

128



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

BIOPSIA POR ASPIRACION
CON AGUJA FINA

T E S I S A
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A :
MA. CECILIA LOPEZ JARA

DIRECTOR: C.D. DANIEL QUEZADA
ASESORA: M.O. BEATRIZ C. ALDAPE BARRIOS



MEXICO, D. F.

277143

2000

*Jo De
Alvarez*



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.

AGRADECIMIENTO

A MIS PADRES

Sabiendo que no existirá una forma de agradecer una vida de sacrificio y esfuerzo, quiero que sientan que el objetivo logrado también es de ustedes y que la fuerza que me ayudó a conseguirlo fue su apoyo.

Gracias los Amo.

A MIS HERMANOS Y HERMANAS

Gracias por la confianza y el apoyo que depositaron en mí y por su ayuda para que yo terminara de estudiar. Gracias especialmente a César por que sin su ayuda no hubiera aprendido computación.

Los Quiero Mucho.

A MI TIA TOÑA

Gracias por que su amor, su vida, dedicación y fe han sido un ejemplo a seguir. Y siempre me ha brindado su confianza y su apoyo incondicionalmente.

Gracias te quiero.

A TI

Gracias por que siempre has estado a mi lado aconsejándome, apoyándome en los momentos difíciles de mí vida, ya sea en cuerpo o en esencia. Mil gracias por formar parte de mi vida.

Té Amo

INDICE

Introducción	pag. 1
Antecedentes Historicos	pag. 2
Indicaciones Generales	pag. 6
Material Empleado en la BAAF	pag. 7
Técnica para la Biopsia por Aspiración con Aguja Fina	pag. 8
Métodos de Tinción	pag. 14
Biopsia por Aspiración con Aguja Fina Dirigida por Métodos de Imagen	pag. 17
Preparación del Paciente y Selección de la Aguja para Biopsia	pag. 19
Localización del Extremo Distal de la Aguja	pag. 20
Métodos de Imagen	pag. 21
BAAF de Glándulas Salivales	pag. 24
Enfermedades Inflamatorias	pag. 27
Neoplasias Benignas	pag. 34
Neoplasias Malignas	pag. 44
Comentarios	pag. 49

Anexos

pag. 50

Glosario

pag. 55

Bibliografía

pag. 58

INDICE DE FIGURAS

Figura 1- Porta jeringas	pag. 8
Figura 2- Biopsia por aspiración en lesión De glándula mamaria.	Pag. 9
Figura 3- Técnica de la BAAF	pag. 12
Figura 4- Biopsia por aspiración de un Ganglio	pag. 18
Figura 5- Aspecto sonográfico de la aguja	pag. 20
Figura 6- Aspecto tomográfico de la aguja	pag. 21
Figura 7- Técnica guiada por ultrasonido	pag. 23
Figura 8- Esquema de la histología de la Glándula salival	pag. 25
Figura 9- Sialoadenitis aguda	pag. 28
Figura 10- Sialoadenitis crónica	pag. 30
Figura 11- Corte histológico de una lesión Linfoepitelial	pag. 32
Figura 12- BAAF de la lesión linfoepitelial	pag. 33
Figura 13- Tumor mixto	pag. 35

Figura 14- Tumor mixto	pag. 35
Figura 15- Tumor mixto	pag. 36
Figura 16- Corte histológico de un mioepitelioma	pag. 37
Figura 17- Mioepitelioma en BAAF	pag. 37
Figura 18- Tumor de warthin	pag. 39
Figura 19- Tumor de warthin	pag. 39
Figura 20- Adenoma de células basales	pag. 40
Figura 21- Adenoma de células basales en BAAF	pag. 41
Figura 22- Corte histológico de un oncocitoma	pag. 42
Figura 23- Aspirado de un oncocitoma	pag. 43
Figura 24- Corte histológico de un carcinoma	pag. 45
Figura 25- Corte histológico de un carcinoma De alto grado	pag. 45
Figura 26- Carcinoma mucoepidermoide	pag. 45
Figura 27- Carcinoma mucoepidermoide De alto grado	pag. 46
Figura 28- Carcinoma mucoepidermoide De bajo grado	pag. 46

INTRODUCCION

“ Desengaña tu mente de cualquier cosa que puedas decir o leer en los libros, de que los tumores son inocentes o malignos, pero en la naturaleza no existe tal distinción. En un pequeño instante yo podría decir que los tumores pueden ser inocentes y que fueran malignos; y aunque los tumores fueran vistos como malignos y todavía fueran inocentes. No se debe engañar por el aire prohibitivo con algún acierto de los tumores, en los que no se puede ver y solo se tiene que sentir con cierta dificultad. Los errores en los que se cae podrían ser ridículos y sin carga de tragedia. ”

C.B. Lockwood Lancet,
29 June 1904

La importancia del conocimiento y la perfecta realización de la técnica de la punción por aspiración con aguja fina, con la consiguiente fijación y preparación del frotis, han sido generalmente desestimada, concediéndose más importancia al conocimiento de los cuadros citológicos. Esto ha dado como consecuencia que, en muchas ocasiones, la falta de una técnica depurada o la realización de las punciones por personal no entrenado suficientemente determinen la obtención de un material escaso y mal conservado, con el consiguiente riesgo de un falso diagnóstico.⁴

Por esto nuestra intención es dar a conocer más ampliamente esta técnica y así evitar los errores en los que se cae con frecuencia dando resultados erróneos con la consiguiente pérdida de tiempo y de material así como de someter al paciente a una segunda punción.

En este escrito trataremos de explicar con más amplitud la técnica así como algunas indicaciones y los usos de la aspiración en conjunto con métodos de imagen como es el ultrasonido, TAC, etc ... ya que es una técnica poco reconocida y por consiguiente poco empleada.

ANTECEDENTES HISTORICOS

Las primeras descripciones sobre la utilización de la aspiración con aguja fina como un instrumento para el diagnóstico de neoplasias palpables en gran parte del cuerpo fueron, durante la segunda mitad del siglo XX.

En 1853 Sir. James Paget, un eminente cirujano del hospital St. Bartolomé de Londres reportó un diagnóstico de masas en las glándulas mamarias como de gran valor (Web 1974). Varios años después Menetrier (1886) y Kronig (1887) registraron y probaron el uso de la aspiración con aguja fina para el diagnóstico de masas neoplásicas.¹

Lockwood C. estuvo dirigiendo un grupo de estudiantes de medicina con el fin de revisar diagnósticos de neoplasias tempranos por medio del estudio microscópico y fue capaz de advertir sobre la necesidad de precisar un diagnóstico certero antes de comenzar un tratamiento.

A principios de siglo, cuando Lockwood daba conferencias, definió a la FNA como el método favorecido para un diagnóstico rápido realizándolo en secciones congeladas de tejido. De esta forma en pocos años surgieron métodos alternativos para obtener tejido neoplásico para un rápido diagnóstico por medio de citología de aspiración con aguja fina (Dudgeon y Patrick, 1927; Marin y Ellis 1930) y los cirujanos, lo aceptaron como una opción.

¿" Podrían seleccionar la biopsia abierta o aunque fuera traumática para el paciente o podrían emplear la citología de aspiración con aguja fina, que era mejor tolerada por los pacientes, pero menos confiable que la biopsia quirúrgica" ? El dilema persiste hasta hoy en día, pero aún y con este dilema se ha utilizado en la última década. Muchos más cirujanos han optado por la citología de aspiración con aguja fina para el diagnóstico de neoplasias.²

Por esto es probable que la aspiración con aguja fina (FNA en inglés) fue el primer método usado por los patólogos para la investigación de nódulos linfáticos. Una de las primeras descripciones de la técnica es descrita por Grieg y Gray 1904 quienes identificaron trepanosomas en material aspirado de nódulos en pacientes con trastornos del sueño usando una aguja hipodérmica y una jeringa.²

El diagnóstico de linfomas en aspiración de nódulos, fue realizado por Hirschfel en 1912 y por Guthrie del Hospital Johns Hopkins en 1921. ³

De acuerdo con Kos, Woyke y Olszewski en 1984 la FNA se introdujo en el hospital memorial de N.Y. en los años de 1930 para calmar los temores de los médicos clínicos y patólogos, quienes creían que la biopsia quirúrgica y la manipulación de tejido canceroso *"in vivo"* incrementaban el riesgo de diseminación de las neoplasias malignas. Entonces los temores de la diseminación se disiparon, la técnica cayó en desuso, y fue despreciada por muchos años. ²

En el hospital memorial de N.Y. en 1925 dos cirujanos Martín y Coley Began experimentaron con la técnica para obtener el diagnóstico preoperatorio de neoplasias palpables (Koss, Woyk y Olszewski, 1984). En un tiempo muy corto ellos obtuvieron experiencia de 100 casos incluidos neoplasias de glándula mamaria, nódulos linfáticos, pulmón y hueso. Reportaron el uso de la técnica en una serie de documentos (Coley, Shorp y Ellis, 1931; Martín y Ellis, 1930, 1934; Martín y Stewart, 1936). Ellos demostraron la técnica como un método de diagnóstico exacto y seguro obviamente algunos de los casos eran para biopsias incisionales. ¹

