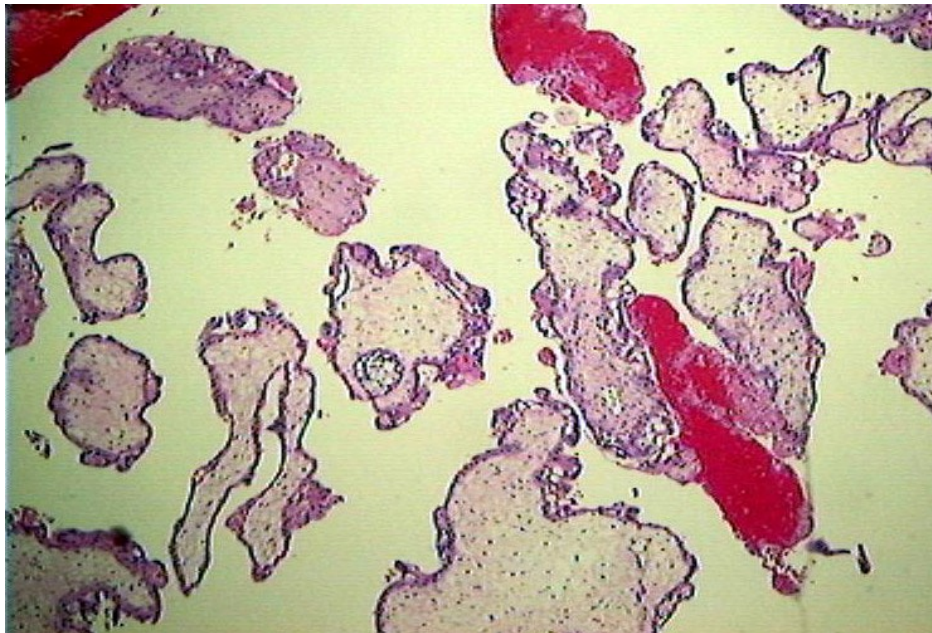
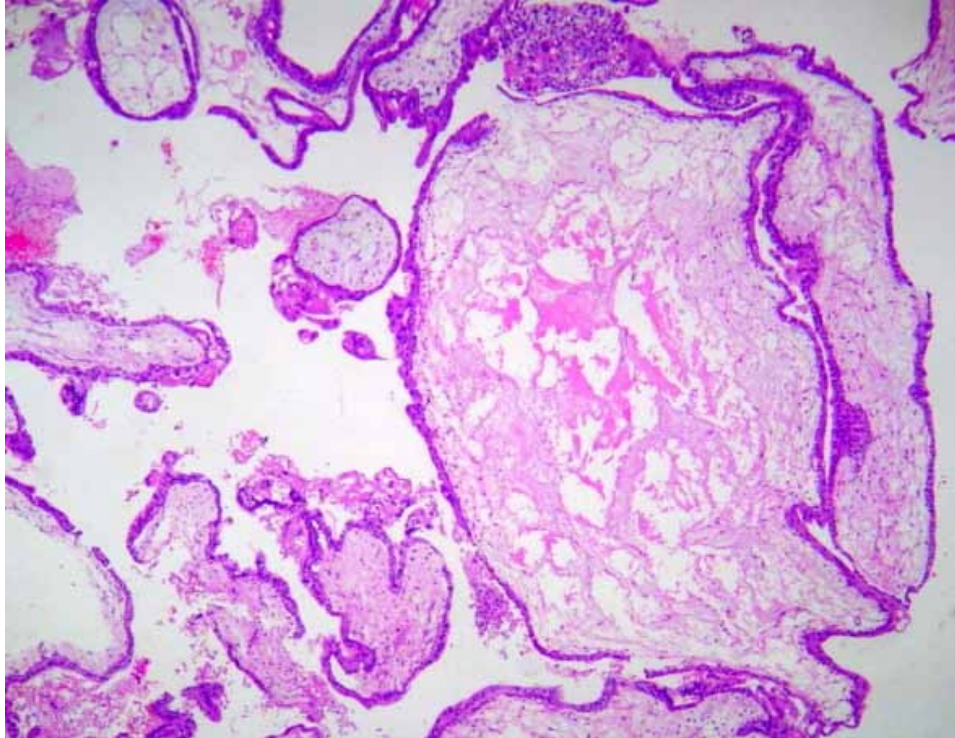


Figura 3. Mola completa temprana con estroma celular y de aspecto mixoide.



