

¿Cuál es su diagnóstico?

Juan Carlos Mantilla Suárez*
Alexandra Rodríguez Pérez**

*Radiólogo, jefe del Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas de la Fundación Oftalmológica de Santander y Clínica Carlos Ardilla Lülle (FOSCAL). Coordinador del posgrado Radiología e Imágenes Diagnósticas, Universidad Autónoma de Bucaramanga.

**Residente IV de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB).

Correspondencia: Dr. Mantilla, Centro Médico Carlos Ardilla Lülle, piso 5, Urbanización El Bosque.

Paciente de sexo masculino de tres años de edad, remitido de Saravena, Arauca, porque desde hace dos meses notan los padres que se le puso “la niña del ojo” de color blanco. No hay antecedentes perinatales de importancia, en especial de prematuridad; no refiere trauma ni signos de infección, tampoco hay antecedentes familiares.

El paciente fue valorado, encontrándose que el ojo derecho no fija ni sigue y el ojo izquierdo sí fija y sigue satisfactoriamente. Al examen con la lámpara de hendidura en el ojo derecho presenta leucocoria, no hay neovasos en el iris y se apreció una masa retrocristaliniana muy vascularizada; la presión intraocular está disminuida. En el ojo izquierdo el segmento anterior está normal.

Al fondo del ojo, previa dilatación de la pupila, el ojo derecho muestra desprendimiento de la retina acompañado de una masa inferonasal con hemorragia. En el ojo izquierdo, el polo posterior y la periferia no muestran alteraciones.

Se le practicó ecografía ocular modo A y correlacionada con los hallazgos de la ecografía en modo B correspondieron a hiperecogenicidad de la cámara vítrea con desprendimiento coroideo. No se identificaron calcificaciones (Figura 1).

Se le practicó tomografía axial computarizada (TAC) de órbitas (Figura 2) y posteriormente resonancia magnética (RM) de globos oculares y de cerebro (Figura 3).

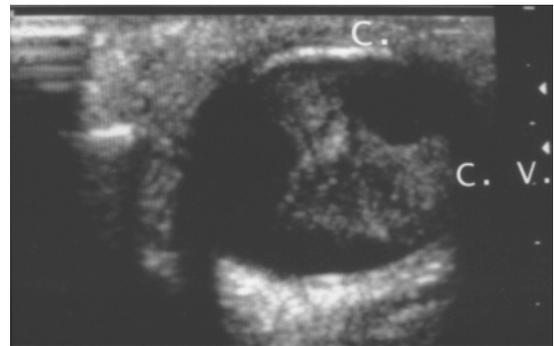


Figura 1. Ecografía ocular modo b



Figura 2. TAC con contraste

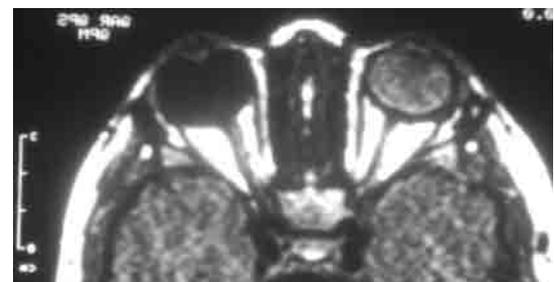


Figura 3. Resonancia magnética

¿Cuál es su diagnóstico?

En la figura 1 se puede observar una ecografía ocular modo B que muestra anteriormente hiperecogenicidad normal del cristalino (C); la cámara vítrea (CV), normalmente anecógena, está hiperecogena por desprendimiento coroideo.

La figura 2, un TAC con contraste, permite apreciar una ligera asimetría en el tamaño de los globos oculares por ser más pequeño el derecho, en el que hay hiperdensidad de la cámara vítrea, sin evidencia de masa ni calcificaciones. El nervio óptico y los músculos oculomotores no muestran alteraciones.