En 1933, el Dr. Stewart, distinguido patólogo quirúrgico del Hospital Memorial de N.Y., en colaboración con Ellis y Martín, publicó su experiencia con 1,405 casos de cáncer en 662 ganglios linfáticos, 280 mamas, 140 huesos, 141 neoplasias pulmonares y 182 lesiones diversas. Este artículo, que incluía indicaciones, contraindicaciones, limitaciones y complicaciones y hacía ver la enorme utilidad del método, que despertó poco interés en los Estados Unidos, debido a que en ese tiempo tanto clínicos como los patólogos preferían las biopsias excisionales; el auge de las biopsias transoperatorias en tejido congelado y la suposición de que la biopsia por aspiración, al romper la "cápsula" de la neoplasia facilitaba la diseminación de las neoplasias, contribuyeron a que este procedimiento fuera olvidado durante las siguientes décadas en los Estados Unidos ³

Martín y Coley en este tiempo tuvieron pocos discípulos en América. En Suecia los encargados de proponer el uso de la FNA fueron Nils Soderstrom y Josef Zajicek también fueron los pioneros en escribir extensamente su experiencia con la FNA y sus

colegas en el hospital Karolinska fueron los responsables de enseñar a algunos citólogos y cirujanos la técnica. ¹

Hoy en día se refleja el trabajo y entusiasmo del profesor Josef Zajicek y sus asociados en el hospital Karolinska en Suecia quien tubo éxito en convencer a sus colegas médicos alrededor del mundo, y a muchos de sus discípulos, sobre lo mucho que tiene que ofrecer la técnica. ²

En los años 60, en los Estados Unidos el interés se enfocó, a las biopsias por aspiración de lesiones pulmonares y para los 70, este procedimiento se empezó a utilizar en lesiones de glándula mamaria. A partir de la década de los 80, el método se generalizó en ese país y en los últimos años se ha publicado una vasta información contenida en libros y artículos. Los promotores en E.U. fueron los patólogos William J. Frable, David Kaminsky y Tylde S. Kline y el onco-hematólogo Joseph Linsk. ³

Varios investigadores emprendieron la aspiración con aguja fina (Craig 1983, Ramaekers 1984; Domagala, Weber y Obsborn, 1986; Chess y Hajdu 1986).

A la luz de la reevaluación actual de la inmunocitoquímica en cirugía patológica es inevitable dejar de discutir, en particular los problemas asociados con la obtención del diagnóstico diferencial de los estudios obtenidos con aspiración de 21 nódulos linfáticos usando antisuero monoclonal de substratos de citoqueratina, desmin y vimentin (Damalaga, Weber y Osborn, 1986). Los resultados indicaron que esos anticuerpos puede mejorar con exactitud el diagnóstico citológico auxiliar específicamente en la distinción de:

- a) melanoma maligno y de carcinoma escamoso,
- b) linfoma maligno de carcinoma de células pequeñas y
- c) carcinoma o de sarcoma.

En algunos se muestra un pequeño número de células neoplasicas que puede identificarse usando inmunocitoquímica en la muestra aspirada aparentemente negativa para microscopio de luz. ¹

De esta forma se demostro que la tecnica era simple, segura, rápida y precisa además de que es aceptada por el paciente ya que es libre de hemorragia y sepsis, contrariamente a lo que puede ocurrir en la toma de la biopsia, la anestesia general es raramente requerida para la FNA. ²

Con esta técnica se dio un impulso enorme con el advenimiento de nuevos procedimientos radiológicos, principalmente la ultrasonografía y la tomografía computarizada, que permitieron dirigir las biopsias con alta precisión a prácticamente cualquier sitio; de hecho, en la actualidad los radiólogos se cuentan entre los especialistas mas convencidos de las ventajas de la (BAAD siglas en español, biopsia por aspiración con aguja delgada) FNA.

En México, en el Hospital General de la SS, la BAAD se ha usado desde hace un buen número de años, con más entusiasmo de los patólogos que de los clínicos; en algunos hospitales grandes del IMSS es ya un procedimiento habitual y en otros hospitales, tanto en el Distrito Federal como de ciudades de provincia, su uso se ha ido incrementando, fundamentalmente por iniciativa de los patólogos. En el Instituto Nacional de Nutrición, en los últimos años se ha convencido a la mayoría de las especialidades; de hecho, con base en diagnósticos elaborados en una BAAD se realizan tratamientos definitivos de toda índole.³

INDICACIONES GENERALES

La mayor utilidad de la BAAD (siglas en español) es en el estudio de procesos localizados, fundamentalmente ante la sospecha de neoplasias. El método permite distinguir entre lesiones neoplásicas y no neoplásicas y en consecuencia aplicar un tratamiento quirúrgico o no quirúrgico. Por ejemplo, en un nódulo tiroideo, en términos generales, si en la BAAD se establece el diagnóstico de tiroiditis o bocio, el tratamiento es médico y si se diagnostica un tumor benigno o maligno, el tratamiento es quirúrgico. En los casos de neoplasias, permite definir el tipo histológico y en ocasiones, pueden hacerse diagnósticos altamente específicos sobre todo si se utiliza metodología nueva; por ejemplo en un nódulo hepático puede diagnosticarse un tumor metastático, de tipo endocrino, productor de gastrina.

El procedimiento puede usarse prácticamente en cualquier órgano por inaccesible que parezca; así hay series grandes de BAAD en tumores óseos, en lesiones de sistema nervioso central, en retroperitoneo, etcétera. Aun en sitios superficiales como piel y mucosas, accesibles a otros tipos de biopsias, hay quienes prefieren el uso de la BAAD por la sencillez del procedimiento.³

Esto es lo que podemos utilizar en el estudio de quistes o masas sólidas.

A.- punción directa de lesiones superficiales palpables. Ejemplos:

- 1.- Punción de quistes y nódulos mamarios.
- 2.- Punción de quistes y nódulos tiroideos.
- 3.- Punción de ganglios linfáticos superficiales (linfadenopatías)

B.- Punción de lesiones profundas no palpables, dirigida por imágenes. Ejemplos:

- 1.- Punción de masas hepáticas, pancreáticas, pulmonares mediastínicas, retroperitoneales, bajo control ecográfico o por tomografía computada.⁹

MATERIAL EMPLEADO EN LA BIOPSIA POR ASPIRACION CON AGUJA FINA

Si se compara con los requerimientos de procedimientos diagnósticos complejos, lo que se necesita para tomar una BAAD (siglas en español) e interpretarla es realmente mínimo. El equipo básico es una jeringa y una aguja. Las agujas que se usan, van del número 18 al 26 (las más usadas son 22 y 23) y su longitud varía desde 3 hasta 20 cm, dependiendo de la localización de la lesión. Es recomendable usar las agujas de pivote transparente, para ver fácilmente cuando ya se ha aspirado material. Habitualmente la jeringa es de 5 ml, aunque incluso pueden usarse las de 20 ml, cuando se desea una succión muy enérgica.³

Otros autores recomiendan que para la punción-aspiración el material requerido está constituido por agujas de 0,6 mm de diámetro y de longitud variable, existiendo en la actualidad agujas desde 2,5 hasta 22 cm. Ellos recomiendan el calibre 0,6 y aconsejan no emplear agujas más gruesas, ya que se cree que el aumento del calibre no sólo no permite obtener mayor cantidad de muestra, si no que en muchas ocasiones es menor el material obtenido. Por otra parte al aumentar el calibre de la aguja se aumenta el dolor que puede sufrir el paciente, así como los riesgos de traumatismo o de diseminación celular, que sabemos que son prácticamente inexistentes con las agujas de 0,6 mm.