Instrucciones a los Autores

Normas de Vancouver

Las “Normas de Estilo Vancouver” constituyen las bases para la presentación de los trabajos científicos en los Congresos Científicos Internacionales de FELSOCÉM, encontradas en los “Requisitos Uniformes de Los Manuscritos Propuestos para la Publicación en Revistas Biomédicas” elaboradas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, siendo la edición de 1997 la utilizada por el Comité Evaluador del Congreso.

A. Extensión y presentación in-extenso.

1. Se realizará en papel blanco tamaño carta (216 x 279 mm) o en la medida estándar ISO A4 (212 x 297 mm), mecanografiadas a una sola cara. El trabajo científico no excederá las 15 páginas.

2. Cada página será enumerada en el ángulo superior derecho, incluyendo la página del título y la del resumen.

3. Cada página contendrá como máximo un total de **25 líneas, a doble espacio.**

4. El tamaño de la letra será en **formato de 10 puntos.**

5. **Ningún** margen de la hoja debe ser **menor de 3 cms.**

6. Al final de cada línea no debe quedar cortada ninguna palabra.

7. Cada una de las siguientes secciones ha de comenzar en hoja aparte: página del título, resumen y palabras clave, texto, agradecimientos, bibliografía, cada uno de los cuadros, figuras y los pies o epígrafes.

8. Cualquier trabajo que no cumpla alguno de estos requisitos quedará al margen de la publicación del libro de resumen del Congreso.

B. Contenido del in-extenso.

1. Página del título

a. Título del trabajo: Claro y específico, **que no exceda las 15 palabras** con información necesaria para clasificar el artículo.

b. Nombres y apellidos de los autores.

c. Nombres y apellidos de los asesores y grado académico más importante.

d. Afiliación institucional.

e. Mes y año en que se presenta el reporte.

2. Resumen

La página del resumen debe contener el título del artículo, inmediatamente debajo deben colocarse **un máximo de 4 palabras claves**. Utilice para ello los términos de la lista **Medical Subject Headings** (MeSH) -Encabezamientos de materia médica- del **Index Medicus**; en el caso de términos de reciente aparición que todavía no estén representados en los MeSH, pueden usarse las expresiones corrientes.

El resumen constituye el contenido esencial del reporte y contiene el planteamiento del problema, metodología, resultados más importantes (proporcione datos específicos y, de ser posible, su significación estadística) y principales conclusiones. Haga hincapié en los aspectos nuevos e importantes del estudio o las observaciones. **No debe exceder de 250 palabras, no debe llevar bibliografía y debe ser redactado en forma impersonal.**

3. Introducción

- a. No debe ser mayor de 2 páginas del texto.
- b. Debe tener el problema de investigación y los artículos de apoyo teórico, objetivos e hipótesis.
- c. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
- d. No es recomendable que los autores expongan una introducción amplia o que trate de demostrar que los investigadores poseen gran conocimiento sobre el tema.

4. Materiales y métodos

- a. Trata de la metodología empleada por los investigadores y constituye la parte más importante del reporte.
- b. Debe incluirse el tipo de estudio, diseño del mismo y logística.
- c. Se deben incluir los **sujetos, materiales y procedimientos**.
- d. **Sujetos:** Se incluye selección muestral (criterios de inclusión, exclusión y eliminación), forma de realización del muestreo, particularidades de los sujetos (raza, edad, sexo, peso, etc.).
- e. **Materiales:** Se utiliza en trabajos realizados en laboratorios o con animales de experimentación. Debe incluir descripción de instrumentos (debe darse el nombre de aparatos y dirección del fabricante entre paréntesis), cuestionarios, validez, confiabilidad y estandarización de dichos elementos.
- f. **Procedimientos:** Debe describirse detalladamente y paso a paso lo que se hizo. **No es necesario describir procedimientos conocidos por la mayoría (Tensión arterial, etc.), sino cuál método se utilizó.** En el caso de trabajar con animales o plantas se debe anotar el nombre científico de éstos. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, incluyendo nombres genéricos, dosis y vías de administración.
- g. **Ética:** Cuando informe sobre experimentos en seres humanos, indique si los procedimientos seguidos estuvieron de acuerdo con las normas éticas del comité

(institucional o regional) que supervisa la experimentación en seres humanos o con la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1983. Cuando dé a conocer experimentos con animales, tiene que indicar si se cumplieron las normas de la institución o de cualquier ley nacional acerca del cuidado y el uso de animales de laboratorio.

h. **Estadística:** Debe describirse el manejo estadístico de los datos, que incluye los métodos estadísticos utilizados. Siempre que sea posible se deben cuantificar los datos y expresarlos con indicadores de error o incertidumbre de la medición (Intervalos de Confianza). Proporcione detalles de los métodos de aleatorización. Si se usaron medios para enmascarar las observaciones (método ciego), descríbalos junto con la única salvedad son los documentos considerados como de dominio público.