La figura 3 corresponde a una resonancia magnética, en la que el panel A deja observar la secuencia en eco spin ponderada para T1 que muestra el globo ocular derecho con hiperintensidad de la cámara vítrea comparado con el ojo izquierdo; no se identifica masa hipertensa en dicha estructura. El panel B permite analizar un eco spin ponderado para T2 que muestra la señal de la cámara vítrea en el ojo izquierdo que también es alta. Y finalmente, el panel C permite observar en la secuencia de T1 con administración de contraste paramagnético (gadolinio) que la hiperintensidad del vítreo en el ojo izquierdo persiste realzando una imagen lineal ondulada de localización central que corresponde al desprendimiento de la retina asociada a la hemorragia vítrea.

Leucocoria

Es el reflejo pupilar de color blanco, blanco-grisáceo o rosado, consecuencia de una lesión intraocular, sea una membrana, hemorragia, masa ó desprendimiento de retina. El grado de leucocoria depende del tamaño, localización y pigmentación de la lesión intraocular, y puede ser parcial o total, unilateral o bilateral (Figura 4).

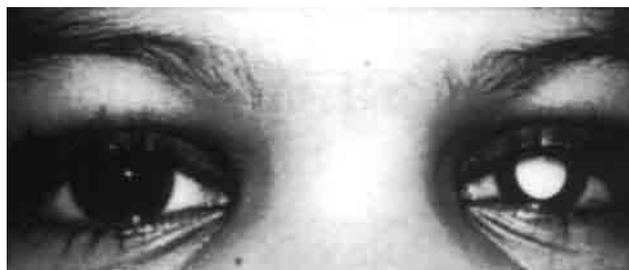


Figura 4. Leucocoria. Se aprecia reflejo pupilar blanco en el ojo izquierdo

Entre los diagnósticos diferenciales de leucocoria están:

- ◆ Retinoblastoma.
- ◆ Vítreo primario hiperplásico persistente.
- ◆ Retinopatía de la prematuridad.
- ◆ Enfermedad de Coats.
- ◆ Catarata congénita.
- ◆ Toxocariasis.
- ◆ Desprendimiento retiniano total.

La primera patología a descartar en este paciente es el retinoblastoma, por su carácter maligno y mortalidad asociada, aunque también hay otras lesiones que si bien son benignas pueden simular un retinoblastoma, como son el vítreo primario hiperplásico persistente, la retinopatía de la prematuridad y la enfermedad de Coats. Los signos clínicos y la exploración en el paciente tienen sólo dos meses de evolución lo que elimina la posibilidad de catarata congénita, tampoco refieren los padres contacto con cachorros ni hay signos de infección por toxocara caninis. Tampoco se observó desprendimiento de retina total durante el examen de fondo de ojo.

En este caso el diagnóstico es una enfermedad de Coats al correlacionar la edad del paciente, los antecedentes clínicos, los hallazgos en el examen oftalmológico y la valoración imaginológica.

Los diagnósticos diferenciales

Enfermedad de Coats

Diagnóstico clínico. Es una anomalía vascular primaria de la retina llamada "telangiectasia retiniana idiopática" asociada a un desprendimiento retiniano exudativo. George Coats hizo la primera descripción de esta entidad en 1908. Gómez Morales clasificó la enfermedad de Coats en cinco estadios, basados en la severidad de las anomalías que resultaban de los cambios vasculares:¹

- Estadio 1: exudados sólo de carácter focal.
- Estadio 2: exudado intraretiniano masivo.
- Estadio 3: desprendimiento retiniano exudativo parcial.
- Estadio 4: desprendimiento retiniano total.
- Estadio 5: complicaciones secundarias a un desprendimiento retiniano crónico.

Esta enfermedad es más frecuente en niños, predominando en varones (69% - 85%), aunque

también se ve en los adultos. Casi siempre es de carácter unilateral en 80-90% de los pacientes y no se ha hallado predisposición racial, genética o familiar.

La interrupción de la barrera hemato-retiniana produce la fuga del exudado lipídico que puede coalescer y aparecer como una masa amarilla subretiniana.