Junto con las agujas, utilizan las jeringuillas fungibles de 10 o 20 ml, con las que se efectúa un vacío suficiente para la aspiración celular.⁴

Existe un aditamento especial que consiste en un portajeringas o "pistola" ideado por Franzén, que facilita la toma de la biopsia, aunque no es indispensable.³ Este tirador permite obtener el vacío en el cuerpo de la jeringa al accionar aquél con una sola mano, mientras se emplea la otra para inmovilizar el tumor.⁴

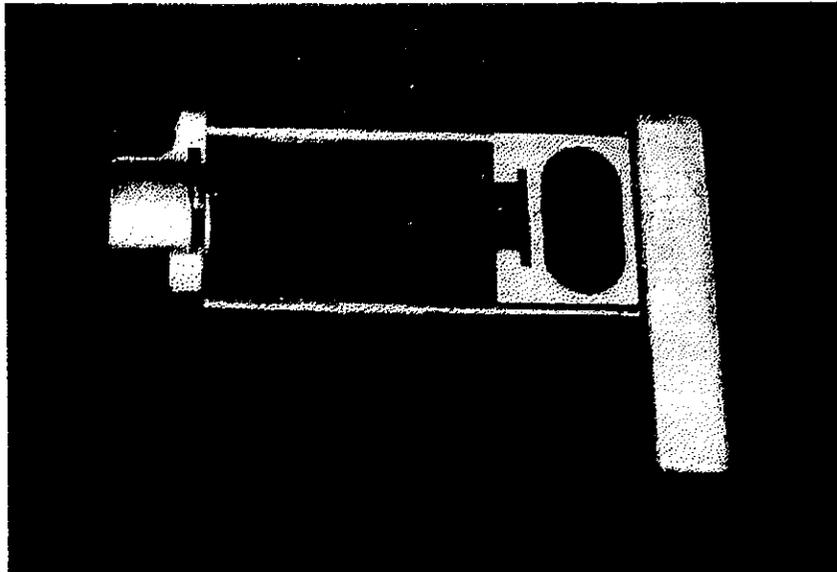


FIG. 1 El porta jeringas o "pistola" facilita el procedimiento de aspiración, con una sola mano puede hacerse la maniobra de aspirar, en tanto que la otra queda libre para fijar el nódulo o sitio a aspirar.³

TECNICA PARA LA BIOPSIA POR ASPIRACION CON AGUJA FINA

Una masa superficial puede ser aspirada, previa asepsia de la piel con alcohol, fijando la masa con la mano izquierda entre el índice y el pulgar. La jeringa con la aguja se sostiene con la mano derecha.³

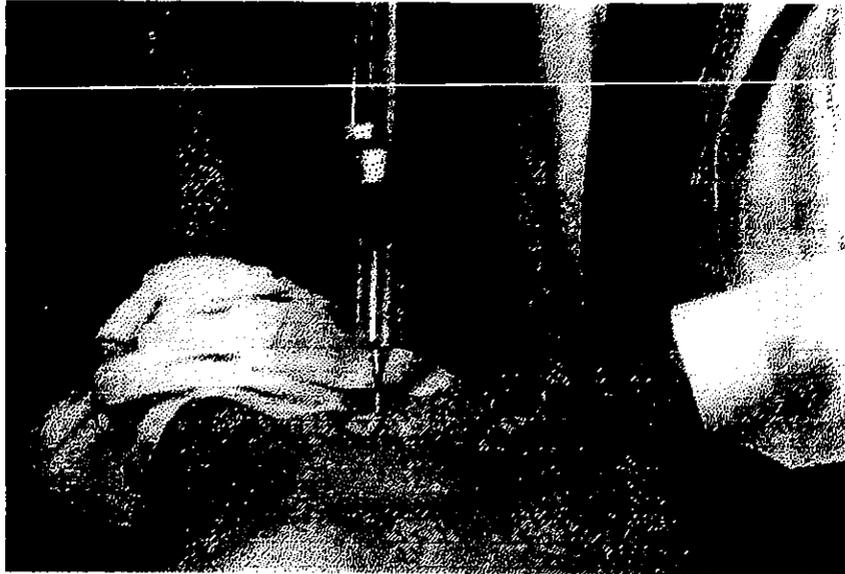


Fig. 2 Biopsia por aspiración en una lesión de glándula mamaria. La mano izq. fija el nódulo y con la derecha se aspira.³

Se recomiendan los siguientes pasos para la realización de la técnica:

1. - Palpe el nódulo y defina los límites, ensamble la aguja y la jeringa teniendo preferencia por una jeringa de 20 ml. con un cierre Luer, en algunos centros prefieren una jeringa más pequeña. Una aguja de calibre 21 de las usadas en venopunción esta es apropiada para la aspiración de los nódulos palpables. Limpie la piel con un antiséptico apropiado.
2. - Inmovilice el nódulo entre los dedos pulgar e índice, inserte la aguja en el tumor e introduzca presión negativa en la aguja por retracción del embolo. El operador puede en algunas ocasiones detectar un cambio en la consistencia del tejido en cuanto la aguja entra en el tumor.
3. - Mientras mantiene la presión negativa, mueva suavemente el extremo de la aguja de lado a lado, de esta forma las células son succionadas y desalojadas hacia el cuerpo de la aguja. Intente asegurarse que todo el material aspirado es contenido en el cuerpo de la aguja y el barril de la jeringa contenga solo aire. Podría aparecer fluido en la jeringa si la lesión es quística o contiene pus, la sangre será aspirada si la lesión esta muy vascularizada. Suavemente libere el embolo de la jeringa para equalizar la presión antes de retirarla de la lesión.
4. - Inmediatamente desprenda la aguja de la jeringa y jale el embolo para llenar la jeringa con aire.
5. - Reemplace la aguja y dirija este hacia el extremo superior de un porta objetos limpio, previamente etiquetado con los datos del paciente. Suavemente presione el embolo, expulsando el contenido en el portaobjetos.
6. - Extienda el material, rápidamente sobre el portaobjetos con la esquina de otro portaobjetos, tal y como se realiza un frotis. Se deja secar al aire; y se realiza una tinción por medio del método May-Grunwald-Giemsa (MGG) esta tinción es la más recomendada, aunque los costos del material disponible para la tinción son limitados y el secado con aire del frotis después de la fijación es común.

7. - Si el material adecuado está disponible, se prepara un segundo frotis de igual forma. Fije inmediatamente en alcohol antes de que el aire seque la muestra y haga una laminillas, si el material es disponible.

8. - Por otra parte enjuague la aguja y la jeringa con sustancia salina estéril o con medio de Hank en orden para salvar cualquier resto de material para estudios posteriores de inmunohistoquímica. Colecte el material de lavado en un contenedor universal y citocentrifugue.

9. - Deseche la aguja y jeringa de acuerdo a las normas de bioseguridad.

10. - Asegúrese de que los especímenes estén claramente etiquetados y que se tenga en posesión toda la información clínica necesaria para una interpretación precisa de las laminillas.²

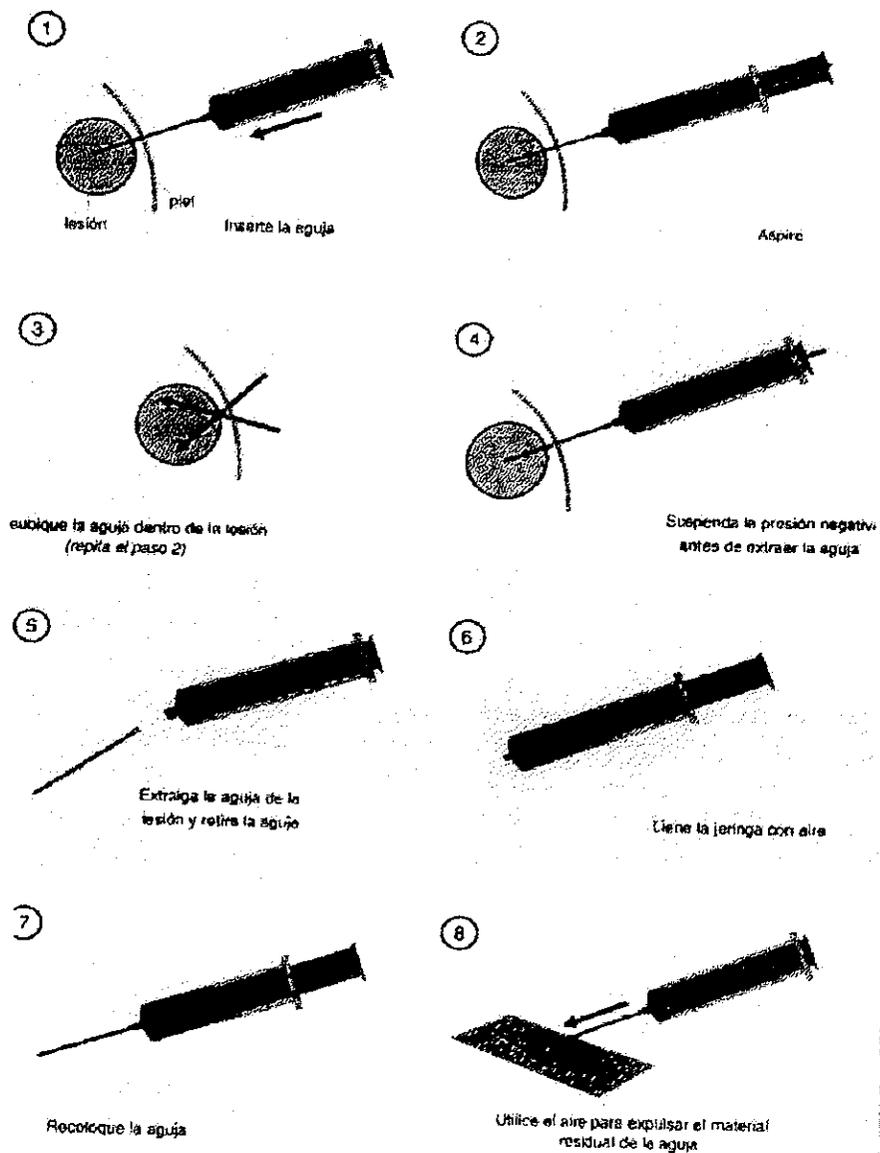


Fig. 3 Técnica de la biopsia por aspiración con aguja fina.³

Para obtener una extensión adecuada se seguirán los siguientes pasos:

a) Se toma el portaobjetos que contiene el material con la mano izquierda; el dedo pulgar quedará en su parte superior y por el mismo lado en donde va a efectuarse la extensión, y los dedos índice, medio y anular servirán de apoyo por parte posterior del portaobjetos.

