



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**EFICACIA DE LA BIOPSIA POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA EN EL
DIAGNÓSTICO DE CERTEZA DE TUMORES INTRAOCULARES DE
PRESENTACIÓN ATÍPICA**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

MARÍA DE LOS ANGELES HERNÁNDEZ CUETO

TUTOR: DR. MARIO ENRIQUE RENDÓN MACÍAS

MÉXICO, D. F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO DE EXAMEN DE GRADO

PRESIDENTE	DRA. PATRICIA ALONSO VIVEROS
SECRETARIO	DR. MIGUEL PEDROZA SERÉS
VOCAL	DR. MARIO ENRIQUE RENDÓN MACÍAS
SUPLENTE	DRA. MARÍA DEL CARMEN MARTÍNEZ GARCÍA
SUPLENTE	DR. HUGO QUIRÓZ MERCADO

SITIO DEL DESARROLLO DE LA TESIS

Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes" de la
Asociación Para Evitar la Ceguera en México, IAP (APEC).

TUTOR DE TESIS: DR. MARIO ENRIQUE RENDÓN MACÍAS

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Hernández Queto
Macío de los Angeles

FECHA: 22-03-2006

FIRMA: [Firma] No cuento 9084896²

parher89@hotmail.com
tel: 5485-1287

DEDICATORIAS

A Ivancito Parra Hernández cuya personita la ha regalado a mi existencia sentimientos desconocidos hasta antes de su llegada, porque ya no la concibo sin su presencia, porque es mi hijo, mi todo.

A Iván mi esposo, quien se ha desplegado alrededor mío sin que me diera cuenta de cómo y cuando sucedió, con su amor, paciencia y entrega, ha sido el compañero perfecto, apoyo incondicional, amigo absoluto, el hombre más perfecto del mundo.

A mis padres Angel y Margarita mi adoración, mi pie firme en tierra.

A mis amados hermanos, Gina, Lulú, Daniel y Gabriel, sin ellos no hubiera valido la pena crecer.

A mis queridos sobrinos Sarai, Angel, Adán, Sandy, L. Daniel, Aarón, Andrea y Ian.

A mis maestros Dr. Juan Jurado, Dr. Juan Olvera, Dr. Avisai Alcántara, Dr. José Jessurun, Dra. Minerva Lazos, Dra. Belinda Davies, Dr. Héctor Rodríguez, Dra. Patricia Alonso, Dr. Alfredo Gómez Leal, Dra. Carmelita Martínez, Dr. Dante Amato, Dr. César González Bonilla y Dra. Sara Huerta por arroparme con tanta dedicación en éste el quehacer profesional.

AGRADECIMIENTOS

Un día llegó al Servicio de Patología de la APEC la Dra. Lorena Morales Mori para solicitar ayuda en el estudio de cientos de ojos de conejo que había operado, en ese momento participe como lo había hecho con otros tantos trabajos que se desarrollaron en la APEC. Desde ese momento Lorena no descanso hasta convencerme de Ingresar a la Maestría en Ciencias Médicas que me abrió un panorama amplísimo para hacer correctamente lo que había hecho durante mi trabajo profesional hasta antes de su llegada y aunque no la he visto más, siempre le estaré agradecida por su entusiasmo y por presentarme con la Dra. Carmelita Martínez quien con su basta experiencia y bonomía singular enseguida encontró entre mis ideas cuál sería el tema de mi proyecto. Ya durante el desarrollo de la Maestría, tuve el apoyo de mis queridas amigas oftalmólogas como Gertrudis Bernal, Magdalena Fabila, Lourdes Fernández y Lisete Del Sol. Especialmente el Dr. Eduardo Moragrega tuvo la gentileza de participar activamente. A quien agradezco profundamente porque además gracias a él soy oftalmopatóloga, es a mi muy querido Maestro Dr. Don Alfredo Gómez Leal. Debo resaltar la labor paciente y comprometida del Dr. Mario Enrique Rendón Maclás especialista en prueba diagnóstica, amigo de siempre, guía y tutor. Durante la Maestría tuve la enorme suerte de tener profesores generosos como el Dr. Dante Amato, Dr. César González Bonilla, Dr. Abdlel, el Dr. Hernández Ono quienes me prodigaron conocimiento profesional y personal. Al Dr. Rogello Herrerman Editor Médico quien muy gentilmente reviso el manuscrito. Parte fundamental de mi entrenamiento fue la compañía y cariño de mis compañeros, siempre recordare con profundo afecto a Silvia, Eduardo, Leonel, Jorge, Caro, Vicky, Azucena, Susi, Toño y Francisco. A todos muchas, muchas, muchas gracias.

Abreviaturas utilizadas:

BAAF	biopsia por aspiración con aguja fina
SNC	sistema nervioso central
VP	verdaderos positivos
VN	verdaderos negativos
FP	falsos positivos
FN	falsos negativos
Sens	sensibilidad
Esp	Especificidad
VP+	valor predictivo positivo
VP-	valor predictivo negativo
P	prevalencia

ÍNDICE

SUMMARY

1.	RESUMEN	9
2.	ANTECEDENTES	10
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
	3.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
4.	HIPÓTESIS	21
5.	OBJETIVO	21
6.	JUSTIFICACIÓN	22
7.	METODOLOGÍA	23
	7.1. DISEÑO	23
	7.2. TIPO DE ESTUDIO	23
	7.3. POBLACIÓN	23
	7.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	23
	7.5. CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN	24
	7.6. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	25
8.	DISEÑO DEL ESTUDIO	25
	8.1. MANIOBRA DE VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA	25
	8.2. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO DE VALIDEZ DIAGNÓSTICA	28

9. VARIABLES DEL ESTUDIO DE VALIDEZ DIAGNÓSTICA	30
9.1. VALIDACIÓN DE LA BAAF	30
9.2. MANIOBRA ESTÁNDAR DE "ORO"	30
10. VARIABLES GENERALES DEL ESTUDIO	31
11. FACTIBILIDAD	35
12. CONSIDERACIONES ÉTICAS	36
13. RESULTADOS	37
13.1. ESTUDIO DE VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA	37
13.2. ESTUDIO DE VALIDEZ DIAGNÓSTICA	38
14. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	42
14.1. ESTUDIO DE VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA	42
14.2. ESTUDIO DE VALIDEZ DIAGNÓSTICA	42
14.2.1. VARIABLES GENERALES	42
14.2.2. ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD	42
14.2.3. ANÁLISIS DE EFICACIA	43
14.2.4. ANÁLISIS DE RAZONES DE PROBABILIDAD	43
15. TABLAS Y FIGURAS	44
16. DISCUSIÓN	58
17. CONCLUSIONES	67
18. EXPECTATIVAS	68
19. REFERENCIAS	70

SUMMARY

The atypical intraocular tumors are very low frequent. By its clinical characteristics the diagnosis effectiveness with image studies diminishes, nevertheless many of the times of mutilate and irreversible surgical continue being the base to decide a treatment. The fine needle aspiration biopsy (FNAB) is an usual diagnostic test for diagnosis and therapeutic decision in many organs. This technique has been standardized and validated in different countries. FNAB in the ophthalmology has its punctual indication and required qualified cytopathologist for its performance and interpretation, and their use is still controversial. In order to demonstrate their efficacy, we realized 74 FNAB in patients with intraocular atypical tumors, previous written informed consent. The clinical and imaging diagnosis were classified in: benign, malignant or no conclusive. The microscope screening was done by blind and independent researcher. The efficiency of the FNAB was 100% sensitivity and 95% specificity, with a positive predictive value of 75%, a negative predictive value of 100% in a 12% of prevalence.

The intra-observer agreement (Kappa test) was 0.84 in the surgical specimens, and 0.64 for samples in biopsies of patients. There were not cases of tumor dissemination, nor no ocular infections. The FNAB was an effective procedure in the accurate diagnosis in these cases of intraocular atypical tumors; in addition the procedure is little invasive, safe and of low cost.

Key words: fine needle cytology, intraocular tumor, efficacy, diagnostic test.

1. RESUMEN

Los tumores intraoculares atípicos tienen una frecuencia de presentación muy baja. Por sus características clínicas la eficacia diagnóstica con estudios de imagen disminuye, sin embargo siguen siendo la base para decidir un tratamiento muchas de las veces de tipo quirúrgico mutilante e irreversible. La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) es una prueba diagnóstica empleada con fines diagnósticos y terapéuticos en diferentes órganos, su técnica se ha estandarizado y validado en diferentes países. La BAAF en el área ocular tiene sus indicaciones precisas y requiere de citopatólogos capacitados para su ejecución e interpretación, motivo por el cual no ha sido aceptado totalmente en la clínica. Para mostrar su eficiencia se practicó la BAAF en 74 pacientes con tumor intraocular de presentación atípica, previo consentimiento escrito informado. Los diagnósticos clínico y de imagen fueron clasificados en: benignos, malignos ó no concluyentes. La evaluación histopatológica de las biopsias se realizó en forma ciega e independiente al final del estudio. La eficacia de la BAAF fue sensibilidad del 100%, especificidad 95%, valor predictivo positivo 75%, valor predictivo negativo 100%, prevalencia del 12%. La concordancia intraobservador media por el índice de Kappa que fue de 0.84 para piezas quirúrgicas (n = 76) y de 0.64 para muestras en biopsias de pacientes (n = 74). No hubo casos de diseminación tumoral, ni infecciones agregadas. La BAAF fue un procedimiento eficaz en el diagnóstico de certeza en estos casos de tumores intraoculares de presentación atípica, además de ser poco invasivo, seguro y de bajo costo.

Palabras claves: citología con aguja delgada, tumor intraocular, eficacia, prueba diagnóstica.

2. ANTECEDENTES

El término de tumor intraocular conlleva la posibilidad de un proceso neoplásico, no obstante, una masa tumoral no es por necesidad una neoplasia, ya que las causas suelen ser diversas. Los tumores intraoculares pueden incluir desde alteraciones congénitas, hereditarias, inflamatorias, degenerativas hasta neoplásicas benignas o malignas, tal como lo establece Duke Elder¹. Spencer² los fascículos del Instituto de Patología de la Fuerzas Armadas de Norteamérica (AFIP)³ y Augsburger⁴ reportan que los tumores intraoculares malignos más comunes son: en la infancia el retinoblastoma, con una tasa de incidencia de 1/23,000 nacidos vivos en Inglaterra, 1/16,000 en Holanda y 1/20,000 en Japón; y el melanoma maligno en la vida adulta cuya incidencia en Estados Unidos y en Europa Occidental es de 5 a 7 casos por millón de habitantes⁵. Ambas neoplasias primarias, son casi siempre monoculares, focales y sin transmisión hereditaria. De los procesos tumorales benignos los más comunes incluyen las endoftalmitis y los hamartomas asociados con facomatosis, ambos con frecuencias no establecidas.

Como consecuencia del avance en el conocimiento de todas estas entidades, se ha logrado una alta habilidad diagnóstica en las clínicas de oftalmología, lo cual permite llegar al diagnóstico con precisión en la mayor parte de los tumores intraoculares. Sin embargo, existen pocos casos de tumores intraoculares en los que por sus características clínicas, es muy difícil o imposible llegar a una conclusión diagnóstica con las técnicas disponibles, dejando a la biopsia escisional ("mutilante") como la única opción. En la literatura médica se han informado varios ejemplos de pacientes

en los que el diagnóstico emitido con el examen de fondo de ojo y los estudios de gabinete de ecografía, tomografía y angiografía no fueron suficientes para determinar el diagnóstico de certeza, requiriendo del estudio citológico y/o histológico para su determinación. Es así como Char Informó de tres pacientes con melanoma maligno de coroides que compartían aspectos clínicos con otras neoplasias benignas pigmentadas, tales como nevos o adenomas, en uno de ellos el diagnóstico fue determinado después de la enucleación⁶. Senft⁷ reporta el caso de un escolar de 7 años con enfermedad de Coats, con un tumor intraocular que sugería un retinoblastoma, a quien se le hizo enucleación del ojo enfermo (ciego). En este caso el preservar el órgano de la visión hubiera permitido el desarrollo de la órbita, con mejor aspecto estético en la vida adulta y posiblemente mejor adaptación a una prótesis. Smirnotopoulos en 1994⁸ informa un caso similar al anterior con las mismas implicaciones antes referidas de la pérdida de un ojo. Todos estos ejemplos publicados en la literatura, hubieran tenido otra evolución, tal vez más favorable si el diagnóstico morfológico se hubiese establecido antes del procedimiento quirúrgico, sobre todo enucleación o exenteración, sin causar secuelas visuales irreversibles. Augsburger JJ en 1990⁹ describe una serie de casos de uveítis que simulaban otros tipos de padecimientos y sugieren para cada caso en particular aplicar diferentes métodos de diagnóstico invasivos como fueron aspiración de humor acuoso, aspiración de vítreo, vitrectomía diagnóstica, aspiración controlada de líquido subretiniano, biopsia coriorretiniana incisional, enucleación diagnóstica y biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF).