Los vasos anormales son usualmente hallados en los cuadrantes temporales de la retina, pero pueden ocurrir en cualquier parte. La progresión de la alteración de los vasos lleva al desprendimiento de la retina con lo que inicia la sintomatología y puede progresar hacia el cierre del ángulo o neovascularización del iris, con ceguera y dolor ocular por un glaucoma congestivo agudo.^{2,3}

Diagnóstico imaginológico. En casos avanzados, el desprendimiento retiniano explica los hallazgos. Es muy similar a un retinoblastoma exofítico porque ambas entidades presentan la tríada de desprendimiento retiniano, vasos retinianos dilatados y apariencia de masa subretiniana. Se han reportado casos de diagnóstico confuso en que enfermedades de Coats avanzadas han terminado en enucleación cuando ha sido imposible diferenciarlas de una lesión tumoral maligna como es el retinoblastoma.

En fases precoces imaginológicamente se obtiene poca información y los hallazgos pueden ser esencialmente normales o inespecíficos con microftalmia.

El diagnóstico diferencial entre retinoblastoma, vítreo primario hiperplásico persistente y endoftalmitis es difícil. Los antecedentes, el examen oftalmoscópico y la imaginología son indispensables. En ecografía ocular los hallazgos pueden variar desde no encontrar alteraciones hasta apreciar un aumento de la ecogenicidad del vítreo por hemorragia además de la imagen típica en embudo por un desprendimiento retiniano. Muy característico es el hallazgo de cristales de colesterol que dan la ecografía específica.

En TAC el exudado subretiniano se presenta como hiperdensidad intraocular homogénea, más densa que el vítreo. El espesor de la retina de 0,5 mm en el disco óptico y 0,1 mm en la periferia sobrepasa la capacidad resolutive del TAC. Después de la inyección endovenosa se demuestra un realce lineal delante del exudado subretiniano, sin captación en el espacio subretiniano a diferencia de una masa tipo retinoblastoma donde la masa capta el contraste.¹

La RM es superior al TAC para diferenciar el Coats del retinoblastoma no calcificado.⁴ En resonancia magnética el exudado subretiniano es de señal hiperintensa tanto en T1 como T2, comparado con el vítreo normal en el ojo contralateral (Figura 5).

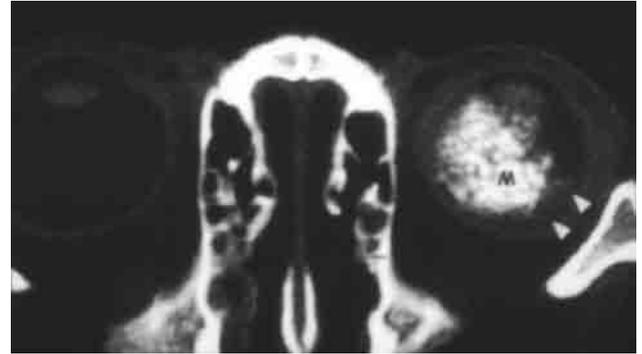


Figura 5. Retinoblastoma en TAC. Masa (m) intraocular izquierda calcificada; las cabezas de flecha blancas muestran componente no calcificado de la masa.

La señal alta se correlaciona con el contenido de colesterol y lípidos en el exudado en el T1, y en el T2 por la mezcla de productos derivados de la sangre.

Después de la administración de gadolinio no hay realce de la región subretiniana. Moderado a marcado realce lineal se observa en la interfase entre un exudado anormal y el remanente vítreo, de localización anterior.

Retinoblastoma

Es el tumor intraocular maligno primario de retina más común en niños, lo que implica la necesidad de diagnóstico rápido para minimizar la mortalidad asociada, que llega a 100% cuando hay compromiso extraocular sin tratamiento sistémico, pero si el diagnóstico es precoz la supervivencia a 5 años supera el 92%.^{2,3}

La incidencia mundial es de 1 por cada 18 a 30 mil nacidos vivos. Corresponde al 90% de masas oculares en niños menores de 5 años, sin predominio de género.^{5,6}

Los tipos de retinoblastoma son el no hereditario caracterizado por ser un tumor unilateral, solitario, sin historia familiar y no se trasmite a los hijos, y el tipo hereditario por mutación de la célula germinal, con alto grado de penetrancia, con historia familiar y la mayoría son casos nuevos, siendo multifocal o bilateral.⁷

Se reconoce la delección de la región q14 del cromosoma 13 en 1-3%. Los sobrevivientes de la forma hereditaria

tienen alto riesgo de desarrollar un segundo tumor maligno no ocular, siendo el más común el osteosarcoma.