b) Una vez asido firmemente el portaobjetos de la forma descrita, se usará la mano derecha para que con otro portaobjetos sostenido con los dedos pulgar e índice colocarlo en un ángulo aproximado de 45 grados con respecto al anterior; se ira cerrando este ángulo hasta que exista contacto entre el material y este segundo portaobjetos. En este momento se efectúa un movimiento rápido hacia abajo obteniendo una extensión uniforme, fina y que nunca llegue a los extremos del primer portaobjetos. Si la extensión llega a los bordes del portaobjetos, se perderá gran cantidad de material celular.⁴

Inmediatamente después de efectuada cada extensión, se seleccionan los portaobjetos que deben fijarse para su posterior tinción por el método de May-grundwald-Giemsa y aquellos que exigen una inmediata fijación húmeda para su tinción por el método de Papanicolau. En ocasiones se recomienda fijar con acetona pura ya que ha dado buenos resultados.⁴

METODOS DE TINCION

No existe una tinción que tenga ventajas sustanciales sobre las otras. Se debe utilizar aquella con la que, quien interpreta las laminillas, esté más familiarizado. En Europa y en Estados Unidos se usa la tinción de DiffQuick. Si la muestra es de tejido linfoide, es conveniente teñir algunas laminillas con Giemsa o Wright, que proporcionan mejor detalle nuclear.

Es recomendable reservar una o varias laminillas para tinciones especiales de acuerdo con el caso. En las lesiones abscedadas se puede realizar una tinción de Gram, en tumores mucoproducentes una de PAS, en una muestra obtenida de un paciente con SIDA, una de Grocott. De igual forma, la inmunohistoquímica puede ser de enorme utilidad; en una biopsia hepática puede usarse proteína fetal alfa y antígeno carcinoembrionario, para ayudar a separar un hepatocarcinoma de un adenocarcinoma metastásico en el tubo digestivo; la proteína S-100 y el antígeno HMB-45 permiten hacer el diagnóstico de melanoma en un tumor poco diferenciado.³

Se a efectuado por lo regular la tinción por el método de Papanicolau y May-Grunwald-Giemsa considerándose esta última necesaria para una correcta interpretación.

Hace ya un tiempo se ha sustituido el método de May-Grunwald-Giemsa clásico por el panóptico rápido QCA, que nos ofrece las mismas características cromáticas que el anterior, pero en un menor tiempo.

Se aconseja utilizar un frasco de fijador para cada caso puncionado, evitando así las contaminaciones celulares. Por otra parte es muy útil la utilización de un "clip" metálico prendido en los extremos del portaobjetos, de esta forma se evitara la posible adhesión de dos de ellos, con la consiguiente pérdida del material.⁴

Modificación de la tinción de Papanicolau

Hematoxilina de Harris	4 minutos
Lavado en agua corriente	
Orange G	7 minutos

Lavado en agua corriente

EA 50	6 minutos
Alcohol de 70	10 pases
Alcohol de 96	10 pases
Alcohol absoluto	10 pases
Alcohol-xilol (50%)	3 minutos
Xilol	3 minutos

Montaje.

Modificación de la tinción de May-Grunwald-Giemsa (esta modificación es originaria del laboratorio de citología del Hospital Karolinska de Estocolmo, Suecia).

Soluciones de stock:

Reactivo de May-Grunwald

Eosina-azul de metileno	0,5 g
Metanol	100 ml

Solución de Giemsa:

Azur II-eosina	0,6 g
Azur II	0,16 g
Glicerina	50 g
Metanol	100 ml

Solución de trabajo:

Reactivo de May-Grunwald 2/3

Solución de May-Grunwald

Metanol 1/3

Solución de Giemsa (stock) 1/10

Solución de Giemsa (trabajo)

Agua destilada 9/10

1. - Solución de trabajo de May-Grunwald 10 minutos
2. - Lavar en agua corriente.
3. - Solución de trabajo de Giemsa 15 minutos
4. - Lavar bien en agua corriente
5. - Secar al aire.

No es necesario el montaje.

Método panóptico rápido QCA Este método consta de tres colorantes que se sirven ya preparados:

# 1 Colorante de triarilmetano.	#1 5 pases.
# 2 Colorante de xanteno.	#2 5 pases.
# 3 Colorante de tiacina.	#3 10 pases.
Lavado por agua corriente.	
No precisa montaje.	

El número de pases en estos colorantes no es absolutamente rígido, pudiendo variarse en dependencia del material obtenido y del gusto del citólogo. El método que, se describe aquí es el habitualmente usado.⁴

BIOPSIA POR ASPIRACION CON AGUJA FINA DIRIGIDA POR METODOS DE IMAGEN

La primera biopsia guiada por ultrasonido fue realizada por Holms en 1975 y la primera biopsia guiada por tomografía computarizada, la hizo Haagan en 1976 en una masa retroperineal. Aunque los resultados de las biopsias obtenidas por estos procedimientos no correspondieron con el diagnóstico definitivo, dieron la pauta para el desarrollo de la técnica de biopsias por aspiración con aguja fina guiadas por métodos de imagen. Este método ofrece claras ventajas a los clínicos, cirujanos, patólogos y sobre todo a los enfermos, que no tienen que ser sometidos a procedimientos diagnósticos más invasivos tales como biopsias con agujas de mayor calibre o biopsias quirúrgicas.³

El desarrollo de este tipo de procedimientos percutáneos ha sido posible gracias al avance en cuatro áreas importantes: desarrollo del material de trabajo, nuevos métodos diagnósticos, técnicas citopatológicas y métodos de imagen. Los nuevos aparatos de ultrasonido con tiempo real, permiten la visualización de la aguja durante su manipulación a través de los tejidos del paciente, lo que hace el procedimiento mucho más seguro. Actualmente se cuenta con agujas de diferentes longitudes, de pequeño calibre, que están fabricadas con materiales especiales que son más ecogénicos y facilitan su visualización durante el procedimiento.

Por otra parte, los nuevos aparatos de tomografía axial computarizada (TAC) son más rápidos y tienen mejor resolución. El túnel de los aparatos de tomografía más recientes es más amplio y permite mayor espacio para la realización de procedimientos invasivos.

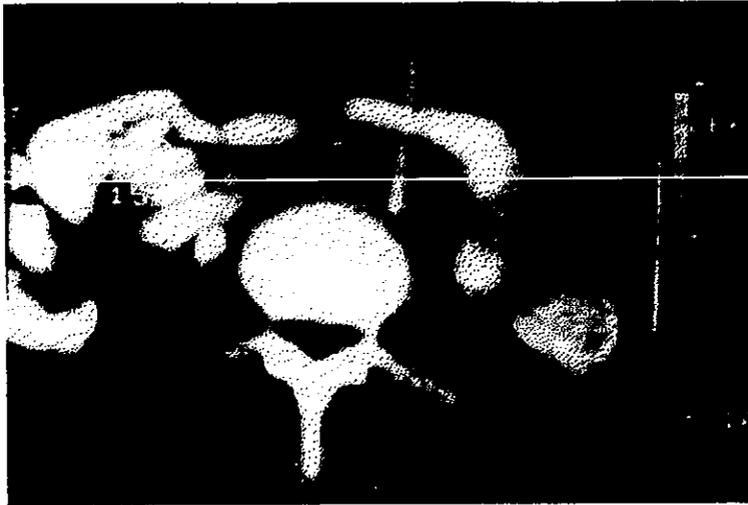


Fig. 4 Biopsia por aspiración de un ganglio paraaórtico, guiado por TAC se observa el curso de la aguja de Chiba (calibre 22) a través de una asa intestinal. El ganglio se encuentra localizado adyacente a la aorta. El diagnóstico morfológico fue metástasis de adenocarcinoma.³

La realización de una biopsia por aspiración guiada por métodos de imagen debe ser considerada como la responsabilidad de un equipo integrado por clínicos, patólogos y radiólogos. La estrecha comunicación entre estos especialistas, facilita la interpretación de las muestras obtenidas y resulta en un aumento en la sensibilidad y especificidad del método diagnóstico.³

PREPARACION DEL PACIENTE Y SELECCIÓN DE LA AGUJA DE BIOPSIA

El paciente debe estar en ayuno por lo menos por un lapso previo de 6 horas. Se le explica el procedimiento, los objetivos del mismo y sus posibles complicaciones. Se debe revisar los resultados de exámenes de laboratorio, principalmente tiempos de coagulación. Se lleva al paciente a la sala de fluoroscopia, ultrasonido o TAC para realizar el procedimiento. En pacientes poco cooperadores o sumamente aprehensivos, se puede utilizar sedantes intravenosos tales como Midazolam (Dormicum, Versed) o Fentanyl (Fentanest). En pacientes sedados, se recomienda monitorización electrocardiográfica continua, así como monitorización de oximetría.