Como puede observarse, el hecho de tener un tumor intraocular atípico, requiere de una cuidadosa evaluación para decidir cual es la herramienta invasiva o no, indicada

para ese caso particular. Bechrakis (2002)¹⁰ y Char (2005)¹¹ retoman la biopsia incisional como una opción para tener un diagnóstico morfológico antes de decidir el manejo.

Los tumores intraoculares de presentación atípica llenen una baja frecuencia en todo el mundo y en México existe la misma situación, ya que casos como estos se notifican en reuniones o congresos de Oftalmología, por desgracia muchos son ignorados por sus implicaciones sociales, morales y profesionales. Rafael Cortéz en 2003¹² informó sobre melanomas del tracto uveal posterior de difícil manejo, todos de presentación atípica.

Por otro lado, hasta el día de hoy, en el protocolo de estudio clínico de tumores intraoculares de presentación atípica es fundamental el estudio de imagen (ecografía en todas sus modalidades y/o anglografía contrastada con fluoresceína) cuya eficacia exacta no ha sido reportada, pero se considera baja. Dicha situación no debe confundirse con la eficacia global en tumores intraoculares en general, pues en estos se ha reportado sensibilidad de 80% y especificidad 35%¹³⁻¹⁵. Es primordial resaltar que en la actualidad los estudios de imagen siguen siendo la base de sustento para tomar decisiones terapéuticas definitivas no solo en tumores intraoculares, sino también en múltiples padecimientos oftalmológicos, lo cual a pesar del riesgo de efectuar procedimientos quirúrgicos irreversibles innecesarios, es también de gran utilidad, sobre todo si no hay otras herramientas de diagnóstico disponibles. Ahora bien, el estándar de "oro" de los estudios de imagen es el estudio histopatológico de los especímenes quirúrgicos³.

Aunque por fortuna son raros los tumores intraoculares de difícil diagnóstico, no por ello es menos importante establecer métodos diagnósticos más eficaces que permitan tomar mejores decisiones clínicas. Una opción para estos casos es la BAAF, procedimiento que se ha validado para el diagnóstico de diferentes tumores en otros sitios como glándula tiroides, glándula mamaria, ganglios linfáticos, pulmón, páncreas, parótida, entre otros, con o sin guía ultrasonográfica. Los resultados exitosos en la mayoría de los procedimientos y las bajas tasas de falsos negativos ó falsos positivos en manos de especialistas experimentados, ha difundido su uso a otros órganos como el globo ocular. Su uso en el diagnóstico de tumores del globo ocular es múltiple con resultados prometedores, tanto en la eficacia como en su seguridad, sin contar su bajo costo al disminuir la necesidad de hospitalización y cirugías innecesarias¹⁶.

Desde los inicios de los años 80's, se ha reportado la práctica de la BAAF en el diagnóstico de tumores intraoculares por varios autores. Augsburger¹⁷ reporta en 1985, ochenta y cinco aspiraciones en 71 ojos con sospecha de neoplasia intraocular, 27 incluso antes del procedimiento de enucleación. La sensibilidad informada es de 95% con una especificidad de 75%, y un valor predictivo positivo para confirmar malignidad vs. benignidad calculado de 97%. El principal inconveniente de este trabajo es su alta prevalencia de pacientes con tumores malignos (92%).

En 1989, Scroggs¹⁸ estableció las características citológicas de tumores en 26 ojos enucleados, con sensibilidad de 93%, pero sus datos no permiten calcular la especificidad dado que solo incluyeron pacientes con neoplasias malignas. En este trabajo hubo un caso en que la citología no permitió el diagnóstico, al final se atribuyó el error a que el retinoblastoma del paciente se acompañaba de un exudado subretiniano con abundantes macrófagos con hemosiderina y cristales de colesterol lo que sugería una posible enfermedad de Coats. Así mismo, Scroggs y colaboradores definieron las características microscópicas de diferentes tumores malignos y en un caso de diseminación también estudiaron por BAAF's los tejidos orbitarios invadidos, además de citología de líquido cerebro-espinal en un caso de infiltración del SNC. Los autores concluyen que la morfología celular en los frotis preparados con el material obtenido de la BAAF de tumores intraoculares, correlacionaron con las preparaciones histológicas de las piezas quirúrgicas y sugirieron que con este tipo de biopsia se pueden diagnosticar tumores primarios y metastáticos.

En 1993, Stewart¹⁹ reporta un caso de un lactante de 19 meses a quien la realización de la citología por aspiración ocular permitió a los médicos tratantes hacer el diagnóstico de enfermedad de Coats y evitó la enucleación de un ojo con sospecha de retinoblastoma, lo que permitió conservar el ojo enfermo y un desarrollo casi normal de la órbita ósea.

O'Hara²⁰ informó en 1993 su experiencia de 7 años con la BAAF en 81 niños con edades de cuatro semanas a 16 años con tumores intraoculares. En 73 de ellos se

hizo BAAF de tumor intraocular y en 8 de tumor orbitario. Cuarenta y cuatro de las aspiraciones fueron hechas con fines diagnósticos y 37 se hicieron inmediatamente después de la enucleación. En todos los casos la BAAF permitió conocer el diagnóstico, lo que trajo una especificidad de 100%, con sensibilidad de 95%. Es importante mencionar que en ocho pacientes, la muestra de aspiración fue inadecuada para su procesamiento.

Dado que el estudio clínico o de gabinete permite realizar en forma adecuada el diagnóstico en la mayoría de los tumores intraoculares, la utilidad de la biopsia diagnóstica ha sido considerada para los casos de difícil diagnóstico y así Shields²¹ en 1992 establece que la BAAF es una herramienta de diagnóstico para tumores intraoculares de comportamiento atípico, donde aseguran que el procedimiento es 100% sensible y 98% específico. En 10% de las biopsias por aspiración no pudieron ser evaluadas por técnica inadecuada, por lo que la sensibilidad disminuyó 84%. En este estudio la principal complicación del procedimiento fue hemorragia localizada, pero nunca tuvieron desprendimiento de retina, ni recidiva de tumores. Concluyen que la BAAF es un método seguro y confiable para tener diagnósticos morfológicos de los tumores que aclaren cuales benignos o malignos, lo cual se tomo como base para elegir el manejo adecuado para cada caso. Cabe señalar que en estos casos la clínica y los estudios de imagen no pudieron llegar a una conclusión diagnóstica.

Las objeciones que se le han atribuido a la BAAF^{16, 20, 21} se dividen en dos grupos, primero: complicaciones inherentes al procedimiento y segundo: muestra inadecuada para diagnóstico. En cuanto a las complicaciones, la más mencionada

es la hemorragia en el sitio de la punción, en general pequeña y sin repercusiones para el órgano. Otra de las complicaciones posible es el desprendimiento de retina, aunque ningún autor la ha reportado. Una última complicación, es la posible diseminación del tumor, ya sea a través de siembras en el trayecto de la aguja o bien al dejar células tumorales en vasos sanguíneos o linfáticos que den lugar a metástasis. Sin embargo, a mediados del siglo pasado, la posibilidad de diseminación por enucleación fue un punto muy debatido hasta que Zimmerman²² en 1978, estableció una técnica quirúrgica segura que a la fecha se practica sin complicaciones. Por lo tanto, sí la enucleación no representa riesgo para la diseminación de un tumor, es esperado que el BAAF mucho menos ya que es un procedimiento con invasión mínima, aunque este fenómeno no ha sido totalmente aclarado.

En el reporte de 1985 de Karcioğlu²³ señala como complicaciones posibles de la BAAF: hemorragia mínima, punción del órgano blanco de la biopsia, daño a los órganos vecinos, diseminación de células tumorales a través del trayecto de la aguja fina y mala interpretación del material debido a errores de muestreo. Los tres primeros aspectos se han descartado. En el caso de la posible diseminación por el procedimiento, Glasgow²⁴ en 1988 cuantificó el número de células en el trayecto de la aguja fina como indicador de riesgo de implantes tumorales, concluye que el número de células atrapadas en el trayecto de la aguja suele ser menor al requerido para el crecimiento tumoral en modelos experimentales. Además en los aspirados indirectos se dejan un número significativamente más pequeño de células que cuando es directo.

En cuanto al aspecto de muestra Inadecuada para diagnóstico, la mayor parte de los autores señalan que en manos de oftalmólogos y citopatólogos experimentados se elimina esta posibilidad, lo cual disminuye los falsos negativos ^{17, 21, 22, 24}. También se ha planteado el riesgo de puncionar un sitio no representativo del tumor con el consecuente resultado falso negativo, Folberg²⁵ en 1985 reportó su experiencia con la BAAF y recomienda hacer más de una aspiración cuidando que esto no aumente la morbilidad en el órgano. Esta recomendación ha sido planteada por otros autores para mejorar la utilidad de la BAAF en el diagnóstico y tratamiento^{18, 22}.

Char en sus publicaciones sobre la BAAF a través de varios años, primero en 1980²⁶ determinó la precisión de la oftalmoscopia, ultrasonido y anglografía con fluoresceína en el tamaño y peso de melanomas de coroides Inconfundibles. En 1984²⁷ estudió 3 casos de retinoblastoma en los cuales la BAAF estableció el diagnóstico correcto tanto de tumores Intraoculares, como extraoculares. En 1989²⁸ presentó varios casos de melanoma uveal, en los cuales 26 de 29 casos se hizo el diagnóstico citológico correcto, en 5 se estableció el diagnóstico de procesos no neoplásicos y en 14 de 18 se clasificaron en epitelloides y/o fusocelulares. Una aportación extra obtenida en este trabajo fue la utilización del material obtenido por la BAAF para estudios de DNA e Incorporación al ciclo celular con BrdU sobre todo para establecer persistencia o recidiva del melanoma posradicación. Finalmente en 1995²⁹ informó 86 casos de melanoma uveal con BAAF, de los cuales cinco fueron falsos negativos, con morbilidad no significativa y sin evidencia de siembra tumoral.

Roy³⁰ a principios de 1996 publicó 40 casos de lesiones oftálmicas que fueron sometidas a BAAF para diagnóstico preoperatorio, la confirmación histológica se hizo en 85% de ellos. Así mismo informan dos pacientes con diagnóstico erróneo, uno falso positivo y uno falso negativo. Además de los beneficios ya anotados, el método se ha diversificado y actualmente ofrece otras opciones, por ejemplo a mediados del mismo año Shields³¹ publicó el caso de un niño de 7 años con tumor retiniano cuyos diagnósticos diferenciales estaban entre retinoblastoma y hamartoma de retina. El material de la BAAF mostró células estrelladas compatibles con tumor glial, pero estudios de inmunohistoquímica positivos para la proteína ácida glio-fibrilar, confirmó el diagnóstico de tumor astrocítico atípico de la retina, para el cual el tratamiento fue conservador. En 1997, Shanmugam³² practicó la BAAF en 5 pacientes con tumor intraocular de presentación atípica, la BAAF fue útil en 4 de ellos y sin complicaciones. Por lo tanto recomienda ampliamente el uso de la BAAF en pacientes seleccionados y siempre bajo el trabajo en equipo de oftalmólogos y patólogos. En este año Sheu³³ publicó el caso de una mujer de 45 años con endoftalmitis endógena por criptococosis. La BAAF fue útil para establecer el diagnóstico y a través de punciones seriadas la evaluación del seguimiento de la infección con el tratamiento antimicótico sin pérdida del órgano.