Otra manifestación del gen del retinoblastoma es la manifestación como retinoblastoma trilateral: localizándose compromiso ocular bilateral y un tercer sitio en la pineal o en la región paraselar.⁴

Diagnóstico clínico. El 60% de los pacientes presentan leucoria, siendo el estrabismo el segundo signo de manifestación, seguido por el ojo rojo, el dolor agudo secundario a glaucoma agudo y la mala visión.

El retinoblastoma tiene varios patrones de crecimiento:

- ◆ Endofítico: crece hacia el vítreo con fragmentos que pueden flotar y corresponden a las siembras vítreas.
- ◆ Exofítico: crece en el espacio sub-retiniano llevando a desprendimiento de retina.
- ◆ Difuso: atípico, simula masa, hemorragia o inflamación, en la mayoría de los casos no tiene calcificaciones, las cuales sólo son observadas en menos del 14% de este tipo de retinoblastoma. Es más frecuente en adultos.⁴

Todos los tipos pueden infiltran la cabeza del nervio óptico pudiendo existir invasión al quiasma y al espacio sub-coroideo. Las metástasis suelen ocurrir tempranamente siendo raras después de los 3 años de tratamiento.^{2,7} La incidencia de segundos tumores es del 20% a 10 años, 50% a los 20 años y 90% a los 30 años.⁴ Aunque es infrecuente, se han reportado recidivas tumorales post enucleación.

Las vías de diseminación metastásica son:

1. Del nervio óptico al cerebro o al espacio subaracnoideo y luego al cerebro.
2. Del nervio óptico hacia la orbita.
3. Vía hematogena por la circulación coroidea, siendo raras las metástasis a pulmones.
4. Es raro el compromiso del segmento anterior que puede llevar a diseminación linfática.

Diagnóstico imaginológico. Además del análisis de la lesión intraocular se debe descartar la diseminación retrobulbar, metástasis o un segundo tumor.

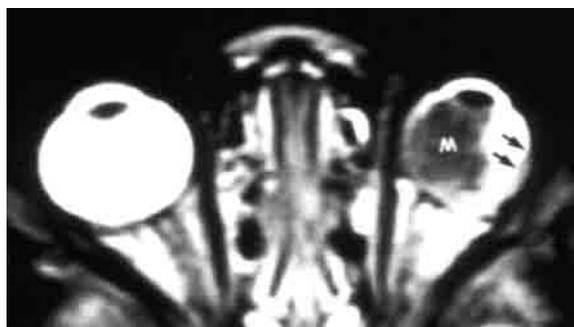
La ecografía tiene una sensibilidad del 80%^{4,5} requiere previa estandarización de las patologías para la utilización del modo A; con el modo B se caracteriza la masa, su localización, tamaño, extensión y presencia

de calcificaciones. La imaginología con RM ofrece mayor información para el diagnóstico diferencial del ojo leucocórico, aunque no es sensible para detectar calcificaciones (Figura 6):^{2,4}

- ◆ En T1 la masa es ligera o moderadamente hipertensa respecto al vítreo normal.
- ◆ En T2 la masa es marcada a moderadamente hipotensa.
- ◆ En T1 con gadolinio la masa realza, mostrando zonas que persisten de baja señal cuando hay focos de necrosis calcificados.



Figura 6. A. Retinoblastoma en resonancia magnética en eco spin ponderado para T1 en donde hay masa hiperintensa (r) en el globo ocular izquierdo. El ojo derecho es sano.



B. Retinoblastoma en resonancia magnética en eco spin ponderado para T2 con masa (m) infiltrante hipointensa con extensión al aspecto temporal en el globo ocular izquierdo.



C. Retinoblastoma en resonancia magnética con gadolinio; T1 realizado con secuencia de supresión grasa que muestra moderada captación de la masa (m) y del componente temporal (flechas blancas).