Se localiza la lesión hasta su visualización satisfactoria por el método de imagen elegido y se marca el punto de acceso de la aguja. Sobre este sitio se realiza la preparación antiséptica con agua jabonosa e isodine, cubriéndose con campos estériles.

La aguja que se utilizará durante el procedimiento dependerá de la localización de la lesión, de la profundidad de la misma y de la experiencia del radiólogo con el uso de las diferentes agujas. ³

LOCALIZACION DEL EXTREMO DISTAL DE LA AGUJA

La localización de la aguja en el sitio de interés y la maniobra de aspiración, son las dos fases más importantes para el éxito del procedimiento. Se debe corroborar de manera precisa la localización del extremo distal de la aguja, antes de realizar la maniobra de aspiración. El radiólogo debe estar familiarizado con la imagen que genera este extremo distal, sobre todo cuando se realiza el procedimiento con guía sonográfica o tomográfica.

Al realizar el procedimiento bajo guía sonográfica, es posible identificar la aguja mientras se avanza a través de los tejidos. Habitualmente se observa una línea ecogénica con sombra acústica, que corresponde con el cuerpo de la aguja. El extremo distal se observa como un punto ecogénico intenso. Si existe dificultad para identificar el extremo distal, se puede mover cuidadosamente hacia adentro y fuera, mientras se rastrea el área con el transductor ultrasonográfico.

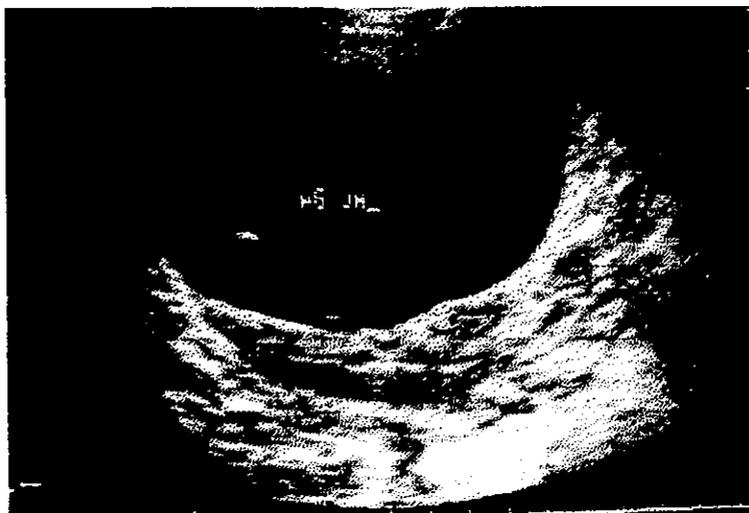


Fig. 5 Aspecto sonográfico de la aguja de biopsia. Se observa como una línea ecogénica (blanca) y su extremo distal como un punto ecogénico.³

La identificación de la aguja con TAC es más sencilla y requiere de mínima cooperación del paciente. Se observa como una línea densa, brillante y recta. El extremo distal de una aguja de biopsia, tiene un aspecto tomográfico característico de una "sombra" de baja densidad, en contraste con la imagen densa y brillante del cuerpo de la aguja.³

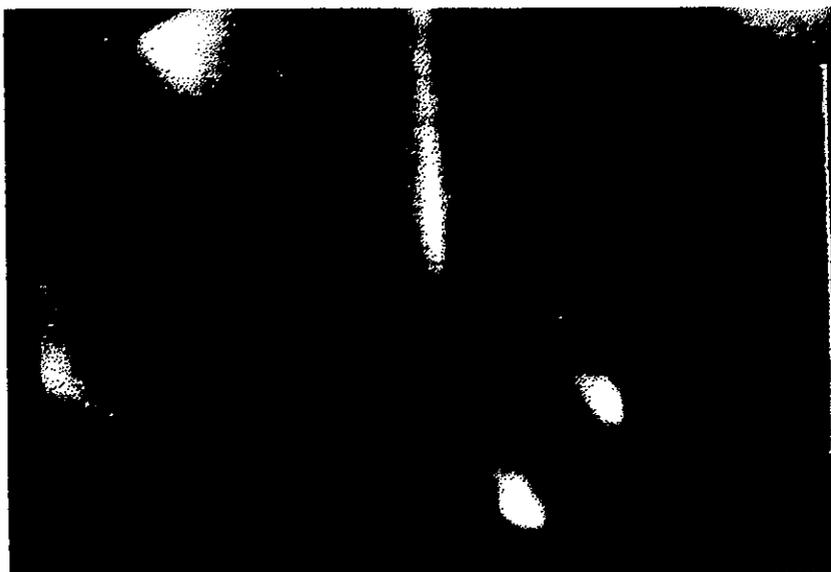


Fig. 6 Aspecto tomográfico de la aguja de biopsia. Se observa como una línea recta, blanca, de alta densidad. En la porción más distal de esta línea se identifica una imagen de menor densidad (negra) que corresponde al signo tomográfico característico que señala el extremo distal.³

MÉTODOS DE IMAGEN

Los métodos de imagen que se utilizan para realizar biopsias por aspiración incluyen: fluoroscopia multiplanar, ultrasonido de tiempo real (US) y TAC. Se recomienda el uso de fluoroscopia multiplanar para biopsias de pulmón y hueso, US para biopsias de órganos sólidos como tiroides, hígado, riñón y páncreas, y TAC para procedimientos más complejos como biopsias de mediastino, retroperitoneo, hígado, páncreas y lesiones quísticas.

Fluoroscopia

Este método requiere aparatos con capacidad multiplanar (brazo en C), que permitan el cambio de posición del tubo de rayos X en diferentes direcciones, con una amplitud de 180 grados. Cuando se va a realizar una biopsia por fluoroscopia, permite precisar los límites anatómicos para realizar la biopsia en forma segura. Dependiendo del sitio de la lesión, se visualiza la masa con fluoroscopia. Se determina un sitio de entrada y se realiza la toma de la muestra en forma habitual.

Ultrasonido

Se pueden utilizar transductores de alta frecuencia (7.5 y 5 mHz), de tipo lineal, para realizar biopsias de lesiones superficiales (tiroides, parótidas o mamas). Se utilizan transductores de menor frecuencia (2.25 y 3.5 mHz) para guiar biopsias de sitios más profundos. Se coloca al paciente en una posición que facilite la visualización de la lesión por ultrasonido. Una vez localizada la lesión se planea el sitio de entrada, que puede ser paralelo o perpendicular al haz de sonido y se prepara el área para la realización de la biopsia. Este método tiene la gran ventaja, de que el operador puede monitorizar el curso de la aguja mientras la está manipulando.



Fig.7 Técnica para realizar biopsia por aspiración guiada por ultrasonido. Una vez detectada la lesión, se marca el sitio de acceso de la aguja de biopsia y se corrobora con el transductor la dirección correcta a seguir. ³

Tomografía axial computarizada

Este método está indicado para realizar biopsias de órganos profundos, de lesiones que no son visibles por ultrasonido o fluoroscopia, y de lesiones que están rodeadas de estructuras vasculares que potencialmente se pueden lacerar durante el procedimiento. Se coloca al paciente en posición. Se localiza la lesión con cortes tomográficos y se elige el sitio óptimo para hacer la punción. En este mismo corte, se calcula la angulación que llevará la aguja de biopsia, así como la distancia a la que se debe introducir. Una vez que se ha avanzado la aguja, se hacen cortes tomográficos sobre el área de interés para corroborar su posición adecuada. Si los cortes de control demuestran que no se encuentra en el sitio preciso, se hace un nuevo pase, retirándola y redirigiéndola. Cuando se muestra que la aguja está en una localización adecuada, se puede hacer la aspiración. ³

BIOPSIA POR ASPIRACION CON AGUJA FINA DE GLANDULAS SALIVALES

Las glándulas salivales se dividen en mayores y menores. Las mayores son la parótida, la submaxilar y la sublingual; las menores están distribuidas ampliamente en el paladar, lengua, labios, carrillos y piso de boca.