A partir del año 2000 la aplicación y utilización de la BAAF en tumores intraoculares atípicos se ha extendido considerablemente como lo demuestran los reportes de casos de Levy-Clarke (2001)³⁴ y Rao (2002)³⁵ de linfoma intraocular primario, Kirratti (2001)⁴⁰ sobre un melanocitoma del iris complicado con elevación de la presión intraocular, Kashyap (2002)³⁶ donde además del diagnóstico de melanoma de

coroides, la BAAF proporciono material suficiente para hacer estudios de inmunohistoquímica y Chan (2004)³⁷ con un caso de melanoma coroideo macular enmascarado por una hemorragia. Además se han hecho estudios en series de pacientes para evaluar la eficacia de la BAAF como lo reporta Voit en 2000³⁸ que practicó la BAAF bajo guía ultrasonográfica, Shields en 2000³⁹ en metástasis en papila óptica, Cohen en 2001⁴⁰ en la calidad de la muestra en un grupo de tumores pequeños, Augsburger en 2002⁴¹ con tumores melanocíticos pequeños benignos y malignos y Char en 2004⁴² con seguimiento de un grupo de pacientes con melanoma uveal con falla a tratamiento.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro medio los pacientes que después de haber sido estudiados exhaustivamente desde el punto de vista clínico y con estudios de Imagen, tienen como diagnóstico tumor Intraocular de presentación atípica, cuentan como última y única opción diagnóstica un procedimiento quirúrgico como la biopsia escisional o la enucleación, por fortuna casi siempre sin complicaciones, pero por desgracia mutilante e irreversible. Cuando se trata de un proceso patológico maligno, la conducta seguida es casi siempre la correcta, sin embargo existen casos en los cuales el procedimiento quirúrgico fue excesivo y trae consigo otras complicaciones. La biopsia por aspiración con aguja fina con fines diagnósticos ya ha sido evaluada en otros países y se ha aplicado en el diagnóstico, seguimiento y control de diferentes tumores Intraoculares, orbitarios y de muchos órganos más. La mayoría de los trabajos realizados con estos fines se han hecho en series de casos con informes de resultados favorables, pero al ser estudios donde la prevalencia de tumores malignos es alta, los resultados de la utilidad posiblemente sean sobrevalorados. En nuestro medio aún hay escepticismo sobre su utilidad y validez real, por una parte por la posible diseminación neoplásica del mismo durante el procedimiento y por otro lado por la falta de personal entrenado en la toma e interpretación del material obtenido por la BAAF. Por lo tanto se determinó la eficacia de este procedimiento bajo la siguiente:

3.1. Pregunta de Investigación

¿Cuál es la eficacia de la biopsia por aspiración con aguja fina como método diagnóstico de certeza en estos casos de tumores intraoculares atípicos cuando sea sometida a la manobra estándar de "oro"?

4. HIPÓTESIS

La sensibilidad, especificidad y valores predictivos (eficacia) de la biopsia por aspiración con aguja fina en el diagnóstico de tumores intraoculares de difícil diagnóstico es igual o mayor del 80%, cuando se compara con la eficacia de los estudios de imagen disponibles actualmente, teniendo como estándar de "oro" el estudio histopatológico de especímenes quirúrgicos y/o seguimiento clínico.

5. OBJETIVO

Evaluar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos (eficacia) de la biopsia por aspiración con aguja fina en el diagnóstico de tumores intraoculares de difícil diagnóstico y la eficacia de los estudios de imagen disponibles actualmente, teniendo como estándar de "oro" el estudio histopatológico de especímenes quirúrgicos y/o seguimiento clínico.

6. JUSTIFICACIÓN

Los tumores intraoculares de presentación atípica aunque poco comunes, siguen siendo un reto en su diagnóstico, seguimiento y control. Suelen requerir de múltiples estudios de imagen e incluso biopsias a ciegas y no es raro que el diagnóstico de certeza no se obtenga. La mayoría son enucleados, sobre todo si la sospecha diagnóstica implica descartar un tumor maligno. La enucleación aunque permite el diagnóstico de certeza, en ocasiones es un método mutilante e irreversible. En los casos en que se confirma una neoplasia la conducta se considera correcta, pero se han publicado casos en los que el tumor era benigno y potencialmente curable sin necesidad de cirugía mutilante. Por lo anterior es necesario contar con un método diagnóstico alternativo que sin permitir la diseminación tumoral de una neoplasia maligna, pueda ofrecer un diagnóstico morfológico. La biopsia por aspiración con aguja fina, es un procedimiento invasivo, pero seguro y según los reportes permite la obtención de material útil para establecer un diagnóstico morfológico sin complicaciones. Sin embargo, su uso en tumores intraoculares atípicos no había sido determinado en nuestro medio. El presente trabajo evaluó esta prueba diagnóstica con fines de su promoción en la aplicación clínica.

7. METODOLOGÍA

7.1. Diseño

Transversal analítico.

7.2. Tipo de estudio

Validación de prueba diagnóstica.

7.3. Población

Se hicieron dos grupos de estudio:

1.- Un estudio de validación de la técnica con piezas quirúrgicas producto de biopsia, evisceración, enucleación y exenteración orbitaria que antes de ser procesadas rutinariamente, fueron sometidas a la BAAF.

2.- Un estudio de validez diagnóstica que incluyó pacientes que ingresaron al Hospital con una masa tumoral intraocular que después de haber sido exhaustivamente estudiada con todos los métodos de imagen disponibles, no tuvieron diagnóstico de certeza y fueron sometidos a la BAAF.

7.4. Criterios de inclusión

- Para el estudio de validación de la técnica:
 - Todas las piezas quirúrgicas recibidas en el Servicio de Anatomía Patológica durante el periodo de estudio.
- Para el estudio de validez diagnóstica:
 - Pacientes de cualquier edad.
 - De uno u otro sexo.

- Casos captados en la consulta externa general y de especialidad, Ingresados para diagnóstico con utilización de todos los recursos disponibles.
- Con proceso tumoral Intraocular de difícil diagnóstico, es decir que después de que se les practicaron todos los estudios de imagen, no tuvieron diagnóstico de certeza.
- Y que dentro del protocolo de estudio se les practicaría uno o varios procedimientos quirúrgicos tales como: biopsia, evisceración, enucleación y exenteración
- Estudio histopatológico del espécimen quirúrgico.
- Consentimiento escrito informado del procedimiento firmado por el paciente que acepto ingresar al protocolo de estudio.

7.5. Criterios de No Inclusión

- Para el estudio de validación de la técnica:
- Piezas quirúrgicas con biopsia previa con diagnóstico histopatológico.
- Para el estudio de validez diagnóstica:
- Pacientes con diagnóstico histopatológico de certeza del proceso tumoral Intraocular previamente establecido.
- Aquellos enfermos cuyo globo ocular que por sus condiciones no permitió ser sometido a la BAAF.
- Pacientes que no quisieron participar.

7.6. Criterios de Eliminación

- Para el estudio de validación de la técnica:
- Piezas quirúrgicas en los que no fue obtenido material óptimo para interpretación
- Para el estudio de validez diagnóstica:
- Pacientes en los que no fue posible cumplir con el seguimiento clínico necesario para establecer el diagnóstico, cuando este formaba parte del estándar de oro
- Pacientes con cambio de tratamiento en el que no se obtenga pieza quirúrgica

8. DISEÑO DEL ESTUDIO

8.1. Manobra de validación de la técnica

Para el estudio de validación de la técnica

Con fines de estandarización de la técnica de la BAAF, las piezas quirúrgicas producto de biopsia de tejidos intraoculares, evisceración, enucleación ocular y exenteración orbitaria recibidas en el Servicio de Anatomía Patológica fueron sujetos a la BAAF antes de ser procesados para su estudio histopatológico de rutina y el diagnóstico se hizo independiente de la BAAF. La BAAF se practicó bajo las técnicas establecidas tal como lo muestra la figura 3, con fines de encontrar la mejor vía de acceso para cada caso particular, se siguieron diferentes vías de punción y se hicieron una o dos punciones de acuerdo a la cantidad de material obtenido mediante un análisis macroscópico. Se prepararon uno o más frotis lo que dependió

de la cantidad, se fijaron con alcohol al 80%, se les asignó un código y se para cegar la maniobra en estudio se almacenaron hasta que se obtuvieron el total de la muestra. Ya con la muestra completa, las laminillas se tifieron con la técnica de histoquímica de Hematoxilina-Eosina⁴³, se hizo el análisis microscópico con microscopio de luz y se eliminaron los casos con material insuficiente. Para la concordancia de la variabilidad intraobservador se calculó el índice de Kappa.

ESTUDIO DE ESTANDARIZACIÓN

		1ª observación	
		Positiva	Negativa
2ª observación	Positiva	a	b
	Negativa	c	d

Se obtendrá Kappa para la concordancia intraobservador:

$$K_c: \frac{\sum f_0 - \sum f_c}{N - \sum f_c}$$

Se considerará como:

alta >0.8

regular de 0.6 a 0.8

baja de 0.3 a 0.6

mala <0.3

Para el grupo de validez diagnóstica

Los pacientes estudiados exhaustivamente con los recursos disponibles (examen oftalmológico completo, ecografía en modos A y B, tomografía axial computada y resonancia magnética) captados en la consulta externa y cuyo diagnóstico fue de tumor intraocular de presentación poco común, fueron invitados a participar previa información amplia sobre el estudio y los que aceptaron participar firmaron la carta de consentimiento escrito informado elaborada con los datos del proyecto y los datos de los investigadores. Una vez considerado que se cumplieron con los criterios de inclusión al proyecto, se efectuó la BAAF y después se prosiguió con el tratamiento para cada paciente en particular de acuerdo a la decisión del médico tratante, independiente del resultado de la BAAF. La mayoría de ellos fueron sometidos a tratamiento quirúrgico (biopsia, evisceración, enucleación y exenteración) y los especímenes quirúrgicos obtenidos se estudiaron por los patólogos y el diagnóstico de Patología fungió como "estándar de oro". Debe señalarse que el diagnóstico de Patología se efectuó de acuerdo al protocolo de estudio ya establecido para el diagnóstico y manejo de los pacientes, hecho independiente de la BAAF que se realizó al final de la recolección de la muestra con cegamiento al diagnóstico definitivo. En los que se decidió tratamiento médico conservador con seguimiento clínico estrecho, fungieron como grupo control.

8.2. Descripción del estudio de validez diagnóstica

De acuerdo a las características de cada paciente en cuanto a edad y estado del globo ocular, así como del sitio y particularidades de su tumor, se les dilato la pupila con la finalidad de visualizar detalladamente la masa. Se decidió la mejor vía de acceso para la punción y se procedió de acuerdo a las técnicas ya descritas por Jakobiec y cols¹⁰. Las vías utilizadas fueron: vía pars plana a 2 mm. del limbo, vía limbo esclerocorneal y vía transcorneal. En algunos casos se empleo iluminación transescleral. La BAAF se hizo bajo anestesia local o general según el momento con relación a la resección quirúrgica del tumor en estudio, así cuando se fue hecha en la consulta externa (preoperatorio) se utilizó anestesia local con tetracaina en solución al 2% y en caso de ser durante el transoperatorio la anestesia fue peribulbar con lidocaina al 2% y bupivacaina al 0.5% y/o anestesia general de acuerdo a las condiciones físicas de cada enfermo. Para la punción se usaron agujas delgadas de insulina o del número 22-26, estériles y desechables. En la mayoría de los casos se hizo una punción, pero hubo algunos en que el examen macroscópico considero escasez de material, se hizo otra punción más. Una vez, obtenido el material se extendió en laminillas de cristal y se fijaron con alcohol al 80%, se codificaron y se almacenaron hasta el final del estudio, pasado este periodo las laminillas se tiñeron con la técnica de Hematoxilina-Eosina⁴³. Se hizo el análisis microscópico con microscopía de luz de todas las muestras y se eliminaron aquellos casos con material inadecuado. Para cegar el estudio se codificaron las muestras y se mantuvo en secreto la clave hasta el final del análisis y para la concordancia de la variabilidad intraobservador se calculo el índice de Kappa. Ya con el análisis

microscópico cegado, se clasificaron en neoplasias malignas y tumores benignos, además de establecer un diagnóstico cito-morfológico y se compararon con el diagnóstico de los estudios de imagen, así como con el estándar de oro (estudio histopatológico de los especímenes quirúrgicos),

9. VARIABLES DEL ESTUDIO DE VALIDEZ DIAGNÓSTICA

9.1. Validación de la BAAF:

Se consideraron dos grupos de acuerdo al reporte microscópico

1. Neoplasias malignas: retinoblastoma, melanoma maligno, neuroblastoma, metástasis, e invasión secundaria por tumores en órganos vecinos.
2. Tumores benignos: hamartomas, procesos inflamatorios, infecciosos y degenerativos.