Vítreo primario hiperplásico persistente

Se debe a una falla de la regresión normal del sistema vascular hialoideo embrionario, con persistencia de varias porciones del vítreo y túnica vascular del cristalino con proliferación extensa del tejido conectivo asociado.⁵

Los primeros vasos que experimentan regresión son los hialoideos propios, seguidos por la túnica vascular lenticular y, finalmente, la arteria hialoidea principal.

Diagnóstico clínico. Se evidencia al momento del nacimiento en recién nacidos a término por la presencia de leucocoria unilateral con microftalmía.⁴ Aunque el cristalino es transparente se aprecia una masa fibrovascular posterior que desarrolla catarata. La hemorragia vítrea por los neovasos no involucionados genera desprendimiento de retina. Sin tratamiento se produce glaucoma.⁶

En ecografía hay pérdida de la anecogenicidad normal del vítreo por hemorragia o la imagen en embudo por el desprendimiento retiniano.

Manifestaciones en TAC:

- ◆ Microftalmos, aunque puede ser mínimo o faltar.
- ◆ No hay calcificaciones.
- ◆ Vítreo con densidad aumentada.
- ◆ Captación del vítreo anormal.
- ◆ Densidades intravítreas que sugieren la presencia de tejido fetal o desprendimiento congénito de la retina.
- ◆ Niveles líquido serosanguinolentos.
- ◆ El cristalino puede ser pequeño e irregular.

En RM hay hiperintensidad vítrea tanto en la secuencia de T1 como en T2, asociado a malformación del nervio óptico y la retina (Figura 7).

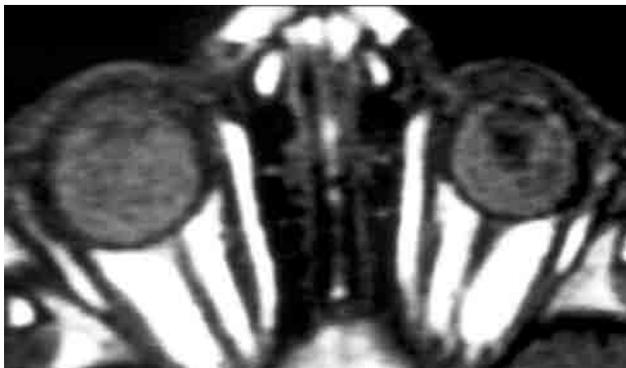
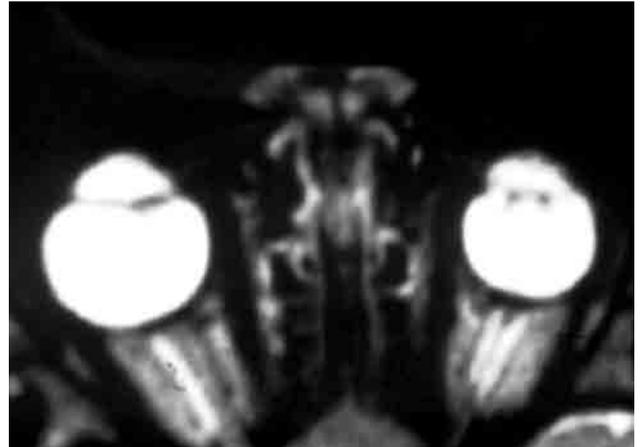


Figura 7 A. Vítreo primario hiperplásico persistente en resonancia magnética en T1, en donde se aprecia microftalmos izquierdo.



B. Vítreo primario hiperplásico persistente en resonancia magnética en T1 con gadolinio; la señal es anormal en el cristalino izquierdo con masa retrolental que realza después de la administración del contraste. Hay incremento de la captación relacionado con elongación del proceso ciliar causada por vascularización anormal.

Retinopatía de la prematuridad

Es la combinación de factores ambientales y congénitos que impiden la génesis vascular normal de la retina fuera del útero. Se produce como consecuencia de la inmadurez, bajo peso y baja edad gestacional, expuestos a oxígeno. Por lo general se presenta en paciente con antecedentes de peso bajo al nacer (<1500 gramos, prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional) con oxigenoterapia e incubadora.