Las glándulas salivales mayores están constituidas por lóbulos y cada lóbulo por numerosos acinos y un sistema de túbulos de drenaje. El conducto principal de cada glándula salival se ramifica en conductos llamados estriados, que a su vez forman conductos más pequeños denominados intercalados, los cuales terminan en la unidad acinar o secretora. Los conductos intercalados están revestidos por un epitelio cúbico simple, los estriados por un epitelio columnar alto y los conductos terminales, formados por la unión del epitelio cúbico simple y el epitelio columnar alto y por un epitelio seudoestratificado columnar que se convierte en plano estratificado cuando se aproxima a la boca.³

Los acinos tienen una luz central en la que se vierten sus secreciones. Las células que se encuentran en esta unidad secretora son de tres tipos: mucinosas, serosas y mioepiteliales. La distribución y el número de estas células varían de una glándula salival a otra y dependiendo de ello, se dividen en serosas, mucosas o mixtas. Las parotidas son serosas, las submaxilares son mixtas y las sublinguales son mucosas.

Las células mucosas son piramidales y más grandes que las serosas; su núcleo es redondo y está localizado en la base. Al teñirlas con hematoxilina y eosina, su citoplasma parece estar vacío. Las células serosas también son piramidales, con su vértice cerca de la luz acinar; su núcleo es redondo y está localizado en el tercio medio; al teñirlas con H-E su citoplasma es basófilo.

Las células mioepiteliales forman una sola capa en la superficie externa de los acinos y de los conductos. Por sus propiedades contractiles se considera que ayudan a la expulsión de las secreciones hacia los conductos terminales.¹³

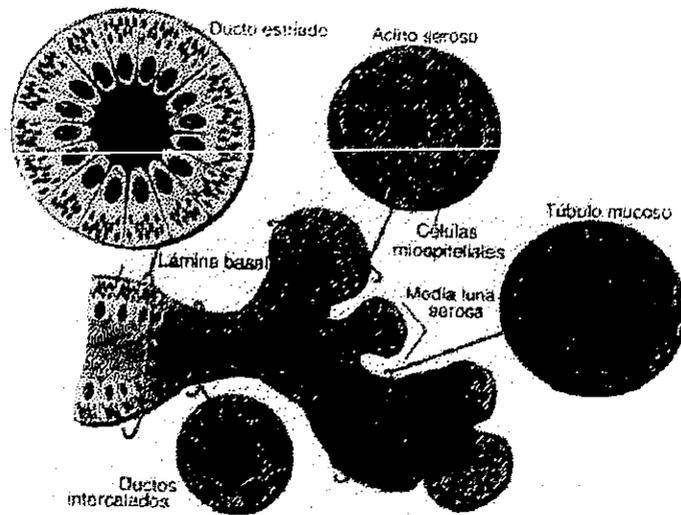


Fig. 8 Esquema de la histología de la glándula salival. ³

Dentro de la medicina oral las glándulas salivales son, sin duda, la localización tisular que presenta con mayor diversidad y heterogeneidad estructural, tanto en lo que hace referencia a su patología neoplásica, como a las lesiones degenerativas o inflamatorias que pueden desarrollar.

Entre los métodos diagnósticos aplicables a esta patología, la Punción Apsiración con Aguja Fina (PAAF) es considerada por los diferentes autores, como una metodología de gran valor a la hora de diferenciar esta gran diversidad de procesos lesionales, que por otra parte, se manifiestan a menudo únicamente como una tumefacción o tumoración palpable, a veces no acompañada de otra sintomatología. ⁵

**Enfermedades de las glándulas salivales
que se pueden diagnosticar con BAAD**

BENIGNAS	MALIGNAS
<p>1. INFLAMATORIAS</p> <ul style="list-style-type: none"> Inespecífica Aguda Crónica Granulomatosa <p>2. AUTOINMUNES</p> <ul style="list-style-type: none"> Síndrome de Sjogren Lesión linfoepitelial benigna <p>3. HIPERPLASIA LINFORETICULAR</p> <p>4. QUISTÍCAS</p> <ul style="list-style-type: none"> Quiste simple Mucocele Quiste epidérmico Quiste branquial <p>5. TUMORES BENIGNOS</p> <ul style="list-style-type: none"> Adenomas <ul style="list-style-type: none"> Pleomórfico Mioepitelioma De células basales Adenolinfoma (tumor de Warthin) Oncocitoma Canalicular Sebáceo Papilomas ductales <ul style="list-style-type: none"> Invertido Intraductal Sialoadenoma papilífero Cistadenomas <ul style="list-style-type: none"> Papilar Mucinoso Mesenquimatoso <ul style="list-style-type: none"> Hemangioma Lipoma 	<p>1. CARCINOMAS</p> <ul style="list-style-type: none"> De Células acinares Mucoepidermoide Adenoideo quístico Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado Carcinoma epitelial-mioepitelial Adenocarcinoma de células basales Sebáceo Cistadenocarcinoma papilar Adenocarcinoma mucinoso Oncocítico De conductos mayores Mioepitelioma maligno Tumor mixto maligno Epidermoide De células pequeñas Indiferenciado Otros <p>2. TUMORES NO EPITELIALES</p> <ul style="list-style-type: none"> Linfomas Sarcomas <p>3. TUMORES METASTÁSICOS</p>

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

SIALOADENITIS AGUDA

Clínicamente se manifiesta con aumento de volumen y de sensibilidad de la glándula, acompañada por edema de la piel adyacente. En edad pediátrica, las infecciones virales muestran una predilección por la glándula parótida y se caracterizan por crecimiento difuso, bilateral y simétrico. La sialoadenitis bacteriana aguda, al igual que viral, se caracteriza por el crecimiento difuso y doloroso de la glándula salival. Las causas que más frecuentemente predisponen a una sialoadenitis aguda viral o bacteriana son:

- 1) higiene bucal inadecuada
- 2) deshidratación severa
- 3) sialolitiasis
- 4) inmunodeficiencia

La BAAD muestra abundantes leucocitos polimorfonucleares y una cantidad variable de macrófagos en un fondo de fibrina y necrosis. Las células acinares y ductales presentan citólisis y cambios reactivos, caracterizados por crecimiento leve de los núcleos y aumento de tamaño del nucléolo.³

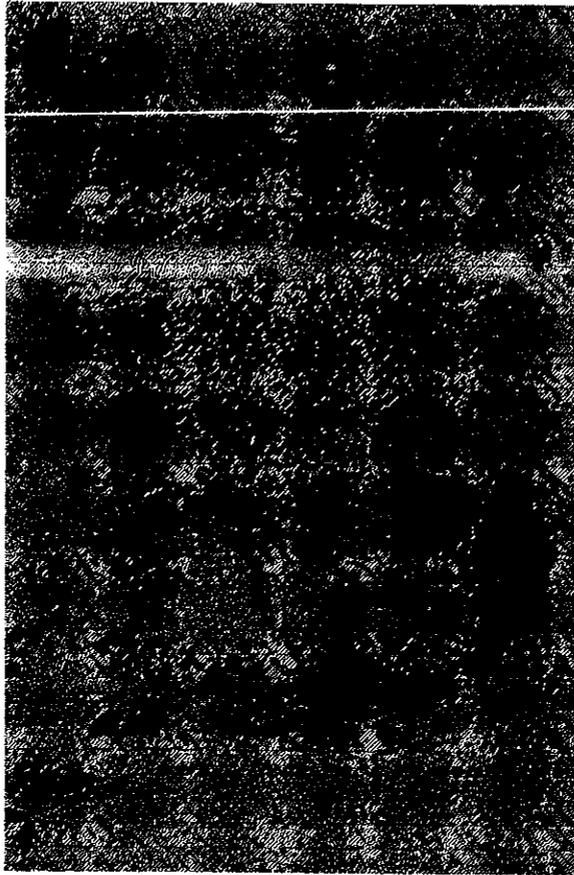


Fig. 9 Sialoadenitis aguda. Células ductales con degeneración e infiltrado inflamatorio agudo. (pap).³

SIALOADENITIS CRÓNICA

Es secundaria a estenosis o a obstrucción ductal. Clínicamente hay aumento de volumen de la glándula y por esa razón es importante distinguirla de una lesión neoplásica. Histológicamente se observa el tejido glandular con abundantes linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Si la sialoadenitis es debida a una obstrucción, los conductos muestran dilatación y el epitelio puede presentar metaplasia epidermoide, destrucción o regeneración, así como cambios reactivos en los acinos.