Variable de medición: nominal

Escala: dicotómica (neoplasia maligna/ tumor benigno)

9.2. Manobra "Estándar de Oro"

Para el análisis se considero como "estándar de oro" el reporte histopatológico de los especímenes quirúrgicos (biopsia, evisceración y enucleación del globo ocular).

Dicho diagnóstico se hizo por el grupo de patólogos del Servicio.

Variable de medición: nominal

Escala: dicotómica (neoplasia maligna/tumor benigno)

10. VARIABLES GENERALES DEL ESTUDIO

Definición y escalas de medición de variables.

Edad:

Definición conceptual – tiempo transcurrido desde el nacimiento.

Definición operacional – tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de ingreso al estudio, obtenido del expediente clínico, expresado en años y meses.

Nivel de medición – intervalo.

Escala de medición – años y meses.

Sexo:

Definición conceptual – condición orgánica que distingue lo masculino de lo femenino.

Definición operacional – Sexo del paciente en estudio plasmado en el expediente clínico.

Nivel de medición – nominal dicotómica.

Categoría – femenino, masculino.

Diagnóstico:

Definición conceptual – identificación de una enfermedad que tiene su fundamento en sus características clínicas y paraclínicas.

Definición operacional – enfermedad de base motivo del ingreso.

Nivel de Medición – nominal.

Categoría – nombre del padecimiento.

Biopsia escisional:

Definición conceptual – procedimiento quirúrgico para la resección completa de una masa tumoral

Definición operacional – obtención de un tumor completo para fines de estudio microscópico para llegar a un diagnóstico anatomopatológico.

Nivel de medición – nominal.

Categoría – condición realizada.

Evisceración:

Definición conceptual y operacional – maniobra quirúrgica basada en la extracción irreversible de todos los tejidos intraoculares que incluye a la córnea (excepto la esclerótica), con fines terapéuticos y de diagnóstico anatomopatológico.

Nivel de medición – nominal.

Categoría – condición realizada.

Enucleación:

Definición conceptual y operacional – maniobra quirúrgica basada en la extracción completa e irreversible del globo ocular con fines terapéuticos y de diagnóstico anatomopatológico.

Nivel de medición – nominal.

Categoría – condición realizada.

Exenteración:

Definición conceptual y operacional – maniobra quirúrgica basada en la extracción completa e irreversible del globo ocular, tejidos blandos de la órbita, párpados y vías lagrimales, con fines terapéuticos y de diagnóstico anatomopatológico.

Nivel de medición – nominal.

Categoría – condición realizada.

Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF):

Definición conceptual – prueba diagnóstica basada en la obtención de material orgánico mediante la aspiración con una aguja fina, con la finalidad de establecer un diagnóstico microscópico.

Definición operacional – prueba diagnóstica basada en la obtención de tejido tumoral intraocular mediante la aspiración con una aguja fina, con la finalidad de establecer un diagnóstico microscópico del paciente en estudio.

Nivel de medición – Nominal.

Unidad de medición – Dicotómica (tumor benigno/neoplasia maligna)

Eficacia:

Definición conceptual – capacidad de una nueva prueba diagnóstica para ofrecer un diagnóstico de mayor especificidad y sensibilidad comparada con la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas disponibles en un momento dado.

Definición operacional – capacidad de la BAAF para ofrecer un diagnóstico de mayor especificidad y sensibilidad en pacientes con tumores intraoculares de difícil diagnóstico, comparada con la sensibilidad y especificidad de los exámenes de imagen disponibles en la actualidad.

Nivel de medición – Nominal.

Unidad de medición – Nombre de la enfermedad.

Tumor benigno posterior a la BAAF:

Definición conceptual y operacional – diagnóstico morfológico de benignidad de procesos tumorales intraoculares de naturaleza biológica benigna, establecido a través de BAAF y bajo el control de la maniobra “estándar de oro”.

Nivel de medición – Nominal.

Unidad de medición – Nombre de la enfermedad.

Neoplasia maligna posterior a la BAAF:

Definición conceptual y operacional – diagnóstico morfológico de malignidad de procesos tumorales intraoculares de naturaleza biológica maligna, establecido a través de BAAF y bajo el control de la maniobra “estándar de oro”.

Nivel de medición – Nominal.

Unidad de medición – Nombre de la enfermedad.

11. FACTIBILIDAD

Recursos: Consulta externa

Servicio de Ecografía

Servicio de Patología

Servicio de Anestesia

Material para la biopsia – Jeringas desechables con agujas del 22-26

Laminillas de cristal

Alcohol de 80° como fijador

Tren de tinción de Hematoxilina-Eosina

(HE)⁴³

Resina

Cubreobjetos de 25 x 25 y 50 x 25 mm.

Microscopio óptico

Humanos – Oftalmólogo(s) tratante(s)

Oftalmólogo ecografista

Anestesiólogo

Oftalmopatólogo

Infraestructura - Servicio de Consulta Externa, Servicio de Ecografía

12. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó de acuerdo a la ley general de Salud de los Estados Unidos Mexicanos para la investigación en humanos y se ajustó a las normas éticas Internacionales derivadas de los tratados de Nürenberg y las modificaciones de los tratados de Helsinki y Tokio, a las normas del IMSS y a las del Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes" de la Asociación para evitar la ceguera en México. Se explicó a los pacientes adultos, así como a los padres o tutores de los menores de edad, los beneficios, riesgos y limitaciones éticas del estudio. El estudio conlleva un riesgo mayor al mínimo por lo que se solicitará por escrito carta de consentimiento informado (véase anexos 1 y 2).

13. RESULTADOS

13.1. Estudio de validación de la técnica

Con fines de estandarización de la técnica, se practicó la BAAF en 76 especímenes quirúrgicos recibidos para diagnóstico en el Servicio de Anatomía Patológica de la APEC, con el material obtenido de la aspiración se prepararon de uno a dos frotis y se almacenaron. El proceso de estudio y diagnóstico de todas las piezas quirúrgicas en las que se practicó la biopsia, continuó según el protocolo de trabajo establecido en dicho Servicio. Al término de la recolección de la muestra del estudio se tñieron todos los frotis con la técnica de histoquímica de HE, se hizo una primera interpretación y después uno de los participantes en el estudio cambió el código de las laminillas para una segunda interpretación, esto con la finalidad de establecer la concordancia Intraobservador, el índice de Kappa fue de 0.84. El tipo de espécimen fue: biopsias 8, evisceraciones 43, enucleación 24 y exenteración 1. De las 76 muestras, el diagnóstico clínico de maligno se consignó en 21, benigno en 52 y sin diagnóstico en 3. El diagnóstico de imagen fue: maligno 21, benigno 52 y sin diagnóstico 1. El diagnóstico de la BAAF fue: maligno 14 y benigno 58. Y finalmente el diagnóstico de patología fue: maligno 14 y benigno 58. Cabe señalar que 2 casos fueron falsos positivos y 2 más falsos negativos (Tabla 1).

13.2 Estudio de validez diagnóstica

La BAAF se practicó en 74 pacientes que se seleccionaron bajo criterios de inclusión, no inclusión y eliminación. Los pacientes y los tutores de los pacientes pediátricos que aceptaron participar en el estudio firmaron la correspondiente carta de consentimiento escrito informado y se procedió a llenar la hoja de captación de datos. De los 74 casos, 5 fueron de 4 años de edad o menos, lo cual representa el 7% de la población de estudio como puede observarse en la tabla 2. El siguiente grupo de 5 a 18 años tiene 21 casos (28%) y es importante mencionar que hubo predominio de adolescentes con 12 casos o sea el 16% del total de los casos (datos no mostrados). Del grupo de 19 a 65 años hubo 27 casos (37%), sin predominio de alguna edad en especial y de los 66 a los 99 años hubo 21 casos (28%). La distribución por sexo fue de 40 hombres y 34 mujeres con una relación 1.2:1 (tabla 2).

Las características de los tumores intraoculares se muestran en la tabla 3. Más de la mitad de los casos se encontraron localizados en el polo anterior (figura 2), hubo pocos difusos y sus tamaños fueron desde 2.5 a 23.0 milímetros con una distribución uniforme. La mitad de los tumores requirieron solo de la biopsia para la confirmación diagnóstica, sin embargo en el otro 50% fue necesaria la pérdida del órgano. El diagnóstico de imagen incluyó ultrasonido o tomografía computada o resonancia magnética o bien varios de ellos e incluso todos. El diagnóstico final del estudio histopatológico mostró que solo 9 casos (12%) correspondieron a tumores malignos y 65 a tumores benignos. De los 9 malignos, 5 casos correspondieron a

retinoblastoma (un niño de un año, una niña de 2 años, una niña de 7, una niña de 9 y un adolescente de 14), y 4 a melanoma maligno del tracto uveal, sobre todo del polo anterior.

El tipo de aguja más utilizada fue de Insulna empleada en 61 casos y en los 13 restantes el tipo de aguja fue de 22 a 26 (figura 3). Cabe señalar que el material celular obtenido en 72 casos fue de adecuada calidad para su interpretación. Las vías de acceso se ilustran en la figura 4 y estas son vía transcorneal y vía pars plana.

En la tabla 4 se anotan los datos de la eficacia de la prueba diagnóstica validada: BAAF en tumores intraoculares de presentación atípica. En la tabla 5 se especifica la eficacia con intervalo de confianza al 95%. La sensibilidad fue del 100% es decir que de los 9 casos malignos diagnosticados por la prueba diagnóstica, 9 fueron realmente malignos por el estudio histopatológico o estándar de oro. La especificidad fue del 95% o sea que los 62 casos diagnosticados como benignos por la BAAF, realmente fueron negativos a malignidad por el estudio de patología. El valor predictivo positivo fue del 75%, lo cual indica que el porcentaje de individuos que fueron considerados portadores de una neoplasia maligna por la BAAF, realmente tuvieron una neoplasia maligna por el "estándar de oro". El valor predictivo negativo fue del 100%, esto demuestra que todos los enfermos que se encontraron libres de una neoplasia maligna por la BAAF, verdaderamente se encontraban libres de una neoplasia maligna por el estudio microscópico. La prevalencia fue del 12%, esta cifra refleja la frecuencia de casos malignos en la

población estudiada. La exactitud o eficacia de la BAAF fue del 96%, esto expresa la relación que guardan los verdaderos positivos más los verdaderos negativos entre el total de casos estudiados. La razón de verosimilitud positiva fue 21 y la razón de verosimilitud negativa fue 0. La probabilidad postprueba de tener un tumor maligno se observa en la figura 1.

En la tabla 6 se detallan los diagnósticos histopatológicos benignos y malignos.

Todos los casos fueron de gran interés y parte de ellos son los siguientes:

Caso 1. Lactante mayor de 14 meses de edad, del sexo masculino, con leucocoría de ojo derecho, en el examen de fondo de ojo se observaba engrosamiento difuso e irregular de la retina y algunos exudados serosos subretinianos con desprendimiento retiniano en el sector temporal del polo posterior. La ecografía corroboró los hallazgos de la exploración. Se sometió a cirugía para fotocoagular y aplicar la retina, así como para tomar la BAAF del sitio de mayor engrosamiento. Se programó para enucleación y en el estudio microscópico se hizo el diagnóstico de Enfermedad de Coats (Figura 5).

Caso 2. Mujer joven de 19 años con ojo único funcional y una masa tumoral en el polo anterior que dependía del cuerpo ciliar y de la raíz del iris, datos que se corroboraron en la ecografía. El tumor midió 10 milímetros de eje mayor, su superficie era tersa, de color blanco rosado y poco vascularizado. Se tomó la BAAF vía transcorneal y se programó para cirugía. Se resecó la masa sin afectar las estructuras adyacentes y el diagnóstico de patología con estudios de inmunohistoquímica en México fue de astrocitoma y en Canadá de leiomioma neuroectodérmico (Figura 6).