Característicamente es bilateral, aunque asimétrica y se asocia a vitreo primario hiperplásico persistente.⁵ Hay cinco estadios: línea demarcatoria, cresta o pliegue, cresta con proliferación fibrovascular, desprendimiento de retina parcial con compromiso o no de la mácula, y desprendimiento total de retina.⁷

En ecografía se aprecia el volumen de los globos oculares por la microftalmía con aumento de la ecogenicidad vítrea si hay hemorragia y la hiperecogenicidad de las calcificaciones con su respectiva sombra acústica posterior.

En TAC se valora la asimetría de los globos oculares si la microftalmía es unilateral aunque también puede ser bilateral; es muy sensible para identificar calcificaciones a diferencia de la RM en donde el calcio no da señal. Si hay aumento en la señal por hemorragia la señal es hiperintensa tanto en las secuencias de T1 como en T2 (Figura 8).



Figura 8 A. Retinopatía de la prematuridad en secuencia para T1, donde se aprecian ojos microftálmicos, más marcado el izquierdo. El aumento de la intensidad es causado por desprendimiento de retina.



B. Secuencia para T2, con hiperintensidad de ambos globos oculares.

Referencias

1. Deepak E, Mahmood M, et al. Coats disease and persistent hyperplastic primary vitreous. Role of MR imaging and CT. *Radiol Clin N Am* 1998; 36: 1191-231.
2. Mafee, Golddenberg et al. Retinoblastoma and simulating lesions: role of the CT and MR imaging. *Radiol Clin N Am* 1987; 25: 667-81.
3. Kirks D. Practical pediatric imaging diagnostic radiology of infants and children. s.c., 3 ed, 1997: 210-7.
4. Kaufman L, Mafee MF. Retinoblastoma and simulating lesions: role of CT, MR imaging and use of Gd-DTPA contrast enhancement. *Radiol Clin N Am* 1998; 36: 1101-17.
5. Som P, Bergeron T. *Radiología de cabeza y cuello*. s.c., 2 ed, año: 713-28.
6. Potter P, Shields J, et al. MRI of the eye and orbit. Tumors and pseudotumors of the retina. s.e., 1995: 93-5.
7. Taylor D. *Paediatric ophthalmology*. s.c., 2 ed, 1997: 519-37.
8. Mafee M, Morton G. Persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV): role of computed tomography and magnetic resonance. *Radiol Clin N Am* 1987; 25: 683- 90.
9. González C, Ureta J. *Imaginología del retinoblastoma*. *Rev Colomb Radiol* 2000; 11: 744-9.

Indicaciones a los autores

MEDUNAB es el órgano oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, publica los artículos previamente aprobados por su Comité Editorial, y se acoge a su normativa internacional contenida en la publicación: Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journal, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), 5ª edición (New England Journal of Medicine 1997; 336, 309 – 315).

La Revista MEDUNAB brinda espacio a la información científica proveniente de los estudios experimentales y clínicos en lo pertinente a: la prevención, la etiología, y el manejo de enfermedades crónicas y agudas. Igualmente será recibida en sus páginas la problemática de la Salud en el país tratada con visión académica, tanto en el aspecto educativo como en el aspecto asistencial.

Los siguientes tipos de artículos podrán ser incluidos en su contenido:

1. Originales provenientes de Investigaciones.
2. Teóricos producto de análisis de teorías establecidas o innovaciones teóricas.
3. Artículos producto de revisión de un tema específico.
4. Artículos en los cuales se presenten métodos o intervenciones novedosas.
5. Presentación de Casos Clínicos.
6. Artículos preparados por estudiantes de pregrado y de postgrado.
7. Historia de la Medicina.
8. Cartas al Editor.

Los trabajos deben ser inéditos y sometidos a consideración del Comité Editorial de MEDUNAB, se exceptúa la reproducción, con permiso del autor ó editor de artículos de especial interés. Cuando el artículo haya tenido una publicación previa, el autor ó autores deben informar al remitir el artículo a publicar. Las ideas expuestas en el artículo remitido son de exclusiva responsabilidad de los autores.