5. Resultados

Los hallazgos obtenidos en el estudio se presentarán en esta sección.

- a. Debe ser de manera clara, concisa y sólo deben ser mencionados los datos más importantes, pues de ellos son obtenidas las conclusiones.
- b. Es óptimo que los resultados obtenidos concuerden con la hipótesis planteada, pero ello no implica que los estudios que no concuerden con la hipótesis sean estudios mal elaborados, al contrario, demuestra la honestidad por parte del investigador.
- c. Es recomendable que en la presentación de los resultados éstos sean referidos a las tablas o cuadros donde están representados y complementados.
- d. No deben ser comentados ni analizados pues esto se realizará en la siguiente sección.

6. Discusión

Es una sección muy importante pues la claridad en este punto facilitará al lector concluir la importancia del estudio.

La estructura de una buena discusión incluye:

- a. Precisar el significado de los hallazgos, supeditados a los resultados obtenidos en la investigación.
- b. Explicar los alcances de los resultados obtenidos, ampliando la información al respecto, incluso expresando inferencias adicionales de los hallazgos de investigación.
- c. Relacionar o confrontar los resultados del estudio con observaciones o experiencias previas referidas en los antecedentes, exponer las conclusiones del estudio y las implicancias presentes y futuras del mismo. **La discusión no debe ser una descripción de los resultados.**
- d. No reclamar ninguna clase de prioridad ni referirse a trabajos que aún no estén terminados. Proponer nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello, pero identificándolas claramente como tales. Cuando sea apropiado puede incluir recomendaciones.

7. Reconocimientos

En este apartado el autor manifiesta el reconocimiento a las personas que contribuyeron a la realización del trabajo de investigación en distinta índole: moral, técnica, económica, etc.

8. Referencias bibliográficas y bibliografía

Se debe seguir las recomendaciones del **Index Medicus**. Permiten al lector profundizar sobre el tema que trata el artículo. Numere las referencias en forma consecutiva, según el orden en que aparecen en el texto.

- a. Deben incluirse las referencias accesibles eliminando fuentes secundarias, tesis, comunicaciones verbales, etc.
- b. Deben ser entre 10 y 20 referencias actualizadas con no más de 10 años de haber sido publicadas (salvo excepciones).
- c. Cuando se hagan citas, deben ser enumeradas en orden ascendente con la acotación respectiva y sólo en números arábigos.

Al hacer la cita de un libro:

- 1) Apellido inicial y nombre de cada autor seguido de una coma, finalizando con un punto.
- 2) Título del libro, escribiendo sólo la primera letra en mayúscula, finalizando con un punto.
- 3) A partir de la segunda edición se coloca de qué edición trata, seguida de un punto.
- 4) Ciudad donde se editó, seguida de dos puntos y el nombre de la casa editorial omitiendo la palabra "Editorial", seguida de una coma se coloca el año del libro y seguida de dos puntos las páginas consultadas.
Ej.: Robbins S, Cotran R, Kumar V. Patología estructural y funcional. 4a. Ed. Barcelona: Interamericana-Mc Graw-Hill, 1990: 450-482.

Capítulo de un libro:

- 1) Apellido inicial y nombre de cada autor seguido de una coma, finalizando con un punto.
- 2) Título del capítulo, escribiendo sólo la primera letra en mayúscula, seguido de la palabra In finalizando con dos puntos.
- 3) Apellido inicial y nombre de cada uno de los editores seguido de un punto.
- 4) Título del libro. A partir de la segunda edición se coloca de qué edición trata, seguida de un punto.
- 5) Ciudad donde se editó, seguida de dos puntos y el nombre de la casa editorial omitiendo la palabra "Editorial", seguida de un punto y coma se coloca el año del libro y seguida de un punto las páginas consultadas, abreviando la palabra página, seguido de otro punto y separando las páginas con un guión terminando al final con un punto.
Ej.: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd de. New York: Raven Press; 1995.p.465-78.