Caso 3. Niña de 9 años con leucocoria temporal y disminución de la agudeza visual en ojo derecho. Después presentó en cámara anterior varias estructuras esferoidales que flotaban libremente en el humor acuoso y las cuales se trasladaban hacia cámara posterior y viceversa. La ecografía del segmento anterior corroboró este hecho y demostró engrosamiento difuso e irregular de toda la retina. El diagnóstico clínico incluía varias posibilidades desde parasitosis hasta retinoblastoma. Se tomó la BAAF vía transcorneal y se programó para enucleación. En el estudio histopatológico se encontró que correspondía a retinoblastoma con estructuras esferoidales en el segmento anterior, las cuales simulaban copas ópticas del desarrollo embrionario del globo ocular. Además para el momento de la enucleación ya había un verdadero tumor en el polo posterior con infiltración neoplásica del nervio óptico (Figura 7).

Caso 4. Hombre de 28 años con masa tumoral pigmentada, originada en gran parte del sector temporal que ocupaba el 80% de la cavidad vítrea con obstrucción completa del eje visual y desplazamiento hacia delante de las estructuras del segmento anterior. La ecografía mostró un tumor sólido heterogéneo y que efectivamente ocupaba gran parte del polo posterior. Se hizo la BAAF y se programó para enucleación. El diagnóstico de patología fue melanoma maligno de células fusiformes (figura 8).

14. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

14.1 Estudio de validación de la técnica

Para la estandarización de la técnica se estableció la concordancia Intraobservador con el Índice de Kappa bajo la siguiente fórmula:

$$Kc: \frac{\Sigma f_0 - \Sigma f_c}{N - \Sigma f_c}$$

Se consideró como:

alta >0.8

regular de 0.6 a 0.8

baja de 0.3 a 0.6

mala <0.3

14.2 Estudio de validez diagnóstica

14.2.1. Variables generales

- Frecuencia
- Porcentajes

14.2.2. Análisis de efectividad

Se uso la siguiente tabla:

		ESTÁNDAR DE "ORO" DIAGNÓSTICO DEFINITIVO		
		MALIGNO	BENIGNO	
REPORTE DE LA BAAF	MALIGNO	A VERDADEROS MALIGNOS	B FALSOS MALIGNOS	A + B Total de calificados MALIGNOS de la BAAF
	BENIGNO	C FALSOS BENIGNOS	D VERDADEROS BENIGNOS	C + D Total de calificados BENIGNOS de la BAAF
		A + C Total de MALIGNOS	B + D Total de BENIGNOS	TOTAL DE PACIENTES

14.2.3. Análisis de eficacia

- Sensibilidad = $a / a+c$ (proporción de pacientes con tumor maligno o verdadero positivo con calificación de maligno de la BAAF)
- Especificidad = $d / b+d$ (proporción de pacientes sin tumor maligno o verdadero negativo con calificación de benigno de la BAAF)
- Valor Predictivo positivo (VP+) = $a / a+b$ (probabilidad de que un paciente con calificación de maligno de la BAAF tenga en realidad un tumor maligno)
- Valor predictivo negativo (VP-) = $d / c+d$ (probabilidad de un paciente con calificación de benigno de la BAAF no tenga en realidad un tumor maligno)
- Exactitud o eficacia = $a+d / a+b+c+d$
- Prevalencia = $a+c / a+b+c+d$ (frecuencia de tumores malignos intraoculares en los pacientes de la APEC)

Se calcularon los Intervalos de confianza al 95% de cada uno.

14.2.4. Análisis de razones de probabilidad – odds prueba

Cálculo de la probabilidad de un tumor intraocular maligno después del resultado de malignidad de la BAAF.

- Razón de verosimilitud positiva = sensibilidad / 1-especificidad
- Razón de verosimilitud negativa = 1-sensibilidad / especificidad

15. TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1. VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA – PIEZAS QUIRÚRGICAS

		Tumor intraocular	
		Maligna	Benigna
BAAF	Maligna	14 (VP)	2 (FP)
	Benigna	2 (FN)	58 (VN)

Kappa 0.84, p = .0001

**TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN CON TUMORES
INTRAOCULARES ATÍPICOS Y BAAF.**

VARIABLE	N	%	
Edad	≤ 4 años	5	7
	5 – 18 años	21	28
	39– 65 años	27	37
	≥ 66 años	21	28
Sexo	femenino	34	46
	masculino	40	54

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES INTRAOCULARES ATÍPICOS

Características		N	%
Localización	Polo anterior	39	53
	Polo posterior	32	46
	Difuso	3	4
Tamaño en milímetros	2.5 – 7.5	19	26
	7.6 – 15.5	32	43
	15.6 – 23	23	31
Procedimiento quirúrgico	Biopsia	37	50
	Evisceración	29	39
	Enucleación	6	8
	Exenteración	2	3
Diagnóstico final	Maligno	9	12
	Benigno	65	88

TABLA 4. EFICACIA DE LA BIOPSIA POR ASPIRACIÓN DE AGUJA FINA

	ESTÁNDAR DE "ORO" <u>DX PATOLOGÍA</u>	
	MALIGNO	BENIGNO
PRUEBA DX BAAF DE TUMOR INTRAOCULAR	MALIGNO	9 (VP) 3 (FP)
	BENIGNO	0 (FN) 62 (VN)

TABLA 5. EFICACIA DE LA BAAF PARA DIAGNÓSTICO DE MALIGNIDAD

CRITERIO	VALOR	<i>Intervalo de confianza al 95%</i>
Sensibilidad	100	(66.3 – 100)
Especificidad	95.3	(87.1 – 99.0)
Valor predictivo positivo	75	(42.8 – 94.5)
Valor predictivo negativo	100	(94.2 – 100)
Exactitud	95.9	(88.6 – 99.1)

Razón de verosimilitud positiva = 21.2

Razón de verosimilitud negativa = 0

Prevalencia = 12%

TABLA 6. DIAGNÓSTICO DE PATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN EN MALIGNOS Y BENIGNOS

	Diagnóstico histopatológico	Número de caso
MALIGNOS	Melanoma	5
	Retinoblastoma	4
	TOTAL	9
BENIGNOS	Endoftalmítis	32
	Atrofia (Ptísis Bulbi)	21
	Hemorragia expulsiva	7
	Leiomioma del cuerpo ciliar	1
	Hiperplasia de epitelio pigmentado de la retina	1
	Otros	3
	TOTAL	65

Figura 1.