El trabajo debe enviarse en original y una copia en papel tamaño carta por un solo lado dejando márgenes de 25 mm. Cada copia debe incluir todas las tablas y figuras. Si es posible, el trabajo puede enviarse en disquete digitado en procesador de palabras debidamente identificado. El remitente debe conservar copia de todo el material que envíe. El trabajo debe venir acompañado de una carta del autor principal en el que se exprese que ha sido leído y aprobado por todos los autores. En la carta se consignan también el nombre y dirección del autor responsable de la correspondencia relacionado con el artículo. Los artículos deben dirigirse a:

MEDUNAB
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Bucaramanga
Apartado Aéreo 1642, Bucaramanga, Colombia.
E-mail: medunab@bumanga.unab.edu.co

RESUMEN DE REQUERIMIENTOS TÉCNICOS

- Todo artículo debe prepararse a doble espacio.
- Cada sección debe iniciarse en una nueva página.
- La presentación del artículo debe seguir el orden siguiente: Título, resumen, palabras clave, introducción, materiales y métodos, resultados, discusión, agradecimientos, resumen en inglés y bibliografía. Las tablas deben venir cada una por separado, con su respectiva leyenda y numeración arábica.
- Las ilustraciones, gráficos y esquemas se denominan FIGURAS, se enumeran según el orden de aparición y sus leyendas se describen en hoja separada. Si se trata de microfotografías se debe informar la coloración y el aumento utilizado. Los costos de la publicación de las fotografías corren por cuenta de los autores.
- Las ilustraciones deben venir desmontadas y en un tamaño no mayor de 203 x 254mm
- Si incluye ilustraciones propias de otras publicaciones se debe incluir el respectivo permiso para usarlas.
- Se debe evitar el uso de un lenguaje coloquial, ó de modismos propios de la región. En la presentación de unidades físicas y químicas se utilizará el Sistema Internacional de Unidades. Cuando se utilicen abreviaturas, se deben definir previamente.

PÁGINA TITULAR

La página titular debe contener:

- a) El título del artículo, el cual debe ser conciso e informativo, no mayor de 80 caracteres.
- b) El nombre de cada autor y su mayor título académico.
- c) La institución a la cual pertenecen los autores.
- d) Reconocimiento a la Institución que haya patrocinado económicamente la investigación.
- e) La dirección a la cual se pueden solicitar los reimpresos del artículo.

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

La segunda página debe contener el resumen de no más de 200 palabras. El resumen debe enunciar los propósitos del estudio ó investigación, procedimientos básicos, principales hallazgos y las principales conclusiones. Debe enfatizar los aspectos innovadores, producto del estudio ó investigación. Seguido a esta sección los autores deben suministrar 3 a 10 palabras clave ó frases cortas, que servirán de guía para realizar índices y referencias cruzadas de artículos. Para mayor información en la selección de las palabras clave el autor ó autores deben dirigirse a la lista del Medical Subject Headings (MeSH) del Index Medicus.

INTRODUCCIÓN

Indica el propósito del artículo en forma algo más amplia que en el resumen y de las referencias estrictamente pertinentes. No incluye datos ó resultados del trabajo que sé está presentando.

MÉTODOS

Describe claramente el proceso de selección de los individuos bajo observación ó experimentación (pacientes ó animales de laboratorio, incluyendo los controles). Identificar la edad y el sexo y otras características importantes de los sujetos. Los autores deben ser particularmente cuidadosos al trabajar características relativas a la raza ó a la etnia.

Debe identificar los métodos, aparatos y procedimientos para permitir a los observadores repetir el estudio ó experimento. Se deben referenciar los métodos establecidos, incluyendo los estadísticos, suministrar referencias y breves descripciones de los métodos no suficientemente conocidos. Identifique en forma precisa las drogas y reactivos químicos utilizados, incluyendo el nombre genérico, las dosis y la vía de administración.

En la descripción de la metodología se deben definir claramente los indicadores estadísticos utilizados, de tal manera que los pueda entender un lector que maneje este tipo de resultados. En lo posible cuantificar hallazgos y presentarlos con indicadores apropiados de medida de error ó incertidumbre.

Definir los términos estadísticos, abreviaciones y los símbolos; usar gráficos como alternativa de las tablas con muchas entradas; no duplicar datos en gráficas y tablas. Restringir el número de tablas y figuras a las necesidades de acuerdo con la exposición teórica del trabajo.