En la BAAD se observan células ductales con cambios degenerativos, caracterizados por anfifilia del citoplasma y núcleos hipercromáticos, con numerosos linfocitos; si existe metaplasia epidermoide, se observan grupos de células ovoides con citoplasma color naranja y núcleos hipercromáticos, redondos o fusiformes, que pueden formar perlas córneas. También puede haber metaplasia mucosa, en cuyo caso se observan células columnares u ovoides dispuestas en grupos o aisladas, con cantidad variable de citoplasma, que puede incluso rechazar hacia la periferia a un núcleo ovoide que contiene un nucléolo pequeño.³

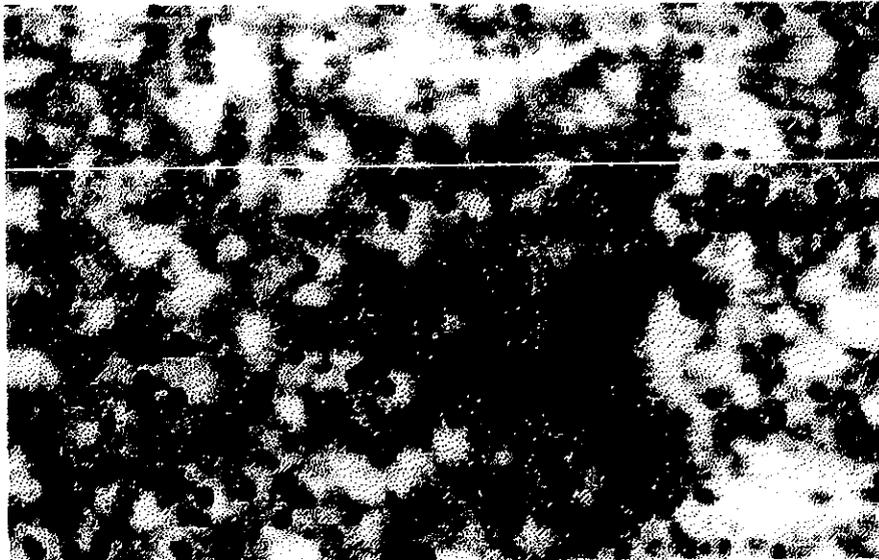


Fig. 10 Sialadenitis crónica. Se observan abundantes linfocitos reactivos mezclados con tejido necrótico. (pap).³

SIALODENITIS GRANULOMATOSA

Ante un proceso granulomatoso se deben considerar en primer lugar tuberculosis y micosis. Es necesario realizar cultivos para precisar la etiología. Histológicamente, se observa el tejido ducto-acinar con células gigantes multinucleadas, macrófagos epitelioides, necrosis e infiltrado inflamatorio crónico.

La BAAD se caracteriza por tener, en un fondo de restos celulares, macrófagos epitelioides, células gigantes multinucleadas, linfocitos, células de los conductos con cambios degenerativos caracterizados por anfifilia del citoplasma e hiper cromatismo del núcleo, puede haber regeneración del epitelio de conductos y acinos, con incremento en el tamaño de las células y nucleólos prominentes.

LESION LINFOEPITELIAL BENIGNA

Clinicamente se presenta como un crecimiento bilateral de las glándulas salivales. La glándula parótida es la que se afecta con mayor frecuencia y puede formar parte de varios síndromes autoinmunes como el de Mikulicz y el de Sjögren. Microscópicamente, la lesión inicial se caracteriza por un infiltrado focal de linfocitos que se expande y reemplaza el epitelio de la glándula; esto se asocia con hiperplasia y metaplasia del epitelio de los conductos, lo que da como resultado la formación de islas de mioepitelio inmersas en tejido linfoide. El infiltrado linfoide puede formar folículos con centros germinales.

En la BAAD, se identifican grupos de células de los conductos con hiperplasia y metaplasia epidermoide; si estos grupos corresponden al epitelio de los conductos con hiperplasia, las células son ovoides, grandes, con abundante citoplasma claro, núcleo redondo y nucléolo aparente; si hay metaplasia epidermoide, las células son grandes, ovoides o ligeramente alargadas, con el citoplasma de color naranja; el núcleo es redondeo u ovalado e hiper cromático. Junto con los cambios epiteliales se ven linfocitos normales o activados.³

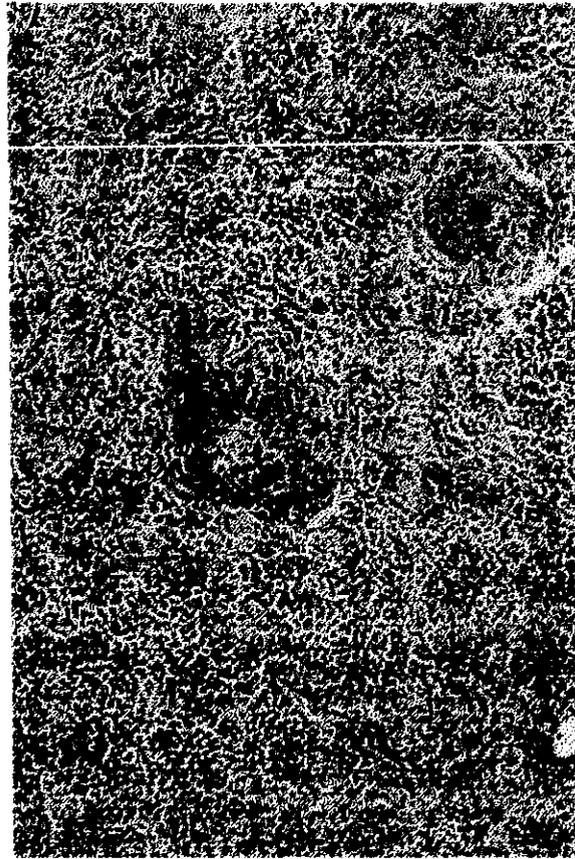


Fig. 11 Corte histológico de una lesión linfoepitelial benigna.
grupo de células ductales (parte central) entre abundantes linfocitos. (h.e.)³

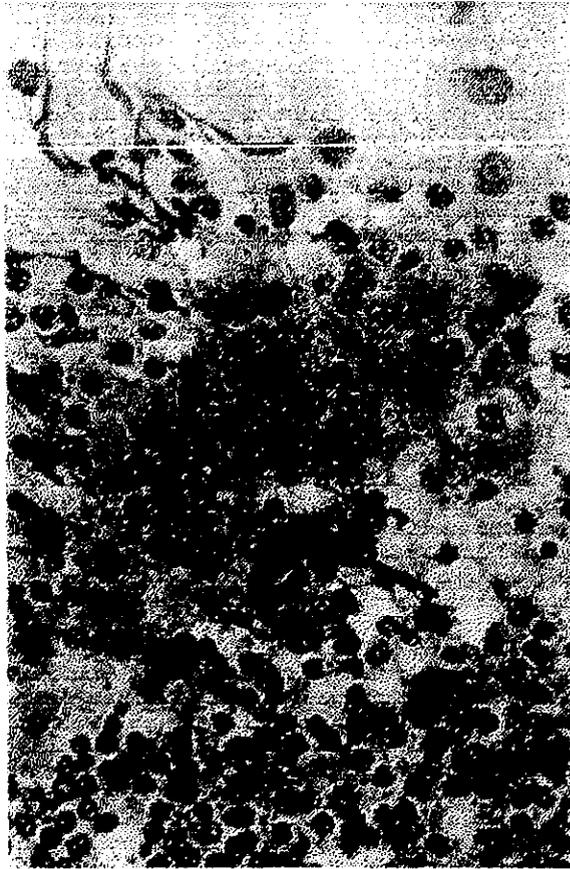


Fig.12 BAAD de la lesión linfoepitelial benigna. Grupo de células ductales rodeadas de linfocitos. (h.e.)³

NEOPLASIAS BENIGNAS

TUMOR MIXTO O ADENOMA PLEOMÓRFO

Ocurre con mayor frecuencia en mujeres de la cuarta década, aunque puede afectar a niños y personas de edad avanzada de cualquier sexo. Clínicamente se presenta como una lesión semidura, multilobulada, lisa y móvil que puede medir unos pocos centímetros o alcanzar un gran tamaño. Histológicamente se caracteriza por una gran diversidad de patrones estructurales. La lesión está constituida por una combinación de tejidos epiteliales y mesenquimatosos. Algunos tumores son predominantemente mixoides con escaso componente epitelial; otros en cambio, son principalmente epiteliales y el tejido mixocondroide está limitado a escasas áreas. El epitelio puede presentar un patrón trabecular, glandular, adenoideo ó sólido. Las células mioepiteliales son las responsables de la formación de tejido condroide y mixoide.