Probabilidad postprueba de tener un tumor maligno

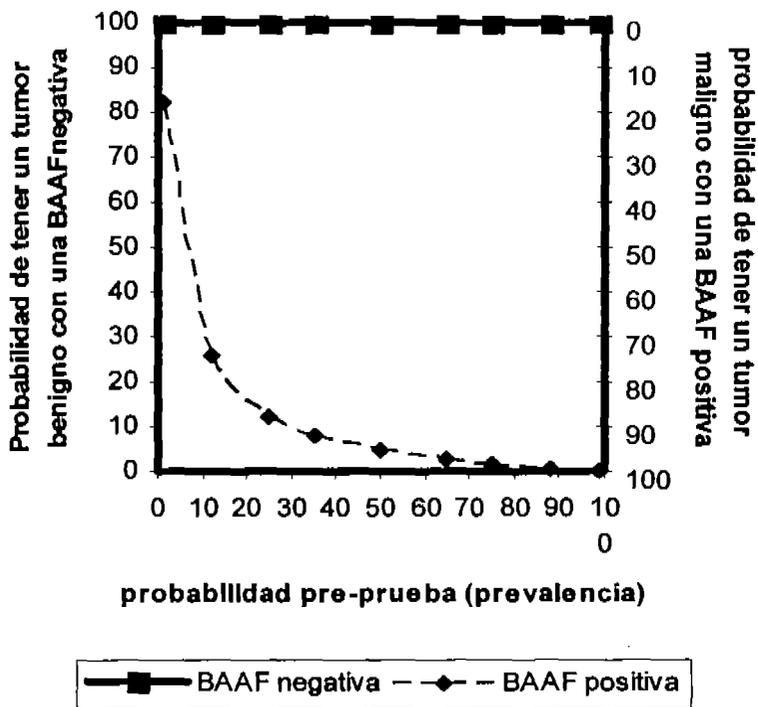


FIGURA 2. TOPOGRAFÍA DEL GLOBO OCULAR



FIGURA 3. TIPOS DE AGUJA EMPLEADAS EN LA BAAF

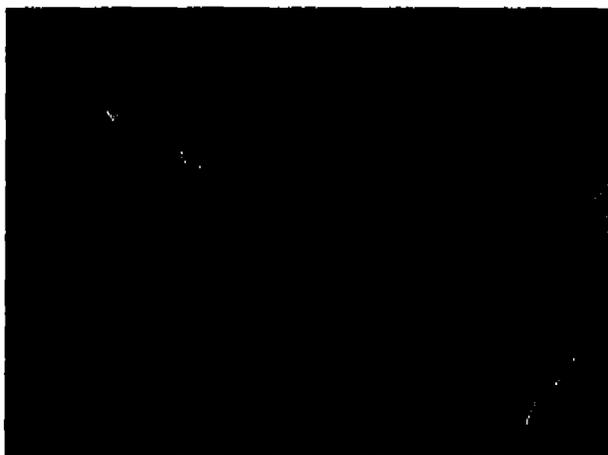


FIGURA 4. VÍAS DE ACCESO DE TUMORES DEL GLOBO OCULAR

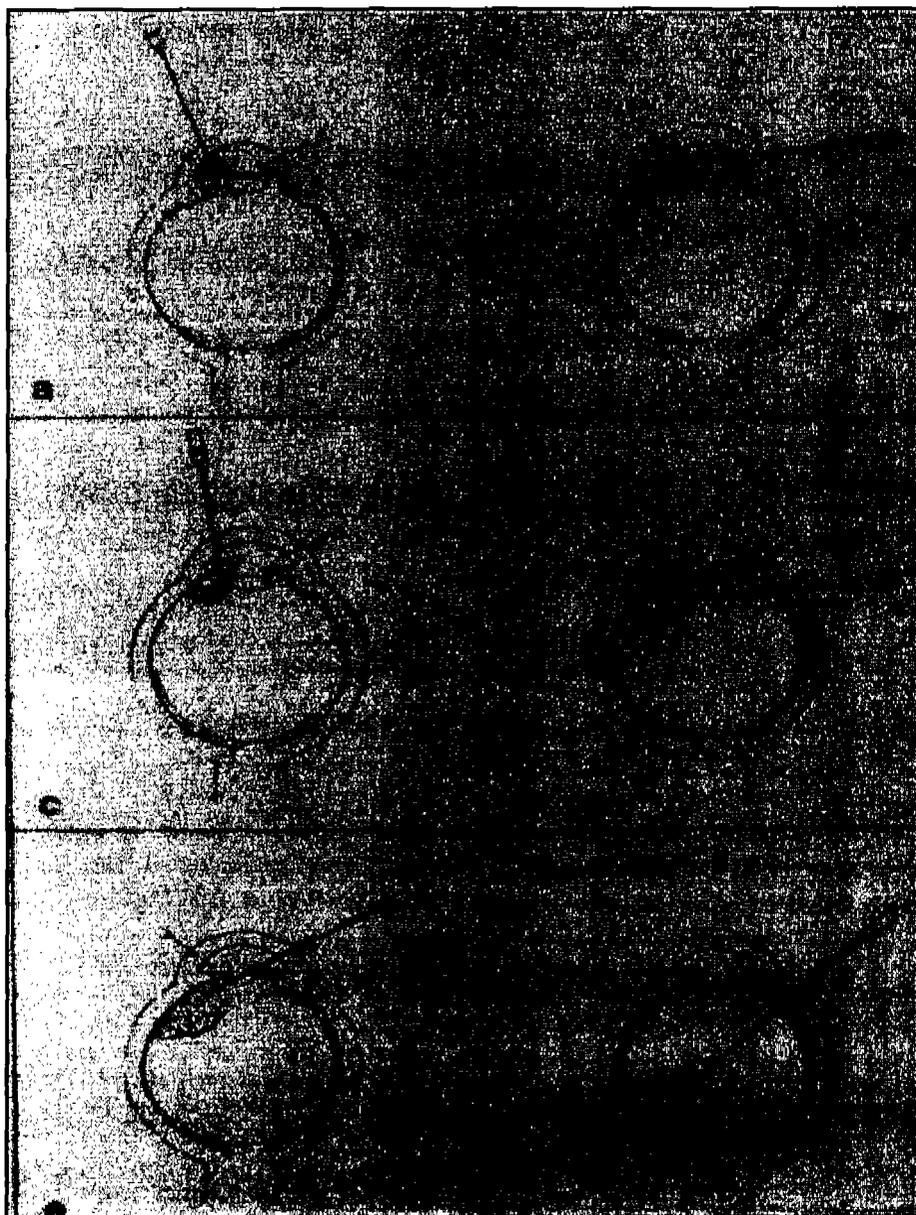


FIGURA 5. ENFERMEDAD DE COATS EN UN LACTANTE MAYOR DE 14 MESES

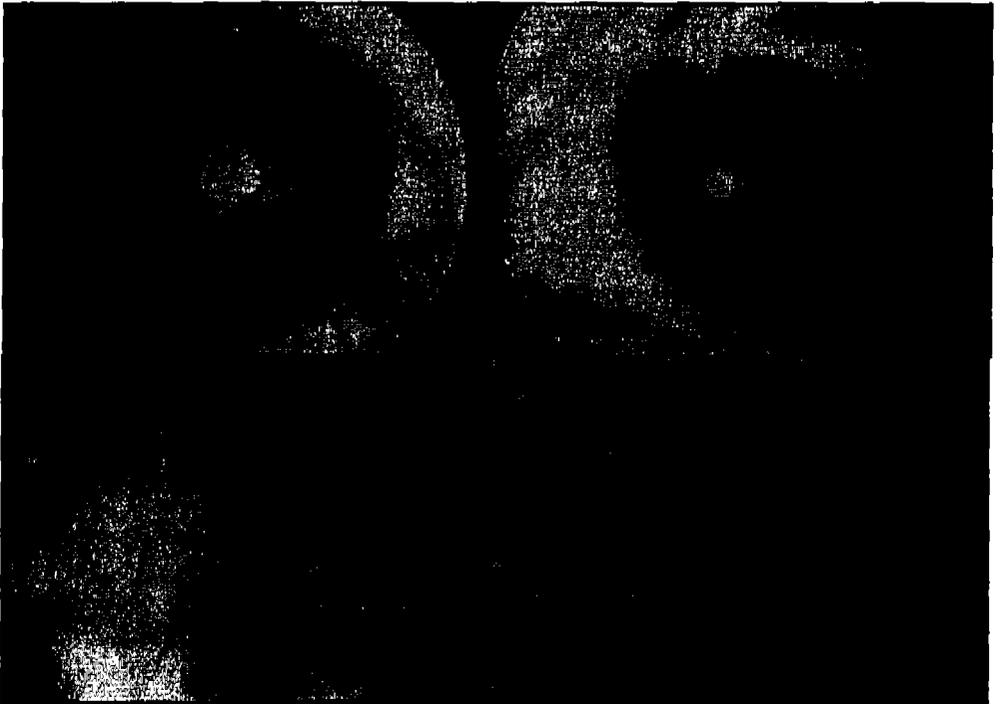


FIGURA 6. LEIOMIOMA DEL CUERPO CILIAR EN UNA JOVEN DE 19 AÑOS CON OJO ÚNICO FUNCIONAL

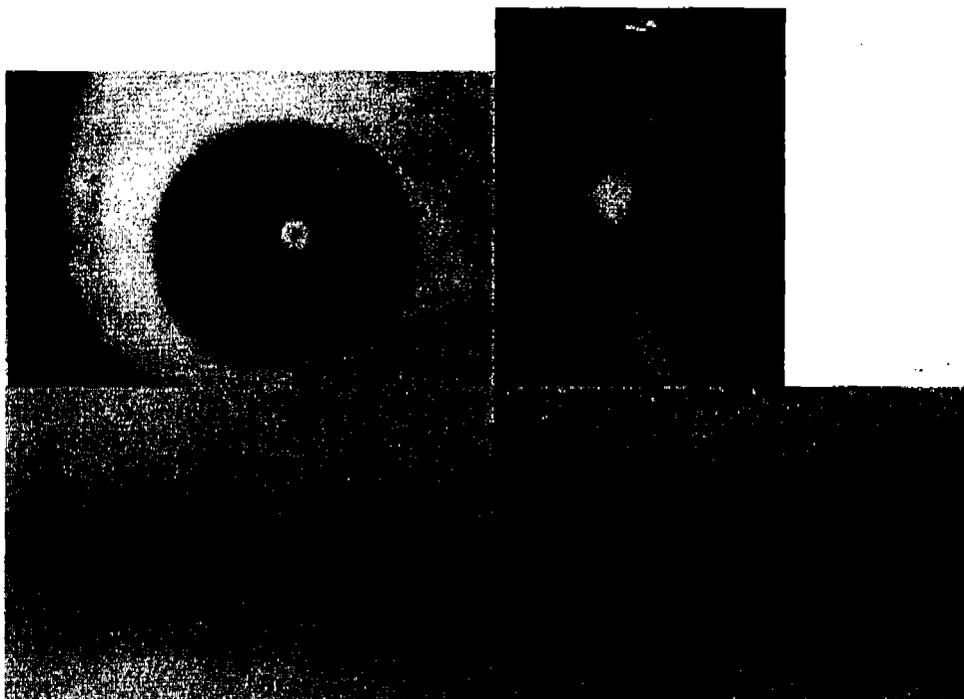


FIGURA 7. RETINOBLASTOMA EN UNA NIÑA DE 9 AÑOS

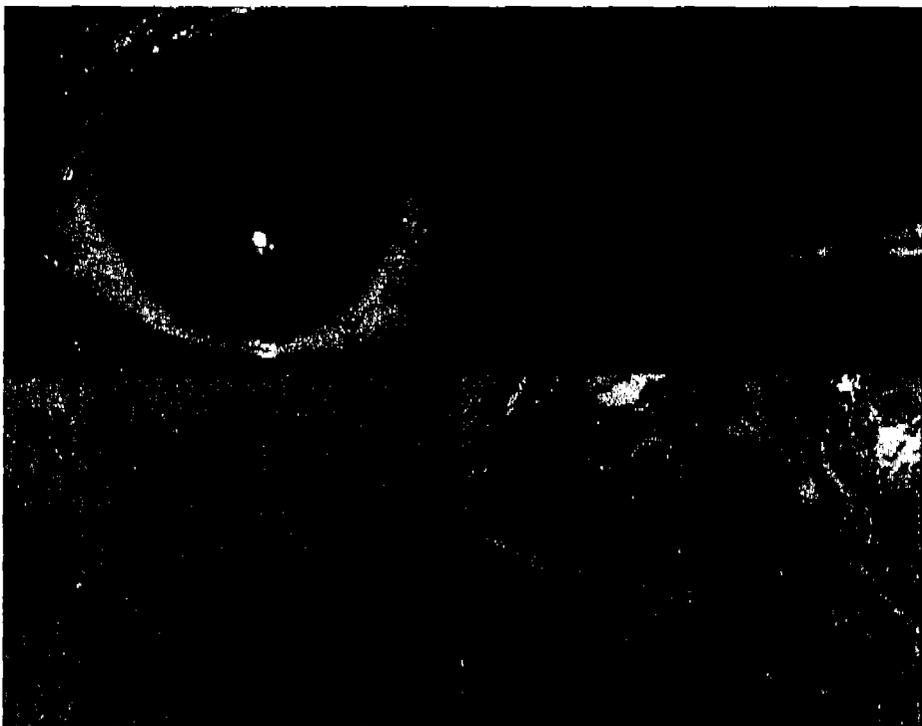
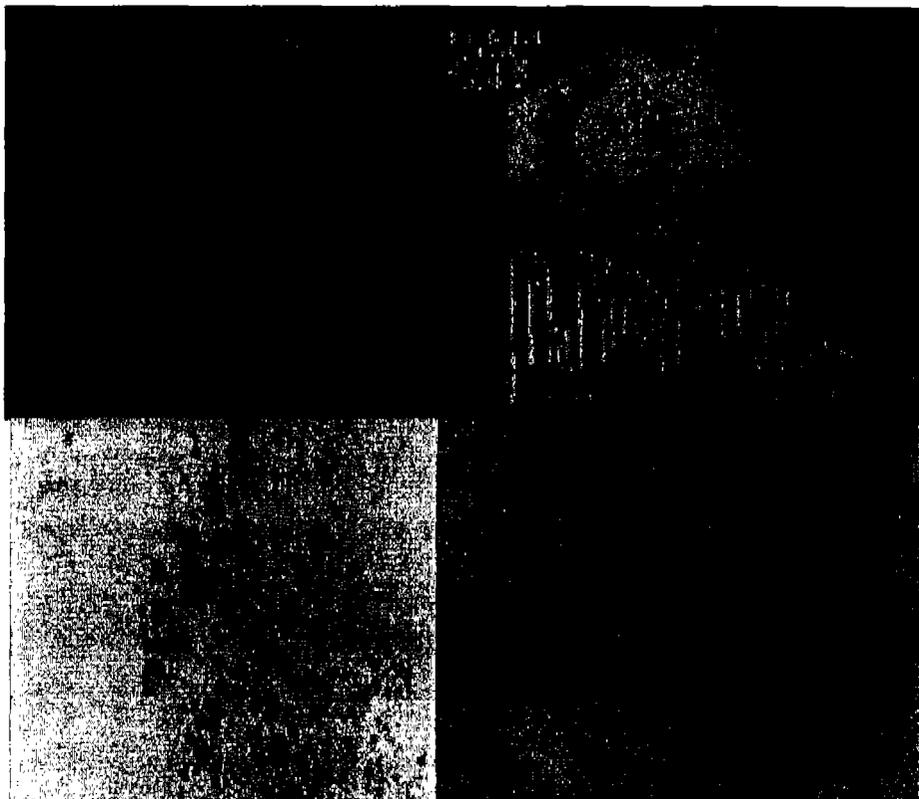


FIGURA 8. MELANOMA MALIGNO DE GRAN VOLUMEN



16. DISCUSIÓN

La BAAF ha sido el método más utilizado en EUA. Los órganos en los cuales se ha empleado con mayor frecuencia son: glándula mamaria, tiroides y ganglios linfáticos superficiales. Con los estudios de imagen se ha incrementado su uso en órganos como pulmón, tumores, lesiones intra-abdominales y lesiones retroperitoneales. El muestreo de tumores con aguja delgada se describió por primera vez en EUA por Martin y Ellis en 1930. Sin embargo este método en el diagnóstico de tumores no fue del todo popular hasta ya entrados los 50's y fue en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center donde inicialmente se empleo, pero en ningún otro centro médico de EUA fue aceptada. No obstante como sucede con otros muchos métodos, en Europa ya se había implementado desde mediados del siglo XIX, un poco después de la aparición del micrótopo para cortes de tejido muy delgados. En la época de la posguerra en Europa, un grupo de hemato-oncólogos suecos hizo resurgir la citología por aspiración y muchos clínicos y patólogos se entrenaron con ellos a principios de los 70's. La BAAF ha ganado notoriedad como una herramienta útil en el diagnóstico de tumores en EUA. Más aún, la evaluación de la tecnología necesaria para la biopsia por aspiración la hace ser costo-efectiva. Actualmente ha aumentado su disponibilidad debido a que hay citopatólogos entrenados y familiarizados con el método. El dramático ascenso en el uso de la BAAF puede constatarse fácilmente en revisiones de la literatura donde publican citopatólogos, en reuniones de patología y en sociedades de citopatología⁵¹ y los centros hospitalarios de México no son la excepción.

La BAAF en la oftalmología tiene una historia similar, pues desde la década de los 80's hay Informes en la literatura sobre este método, la mayoría a favor pero también airadamente en contra. La BAAF en pacientes con padecimientos oculares y orbitarios⁵³ ha sido aplicada principalmente en EUA, aunque se han ido agregando otras entidades del mundo como la India. En México no se ha realizado debido a temores basados en el desconocimiento de los alcances reales de esta prueba de diagnóstico.