Al hacer la cita de una revista:

- 1) Apellido de cada autor seguido de la inicial del nombre, separados por coma (si excede 5 autores se anotarán éstos y luego las palabras et al.) y punto al final.
 - 2) Título del artículo en negrilla seguido de un punto.
 - 3) Nombre abreviado de la revista según el Index Medicus seguida del año de edición de la revista, seguido de punto y coma.
 - 4) El número de la revista seguido de dos puntos.
 - 5) Las páginas que comprende el artículo seguidas de un punto.
- Ej.: Estirado E, Arzuaga J, Roman F et al. **Absceso cerebral. Revisión clínica de 26 casos.** Rev Clin Esp 1995;195:304-307.

9. Tablas

Una tabla o cuadro nos permite presentar los datos obtenidos, elaborados de tal manera que se pueda omitir una explicación en forma de texto. Estas tablas contarán con:

- a. Cada cuadro debe presentarse en hoja aparte al final del artículo.
- b. Número de tabla, debe ir en negrilla alineado a la izquierda de la tabla y antes del título, deberá tener un orden consecutivo a lo largo de todo el trabajo, señalado por un número arábigo.
- c. Título, viene seguido del número de tabla. Deberá ser lo más claro posible y describir en forma completa la información contenida, además indicará el lugar y la fecha de origen de la información.
- d. Las categorías en las que se agrupan los datos van centradas en su columna correspondiente.
- e. No se usarán líneas verticales y sólo habrá tres horizontales, una después del título, otra a continuación del encabezado de la columna y otra al final del cuadro.
- f. Todo vacío deberá llenarse con un cero, un guión o una llamada explicativa.
- g. Pie o nota de tabla, deberá ir cuando se necesite aclarar un término. Se indicará a continuación de la línea sólida inferior.
- h. La fuente del cuadro es el último dato de la tabla.
- i. Si se incluyen datos publicados o inéditos provenientes de otra fuente, obtenga la autorización necesaria para reproducirlos y conceda el reconocimiento cabal que corresponde.
- j. No deben presentarse tablas innecesarias o no relacionadas con los objetivos de la investigación, limite el número de tablas al mínimo necesario.

10. Ilustraciones

Son las ayudas visuales de cualquier tipo (gráficos, organigramas, mapas, dibujos, fotos, etc.). Las ilustraciones deben agregar información y no duplicar la de las tablas.

- Las normas de presentación de las figuras son:
- a. Se identificarán con números arábigos.
 - b. Cada número irá precedido de la palabra figura, la cual se escribirá en mayúscula y alineada a la izquierda.
 - c. Títulos concisos y explicativos.
 - d. Deben ser claras y sencillas.
 - e. Se enviará entre hojas de cartón para protección.

- f. Deben estar identificadas por el reverso.
 - g. No se pondrán notas al pie de la figura, pero se identificará la fuente si se ha tomado de otra publicación.
 - h. Los títulos de todas las figuras se anotarán en orden numérico en una hoja de papel independiente.
 - i. En caso de fotografías, son preferibles en blanco y negro de buena calidad, identificadas en el dorso con un título claro y breve. Si la foto es de un paciente, éste no debe ser identificable; de lo contrario se deberá anexar la carta del paciente o de un familiar si éste ha fallecido que autorice su publicación posterior.
 - j. Si la figura ya fue publicada, se debe hacer el reconocimiento de la fuente original y presentar la autorización por escrito que el titular de los derechos de autor concede para reproducirla. Este permiso es necesario, independientemente de quién sea el autor o la editorial; la
- resultados que dieron. Informe sobre las complicaciones del tratamiento. Especifique el número de observaciones. Indique las pérdidas de sujetos de observación (por ej. las personas que abandonan un ensayo clínico). Debe especificarse cualquier programa de computación de uso general que se haya empleado.

11. **Abreviaturas, siglas y unidades de medidas**

Utilice únicamente abreviaturas ordinarias. **Absténgase de usar abreviaturas en el título y el resumen.**

- a. Si se menciona por primera vez deben estar acompañadas de su significado y luego entre paréntesis la abreviación.
- b. Deben ser escritas solamente en español, a menos que sean siglas que se acepten como nombres. Ej.: ELISA.
- c. Las unidades de medida deben ser las correspondientes al Sistema Internacional (SI). Los símbolos de las unidades no toman la terminación en plural y sólo van seguidos de punto en caso de que se encuentren al final de la frase.
- d. Las cifras deben agruparse en tríos dispuestos a la derecha e izquierda de la coma decimal y separadas entre sí por un espacio simple. No deben separarse por ningún signo de puntuación.