ÉTICA

Cuando se reporten experimentos con humanos, indicar si los procedimientos seguidos van de acuerdo con los estándares de ética del comité responsable de la experimentación en humanos (institucional o regional) y con la Declaración de Helsinki de 1975 y revisada en 1983. No se deben usar los nombres de los pacientes, iniciales o números hospitalarios, especialmente en el material ilustrativo; en el caso de material ilustrativo con la imagen del paciente se debe allegar con el artículo la autorización del paciente. Cuando se trate de experimentos con animales, se debe informar si se han seguido las normas establecidas a nivel local por las asociaciones de protección de estos animales.

RESULTADOS

Presente los resultados en secuencia lógica en el texto, tablas y figuras. No repita en el texto los datos de las tablas o ilustraciones; enfatice o resume solamente las observaciones importantes.

DISCUSIÓN

Enfatice los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que de ello se deduzcan. Incluya en la discusión las implicaciones de los hallazgos y sus limitaciones, incluyendo las implicaciones sobre investigaciones futuras. Relacione las conclusiones con los objetivos del trabajo pero evite afirmaciones no demostradas en el curso de la investigación. Enuncie nuevas hipótesis si ellas están debidamente soportadas en el trabajo. Las recomendaciones cuando son apropiadas deben incluirse.

REFERENCIAS

Las referencias bibliográficas se deben numerar consecutivamente en el orden en que ellas se mencionan en el texto. Identifique las referencias en el texto, en las tablas en números arábigos y en paréntesis, de la siguiente manera.

- A) Artículos de revista: apellidos e iniciales de los nombres de los autores (en mayúsculas); si son más de cuatro (4) se consignan los de los tres primeros y luego et al. Título completo del artículo; nombre abreviado de la revista de acuerdo con el Index Medicus; año de publicación, volumen, página inicial y página final. En el caso de revistas no indexadas se debe utilizar el nombre completo de la publicación. Ejemplo: Pini LA, Vitale G, Ottani A, et al. Naloxone reversible antinociception by paracetamol in the rat. J Pharmacol Exp Ther 1997; 280:934-40
- B) Libros: Apellidos e iniciales de los nombres de todos los autores; título del libro, edición, ciudad, editorial, año de publicación y total de páginas. Ejemplo: Goldschlager N, Goldman MJ. Principios de electrocardiografía clínica. Décima edición. México DF: Editorial El Manual Moderno, 1992:153-83.
- C) Capítulos de libros: Apellidos e iniciales de los nombres de los autores del capítulo; título del capítulo; apellidos e iniciales de los nombres de los editores del libro; título del libro, edición, ciudad, editorial, año de publicación, páginas inicial y final del capítulo. Ejemplo: Mena P, Maynar M, Campillo JE. Ejercicio en Enfermedades Metabólicas. González Gallego J. Fisiología de la Actividad Física y del Deporte, primera edición, Madrid, 1992:367-74.
- D) Página WEB Internet: Utilizar el mismo formato que el de un artículo de revista, según sea el caso, variando la numeración de las páginas por el de «pantallas» que contienen la información utilizada, al final se recomienda utilizar URL. Ejemplo: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 Jun 5); 1 (1): (24 screens). Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>
- E) Monografía en CD-ROM: Similar a un libro, excepto la paginación. Ejemplo: Clinical dermatology illustrated (CD-ROM). Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995

Para una mayor información a cerca de cómo presentar el artículo y la respectiva bibliografía, se sugiere consultar la referencia dada en este instructivo, del ICMJE.

AGRADECIMIENTOS

Las personas que colaboraron intelectualmente en el artículo pero cuya participación no justifica la autoría pueden ser citadas por su nombre, añadiendo su función o tipo de colaboración; por ejemplo, «recolección de los datos», «apoyo financiero y material, especificando la índole del mismo», etc. Estas personas tendrán que conceder su permiso para ser nombradas. Los autores se responsabilizarán de obtener la autorización por escrito de las personas mencionadas por su nombre en los agradecimientos. El reconocimiento por la ayuda técnica recibida figurará en un párrafo separado.