Durante la validez diagnóstica de la BAAF en el presente estudio, se observó como un procedimiento de un costo considerablemente bajo si se compara con el costo de los estudios de imagen en general, ya que la infraestructura necesaria es la que habitualmente esta implementada en el servicio de Patología y de Consulta Externa de cualquier hospital de atención oftalmológica, por lo cual no es necesario contar con equipo de alta tecnología y alto costo. Los clínicos y los patólogos oculares participantes en este trabajo, están estrechamente familiarizados con los tumores oculares y han estado capacitados para la detección de un caso atípico, de tal manera que se ha contado con el equipo necesario para la elección de los casos y la implementación de la técnica. La toma de las biopsias por aspiración se ha decidido en equipo y con el entusiasmo de un pequeño y selecto grupo de oftalmólogos, aún cuando ha habido gran resistencia por gran parte del equipo médico. Los resultados son esperanzadores pues reflejan la posibilidad de tener una herramienta valiosa que no solo es barata, también ofrece mayores recursos al médico tratante para tomar mejores decisiones de manejo y tratamiento a sus pacientes. No obstante, el trabajo tendría resultados con una proyección mas clara,

sí el número de pacientes hubiese sido mayor, desgraciadamente por sus características estos pacientes son raros y es necesario un periodo de estudio mayor.

Los tumores que se puncionaron fueron de etiología múltiple, desde procesos degenerativos hasta verdaderas neoplasias malignas. De hecho la prevalencia de estas últimas es del 12%, así es posible observar el predominio de procesos degenerativos e inflamatorios, sin embargo el hecho de tener posibilidad baja de una neoplasia maligna, no es justificación para no aplicar el método, al contrario es por esto que debe utilizarse. La calidad del material obtenido dependió en gran medida de la constitución del tumor, pues en alteraciones inflamatorias la cantidad es mayor, al igual que en tumores malignos con elevada celularidad, aunque es posible que la conservación de la células este comprometida por las características propias de estos procesos. La tinción utilizada fue HE, la misma que se hace de rutina en cortes de tejidos y permitió una identificación clara de las células y de su estirpe cuando esto fue posible. En algunos casos se pudo tener diagnóstico morfológico y al conocer la información clínica este fue ratificado, pero debe recordarse que la interpretación fue al final del estudio y que el manejo y tratamiento de los pacientes fue decidido en los términos ya establecidos para tal efecto sin que estuviesen influenciados por la información obtenida por la BAAF. En general el material obtenido es de calidad similar a la que reportan diferentes autores como Shields y Ausburger¹³⁻¹⁵, sin que se hayan hecho tinciones especiales o técnicas de biología molecular como las que ellos muestran en sus artículos y textos^{17, 21}.

Al mismo tiempo se validó la técnica en especímenes quirúrgicos recibidos en el Servicio de Patología Ocular, la inmensa mayoría fue en globos oculares enucleados, solo algunos en excenteraciones orbitarias y un caso en el tumor producto de escisión local. La distribución de los especímenes quirúrgicos y de pacientes fue al azar y prácticamente en igual número. La concordancia intraobservador fue de 0.84 con una p de 0.0001 estadísticamente significativa. Con este grupo se establecieron las mejores vías de acceso a los tumores in situ (en los pacientes), así se observó que para tumores del segmento anterior la vía pars plana es la mejor vía para llegar a ellos, contrario a los tumores del ecuador y del polo posterior en los cuales la vía transescleral con ayuda de retroiluminación fue la mejor opción, sobre todo si el volumen propio del tumor es pequeño (de 2 a 4 milímetros). La aguja que proporcionó material celular de buena calidad fue la de insulina, aunque al evaluar el efecto de puncionar con una aguja de mayor grosor (21-26 μm) no incrementa de forma importante el trauma o heridas de la punción, aunque ofrecen un material discretamente de mejor calidad. El número de punciones necesarias para una muestra suficiente fue en la gran mayoría de sólo una, seguida en algunos casos de dos. En ninguno de los trabajos publicados se hizo validez de la técnica, sin embargo Karcioğlu publicó un trabajo en 2002 donde se aplicó la BAAF a ocho casos de retinoblastoma y menciona las mejores vías de acceso, al igual que el grosor de las agujas⁵².

En cuanto a la selección de los pacientes, siempre se trató de incluir aquellos casos con tumores intraoculares de presentación atípica, es decir tumores en que no fue posible establecer un diagnóstico clínico ya que sus características no se acoplaban

a lo conocido o común, ya fuera por la edad, las características macroscópicas y por estudios de imagen. Sin embargo la rareza de estos tumores y la negativa para autorizar la participación de sus pacientes por parte de los médicos tratantes y en menor frecuencia de los mismos pacientes, dio como resultado un número pequeño de casos con lesiones muy atípicas, por lo que fue necesario practicar la biopsia en pacientes con tumores intraoculares de todo tipo, siempre y cuando así lo aceptaron el médico tratante y el paciente después de firmar el consentimiento informado, de igual forma ha sucedido a otros autores quienes cuyos estudios han incluido casos típicos y atípicos^{3, 4, 11, 16-18}. Esto fue de gran utilidad pues además de tener una muestra representativa, permitió aplicar la técnica validada y establecer las mejores vías de acceso tal y como se hizo en los especímenes quirúrgicos.

En todos los pacientes de este estudio solo se necesitó una punción para el diagnóstico por BAAF, a diferencia de otros procedimientos como el tratamiento de endoftalmitis sin respuesta inmediata en donde se inoculan antibióticos intraoculares a través de múltiples punciones, reportadas hasta seis en el ojo afectado.

En los pacientes de nuestro estudio, las complicaciones fueron mínimas, con hemorragias pequeñas y de fácil control. No hubo casos de infección secundaria al procedimiento y no hubo diseminación tumoral. En este último punto, debe señalarse que para poder establecer un implante tumoral son necesarias al menos dos millones de células, tal y como se ha establecido en los diferentes modelos murinos para el estudio de cáncer y la cantidad de células que se arrastran a través del trayecto de la aguja no llega con mucho a la centena. Así los temores a

potenciales daños atribuibles al método como diseminación tumoral o infecciones secundarias han caído por sí solos, pues diversos autores han demostrado que se trata de un procedimiento seguro y confiable¹⁰.

Los resultados de la eficacia de la BAAF son muy alentadores ya que la sensibilidad del 100% indica que todos los pacientes que tuvieron un tumor intraocular maligno realmente lo presentaban cuando la biopsia por aspiración así lo diagnosticó. La especificidad del 95.3% indica que en dos pacientes con tumor benigno, fueron diagnosticados como malignos por la BAAF, por lo que se consideran como falsos positivos. El valor predictivo positivo o la probabilidad de que un paciente con calificación de maligno por la BAAF tenga en realidad un tumor maligno fue de 75% y el valor predictivo negativo o la probabilidad de que un paciente con calificación de benigno por la BAAF no tenga en realidad un tumor maligno fue de 100%, una opción sugerida es que ante una BAAF positiva a tumor maligno, revalorar el caso para una segunda toma o una intervención directa. El valor predictivo positivo con un nivel de confianza del 95% es amplio pues va de 42.8% a 94.5% y esto puede explicarse porque la prevalencia de tumores malignos en este estudio es baja, por lo tanto un aumento en el tamaño de muestra disminuiría el intervalo de confianza. Por lo tanto la exactitud o eficacia de la prueba es del 95.9%. Los cocientes de verosimilitud para el rendimiento de la BAAF respaldan los resultados de sensibilidad y especificidad.

La razón de verosimilitud positiva indica que por cada 21 tumores malignos diagnosticados por la prueba uno será benigno, a diferencia de la razón de

verosimilitud negativa en la cual no existe la posibilidad de estar ante un tumor maligno si el BAAF es negativo, figura 1⁴⁴⁻⁴⁶.

Sí se comparan estos datos con los reportados en la literatura científica, se puede observar que la sensibilidad y especificidad en nuestro estudio son mayores a los informados en los primeros tiempos de aplicación de la BAAF a nivel internacional. Sin embargo en el trabajo de Faulker-Jones, Foster, Harbour, Smith y Davila de 2005⁵⁴, se reportan los resultados de la BAAF en 33 adultos con sospecha de tumor intraocular sólido, cuya sensibilidad es 96% y especificidad de 67% que mejora cuando se hacen estudios de inmunohistoquímica en el material aspirado a 96% y 93% respectivamente, con lo que puede concluirse que esta eficacia de la BAAF en general es similar cuando se cuenta con la infraestructura necesaria que incluye clínicos y patólogos familiarizados con el método. Más aún los pacientes de todos los estudios reportados acudieron a un centro de atención oftalmológica altamente especializado.

Por lo tanto, debe resaltarse que la BAAF de tumores intraoculares de presentación atípica es un procedimiento que ha venido a revolucionar el diagnóstico preoperatorio en muchas entidades del mundo^{10, 11, 12, 20, 38, 54}, de tal manera que ha brindado la oportunidad de tener no sólo una posibilidad diagnóstica que aclare la naturaleza maligna o benigna de una masa tumoral^{14, 17, 18, 20, 41, 55}, sino también proporciona una evidencia morfológica con diagnósticos específicos^{37, 54, 56}. Además, es útil en el seguimiento de la evolución de diversos tumores⁴² a través de

morfología o inmunohistoquímica³⁶, de pronóstico como análisis de cromosomas⁴⁷, en el rastreo de posibles recidivas e incluso para evidenciar metástasis³⁹. Estas ventajas se extienden también a procesos patológicos benignos²⁰, evitando procedimientos quirúrgicos mutilantes e irreversibles, en el control de procesos inflamatorios⁴⁸ o hemorrágicos extensos con posibilidades de afección fatal de la retina sensorial o de cualquier otra estructura del eje visual y en el control de la elevación de la presión intraocular en casos de glaucoma secundario a un tumor⁴⁹.

Todos estos informes y nuestro estudio apoyan que el beneficio de la BAAF es mayor al riesgo de ser un procedimiento invasivo, pues bajo manos entrenadas es seguro, además de ser de costo bajo.

A pesar de que se ha reportado especificidad de un diagnóstico clínico basado en los datos clínicos y de imagen, de 68.5% (IC_{95%} de 57 a 78%)⁵⁶, debe hacerse énfasis en las limitaciones o posibles riesgos, pues no todos los tumores intraoculares son candidatos a la BAAF, sobre todo si se considera que los médicos oftalmólogos se encuentran entrenados para efectuar un diagnóstico clínico altamente confiable y que los métodos de diagnóstico no-invasivo, tienen elevada eficacia ante los casos comunes. En los casos de tumores intraoculares de presentación atípica las indicaciones son precisas¹¹ y requieren de un citopatólogo familiarizado en el área oftalmológica para tener una eficacia óptima. Otra posible limitación es el tamaño del tumor, no obstante el tumor más pequeño en este estudio midió 2.5 milímetros, aún más pequeño que el publicado por Cohen y cols⁴⁰. Dentro de las bondades del método puede mencionarse que la infraestructura

requerida está al alcance de cualquier Instituto Oftalmológico de nuestro medio, ya que casi todos cuentan con un servicio de Patología y un patólogo familiarizado con este tipo de tumores, además las agujas, laminillas y fijadores siempre disponibles, al igual que las técnicas de tinción para efectuar tinciones de rutina⁴³. El número de laminillas depende de la cantidad y calidad del material celular obtenido, lo cual estriba en gran medida de la habilidad y experiencia del personal que efectúe la biopsia. Es importante señalar que cuando la experiencia es aceptable, el material obtenido es óptimo y puede ser empleado no sólo para diagnóstico, también para elegir el tratamiento de mayor conveniencia para el paciente⁵⁰ o para efectuar estudios especializados con fines de seguimiento y pronóstico⁴². Los beneficios de la BAAF son múltiples y aún cuando se recomienda su uso en tumores intraoculares de presentación atípica, su aplicación en el protocolo de estudio de tumores intraoculares en general puede ser altamente eficaz y prometedora, pues ofrece un amplio espectro de información que permitiría mejores tomas de decisiones en el manejo de los pacientes.

17. CONCLUSIONES

La BAAF de tumores intraoculares de presentación atípica es un procedimiento seguro, confiable, sin diseminación tumoral, ni infecciones agregadas, de bajo costo y el cual tiene indicaciones precisas para su aplicación en la práctica clínica. Su eficacia tiene sensibilidad del 100%, especificidad 95%, valor predictivo positivo 75%, valor predictivo negativo 100%, prevalencia del 12%, exactitud del 96%, razón de verosimilitud positiva de 21.2 y la razón de verosimilitud negativa de 0. Lo anterior permite concluir que la BAAF es un procedimiento poco invasivo, seguro, de bajo costo y eficaz en el diagnóstico de certeza de este grupo especial de tumores intraoculares.

18. EXPECTATIVAS

Las expectativas del estudio son las siguientes:

1. La BAAF proporcionará un diagnóstico morfológico en tumores intraoculares de presentación atípica, lo cual no se obtiene con los métodos de diagnóstico actualmente disponibles.
2. Las complicaciones, molestias y tiempo de recuperación son insignificantes cuando se comparan con las secuelas dejadas por métodos más agresivos como son la toma de biopsia y/o la enucleación y aún cuando la función del órgano se perdió, se da la oportunidad de esperar a que finalice el desarrollo orbitario en niños o bien estéticamente mantener el globo ocular afectado (ojo ciego) para un mejor aspecto estético.
3. La infraestructura necesaria para obtener un material adecuado es de bajo costo y todos los hospitales de 3° nivel cuentan con la infraestructura necesaria, de tal manera que es posible implementarla como una herramienta de diagnóstico más, en el protocolo de estudio de tumores intraoculares de presentación atípica.
4. Abatir los costos de rehabilitación de pacientes sometidos a evisceración o enucleación, pues al disminuir el uso injustificado de estos procedimientos quirúrgicos disminuye los gastos hospitalarios y no será necesario el uso de prótesis o implantes artificiales.
5. Al contar con un diagnóstico de certeza, se podrán tomar mejores decisiones de tratamiento.

6. Establecer la BAAF como prueba diagnóstica de rutina, previo entrenamiento de personal que reproduzca la eficacia de la prueba en este tipo de tumores.
7. El presente trabajo propone esta técnica para su aplicación en la práctica clínica diaria.

19. REFERENCIAS

1. Duke Elder S, Wybar K. System of Ophthalmology. London: Henry Kimpton **1973**;
I-XV
2. Spencer. Ophthalmic Pathology an atlas and textbook. Pennsylvania: Saunders
Co, **1996**; 2-3: 1873-2217.
3. Mc Lean IW, Burnier MN, Zimmerman LE, Jakobiec FA. Tumors of the eye and
ocular adnexa. Washington: AFIP **1994**; 12: 97-204.
4. Augsburger JJ. Intraocular cancers. Ophthalmic Nurs Technol. **1997** Nov-
Dec;16(6):282-9
5. Char D. ed. Clinical Ocular Oncology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven.
1997, pp 89-170.
6. Char DH, Miller TR, Crawford JB. Cytopathologic diagnosis of benign lesions
simulating choroidal melanomas. Am J Ophthalmol **1991**; 112: 70-5.
7. Senft SH, Hidayat AA, Cavender JC: Atypical presentation of Coats disease.
Retina **1994**; 14: 36-8.

8. Smlrniotopoulos JG, Bargallo N, Mafee Mf: Differential diagnosis of leukokoria: radiologic-pathologic correlation. *Radlographics* **1994**; 4: 44-6.
9. Augsburger JJ. Invasive diagnostic techniques for uveitis and simulating conditions. *Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol.* **1990**; 42: 964-71
10. Bechrakis NE, Foerster MH, Bornfeld N. Biopsy in Indeterminate intraocular tumors. *Ophthalmology.* **2002** Feb; 109 (2): 235-42.
11. Char DH, Kemnitz AE, Miller T. Intraocular biopsy. *Ophthalmol Clin North Am.* **2005** Mar; 18(1): 177-85, x. Review
12. Rafael Cortéz, Alegría B. de Totah, Imelda A. de Pifano, Gema Ramírez. Melanoma maligno uveal posterior. Clínica, diagnóstico y tratamiento. Conceptos actualizados. *Rev Oftalmol Venez* **2003.** oct; 59 (4): 1-16.
13. Gass JDM: Fluorescein angiography: an aid in the differential diagnosis of intraocular tumors. *Int Ophthalmol Clin* **1972**; 12: 85.
14. Shields JA and Zimmerman LE: Lesions simulating malignant melanoma of the posterior uvea. *Arch Ophthalmol* **1973**; 89: 466.

15. Ophthalmic Echography 13, Proceedings of the 13th SIDUO Congress, Viena, Austria. Dordecht: Kluwer Academic Publishers 1990; 5: 247-401.
16. Midena E, Segato T, Piermarocchi S, Boccato P. Fine needle aspiration biopsy In Ophthalmology. Surv Ophthalmol 1985; 29: 410-22.
17. Augsburger JJ, Shields JA, Folberg R, Lang W, O'Hara BJ, Claricci JD. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of intraocular cancer. Cytologic-histologic correlations. Ophthalmology 1985; 92: 39-49.
18. Scroggs MW, Johnston WW, Klintworth GK. Intraocular tumors. A cytopathologic study. Acta Cytol 1990; 34: 401-8.
19. Stewart J, Halliwell T, Gupta RK. Cytodiagnosis of Coats disease from an ocular aspirate. A case report. Acta Cytol 1993; 37: 717-20.
20. O'Hara BJ, Ehya H, Shields JA, Ausburger JJ, Shields CL, Eagle RC Jr. Fine needle aspiration biopsy in pediatric ophthalmic tumors and pseudotumors. Acta Cytol 1993; 37: 125-30.
21. Shields JA, Shields CL, Ehya H, Eagle RC Jr, De Potter P. Fine-needle aspiration biopsy of suspected intraocular tumors. The 1992 Urwick lecture. Ophthalmology 1993; 100: 1677-84.

22. Zimmerman LE, McLean IW, Foster WD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumor cells? *Br J Ophthalmol* **1978**; 62: 420-25.
23. Karcoglu ZA, Gordon RA, Karcoglu GL. Tumor seeding in ocular fine needle aspiration biopsy. *Ophthalmology* **1985**; 92: 1763-7.
24. Glasgow BJ, Brown HH, Zaragoza AM, Foos RY. Quantitation of tumor seeding from fine needle aspiration of ocular melanomas. *Am J Ophthalmol* **1988** 15; 105: 538-6.
25. Folberg R, Ausburger JJ, Gamel JW, Shields JA, Lang WR. Fine-needle aspirates of uveal melanomas and prognosis. *Am J Ophthalmol* **1985**; 100: 654-7.
26. Char DH, Stone RD, Irvine AR, Crawford JB, Hilton GF, Lonn LI, Schwartz A. Diagnostic modalities in choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* **1980**; 89: 223-30.
27. Char DH, Miller TR. Fine needle biopsy in retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* **1984**; 97: 686-90.
28. Char DH, Miller TR, Ljung BM, Howes EL, Stoloff A. Fine needle aspiration biopsy in uveal melanoma. *Acta Cytol* **1989**; 33: 599-65.

29. Char DH, Miller TR. Accuracy of presumed uveal melanoma diagnosis before alternative therapy. *Br J Ophthalmol* **1995**; 79: 692-6.
30. Roy M, Bhattacharya A, Sanyal S, Chatterjee C, Basu A, Roy A, Dasgupta S, Chatterjee PR. Fine needle aspiration cytology of ophthalmic lesions. *J Indian Med Assoc* **1996**; 94: 14-6.
31. Shields JA, Shields CL, Ehya H, Buckley E, De Potter P: Atypical retinal astrocytic hamartoma diagnosed by fine-needle biopsy. *Ophthalmology* **1996**; 103: 949-52.
32. Shanmugam MP, Biswās J. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of intraocular mass lesions. *Indian J Ophthalmol* **1997**; 45: 105-8.
33. Sheu SJ, Chen YC, Kuo NW, Wang JH, Chen CJ. Endogenous cryptococcal endophthalmitis. *Ophthalmology* **1998**; 105: 377-81.
34. Levy-Clarke GA, Byrnes GA, Buggage RR, CERN DF, Fille AC, Caruso RC, Nussenblatt RB, Chan CC. Primary intraocular lymphoma diagnosed by fine needle aspiration biopsy of a subretinal lesion. *Retina* **2001**; 21 (3): 281-4.

35. Rao M. Primary intraocular lymphoma diagnosed by fine needle aspiration biopsy of a subretinal lesion. *Retina* **2002** Aug; 22 (4): 512-3: autor reply 513.
- 36.- Kashyap S, Sen S, Sharma MC, SEIT A. Diagnostic intraocular aspiration cytology of choroidal melanoma. *Diagn Cytopathol* **2002** Jun; 26 (6): 389-91.
37. Chan WM, Kwok AK, Liu DT, Chol PC, Lam SW, Lam DS. Hemorrhagic complication in an unsuspected macular choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* **2004** Mar; 137 (3): 574-7.
38. Volt C, Mayer T, Proesbstle T, Schwurzer-Volt M, Kron M, Weber L, Sterry W, Schoengen A. Ultrasound guide fine needle aspiration cytology (FNAC) of unclear lesions in melanoma patients. *Ultraschall Med* **2000** oct; 21 (5): 218-22.
39. Shields JA, Shields CL, Singh AD. Metastatic neoplasms in the optic disc: the 1999 Bjerrum Lectura: part2. *Arch Ophthalmol* **2000** Feb; 118 (2): 217-24
40. Cohen VM, Dinakaran S, Parsons MA, Rennie IG. Transvitreal fine needle aspiration biopsy: the influence of intraocular lesion size on diagnostic biopsy result. *Eye* **2001** Apr; 15 (Pt 2): 143-7.
41. Augsburger JJ, Correa ZM, Schneider S, Yassin RS, Robinson-Smith T, Ehya H, Trichopoulos N. diagnostic transvitreal fine-needle aspiration biopsy of small

melanocytic choroidal tumors in nevus versus melanoma category. *Trans Am Ophthalmol Soc* **2002**; 100: 225-32: discussion.

42. Char DH, Miller T, Crawford JB. Analysis of melanoma cell type in uveal melanoma following treatment failure. *Am J Ophthalmol* **2004** Oct; 138 (4): 543-6.

43. Manual de procedimientos de laboratorio de Patología de la AFIP. Washington: AFIP **1994**.

44. Hulley SB, Cummings SR. Diseño de la Investigación clínica. Barcelona: ediciones Doyma **1993**: 99-107.

45. Feinstein AR. Clinical Epidemiology. The architecture of clinical research. Connecticut. WB Saunders Co **1985**: 597-631.

46. Gross PL, Watkins MP. Foundations of clinical research. Applications to practice. Connecticut. Appleton & Lange **1993**: 79-82.

47. Sisley K, Nichols C, Parsons MA, Farr R, Rees RC, Rennie IG. Clinical applications of chromosome analysis, from fine needle aspiration biopsies, of posterior uveal melanomas. *Eye* **1998**; 12 (Pt 2): 203-7.

48. Polaczek-Kornecka A, Mirkiewicz-Sieradzka B, Heltzman J, Zygułska-Match H. Scleritis resembling choroidal melanoma: a case report. *Klin Oczna* **1999**; 101 (2): 135-7.
49. Kiratlı H, Bilgic S, Gedik S. Late normalization of melanocytolytic intraocular pressure elevation following excision of iris melanocytoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **2001** sep; 239 (9): 712-5.
50. Eide N, Syrdalen P, Walaas L, Hagmar B. Fine needle aspiration biopsy in selecting treatment for inconclusive intraocular disease. *Acta Ophthalmol Scand* **1999** aug; 77 (4): 448-52.
51. Bibbo. *Comprehensive Cytopathology*. Philadelphia: Saunders Co, **1997**: 623-4.
52. Karcoglu ZA. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) for retinoblastoma. *Retina* **2002** Dec; 22 (6): 707-10.
53. Wolka/Szmidt E, Jakubowska A, Krzystolik D, Chosla M. Fine needle aspiration biopsy and molecular analysis in differential diagnosis of lymphoproliferative diseases of the orbit and eye adnexa. *Pol J Pathol* **2004**; 55 (2): 51-7.

54. Faulkner-Jones BE, Foster WJ, Harbour JW, Smith ME, Davila RM. Fine needle aspiration biopsy with adjunct immunohistochemistry in Intraocular tumor management. *Acta Cytol* **2005** May-Jun; 49 (3): 297-308.

55. Chosia M, Wolska-Szmidt E. Is it possible to diagnose lymphoproliferative lesions by fine needle aspiration biopsy? *Klin Oczna* **2005**; 107 (7-9): 555-9.

56. Khan J, Damato BE. Accuracy of choroidal melanoma diagnosis by general ophthalmologists: a prospective study. *Eye* **2006** Feb 10; [Epub ahead of print].