El material de la BAAD es muy celular y tiene un fondo mucoide. La mayoría de las células se disponen en grupos que constituyen una mezcla de epitelio con estroma mixocondroide. La sustancia amorfa o fibrilar se tiñe de gris con Papanicolau y rosa o violeta con H-E. Los grupos de células que corresponden al epitelio, son ovoides o poligonales, con moderada cantidad de citoplasma, con núcleo redondo, cromatina finamente dispersa y nucléolo pequeño; se distribuyen en grupos sólidos o formando conductos y trabéculas. Ocasionalmente el núcleo presenta ligero pleomorfismo. Las células mioepiteliales generalmente son fusiformes, con numerosas proyecciones citoplasmáticas que le confieren un aspecto estrellado; los núcleos son alargados, de cromatina finamente granular y con un nucléolo pequeño. Los grupos celulares que están dentro de la sustancia amorfa, se rodean de espacios claros lacunares como en el cartilago clásico. El diagnóstico es difícil de realizar cuando los grupos celulares son abundantes y están tan sobrepuestos que semejan un carcinoma. En estos casos, se debe buscar un área de transición a estroma mixoide con el fin de confirmar el diagnóstico.

Las células del tumor mixto contiene más citoplasma y un núcleo más pequeño. En el tumor mixto se observan varios tipos de estructura cristaloides de tirosina.³



Fig. 13 Tumor mixto. Células semejantes a condrocitos en el lado der. (h.e.)³



Fig. 14 Tumor mixto. Area de difícil diagnóstico por el predominio de células epiteliales. (H.E.)³



Fig. 15 Tumor mixto. Material hialino atrapado entre las células epiteliales. (h.e.).³

MIOEPITELIOMA

La distribución por edad y sexo es similar a la del tumor mixto y no presenta características clínicas que lo distinguan. Está bien encapsulado en la glándula parótida pero no en las glándulas submaxilares. Microscópicamente presenta tres patrones: el fusiforme, el plasmocitoide y una combinación de ambos. El patrón fusiforme se observa con más frecuencia en la glándula parótida y el plasmocitoide en el paladar.⁶

El material de la BAAD depende del patrón histológico que presente la lesión. Si éste es fusiforme, el material estará formado por grupos de células fusiformes, dispuestas en haces, con un citoplasma mal definido y el núcleo redondo o elongado; la cromatina está finamente dispersa y el nucléolo es pequeño. Si el patrón es plasmocitoide, el material estará formado por grupos de células poligonales u ovoides que contienen cantidad moderada de citoplasma, un núcleo redondo localizado en la periferia y un nucléolo pequeño.³

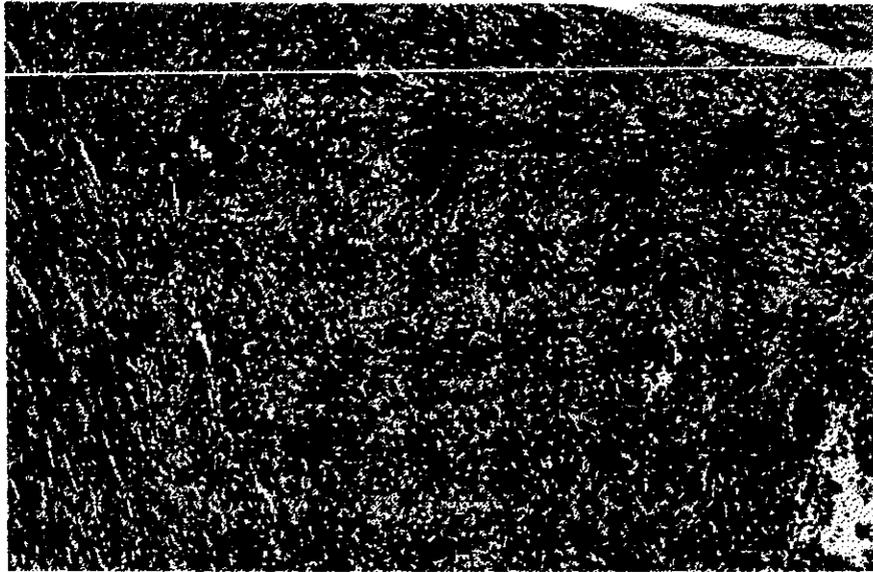


Fig. 16 Corte histológico de un mioepitelioma, constituido por células fusiformes. (h.e.)³

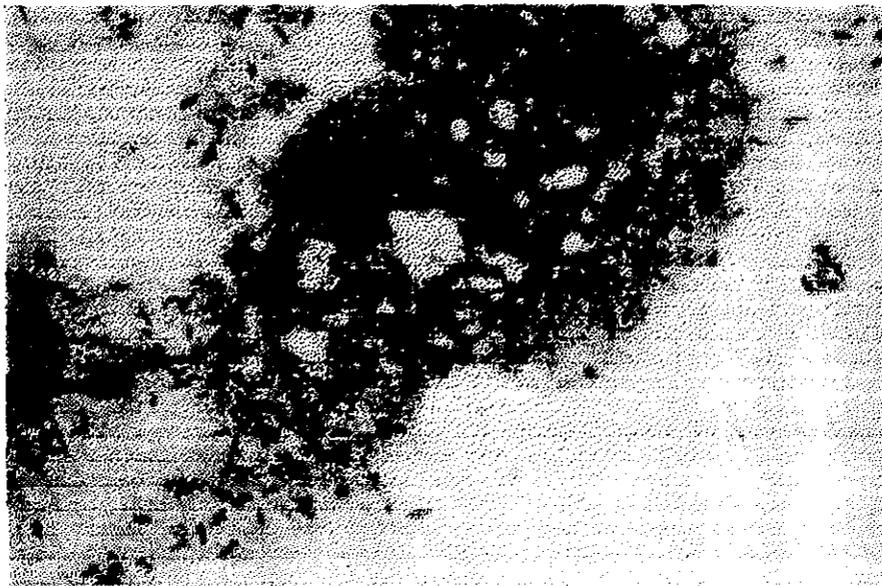


Fig. 17 Mioepitelioma en BAAD. Hay células mioepiteliales de núcleos alargados. (pap)³

CISTADENOMA PAPILAR LINFOMATOSO

(Tumor de Warthin)

La mayoría de las veces se localiza en la parótida y se presenta en pacientes de edad avanzada; la neoplásia puede ser bilateral, su crecimiento es lento y generalmente mide de 2 a 3 cm al momento del diagnóstico. Macroscópicamente es esférico u oval, lobulado y está cubierto por una cápsula delgada. Al corte se presenta con quistes que varían en número y tamaño y que contienen un material caseoso semisólido o un líquido viscoso que puede ser claro, seroso, mucoso o café. El revestimiento de los quistes es irregular y con múltiples papilas que se extienden en toda la pared. Las porciones sólidas del tumor son de color blanco grisáceo y corresponden al componente linfoide. Microscópicamente está formado por una combinación de tejido linfoide y papilas eosinófilas que rodean espacios quísticos característicos. Las papilas están compuestas por una doble capa de células, la interna es cúbica y la externa columnar y alta.⁶

En la BAAD, se observan láminas o grupos de células columnares altas o cúbicas, con citoplasma granular, núcleo redondo de cromatina fina y nucleólo pequeño, y por células mucinosas en la misma disposición, de morfología columnar u ovoide según la cantidad de moco que contengan; puede haber células con metaplasia epidermoide, de citoplasma denso y color naranja y células oncocíticas de abundante citoplasma granular, núcleo redondo y nucleólo visible. El componente linfocítico puede ser semejante al de los folículos linfoides, o bien puede estar constituido por escasos linfocitos maduros.

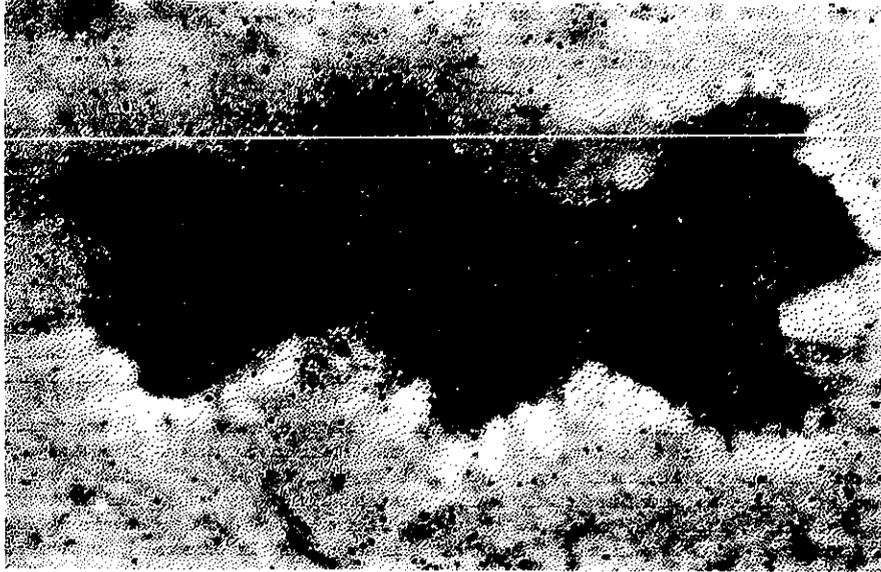


Fig.18 Tumor de Warthin. Lámina grande de células epiteliales rodeada por linfocitos. (h.e.)³

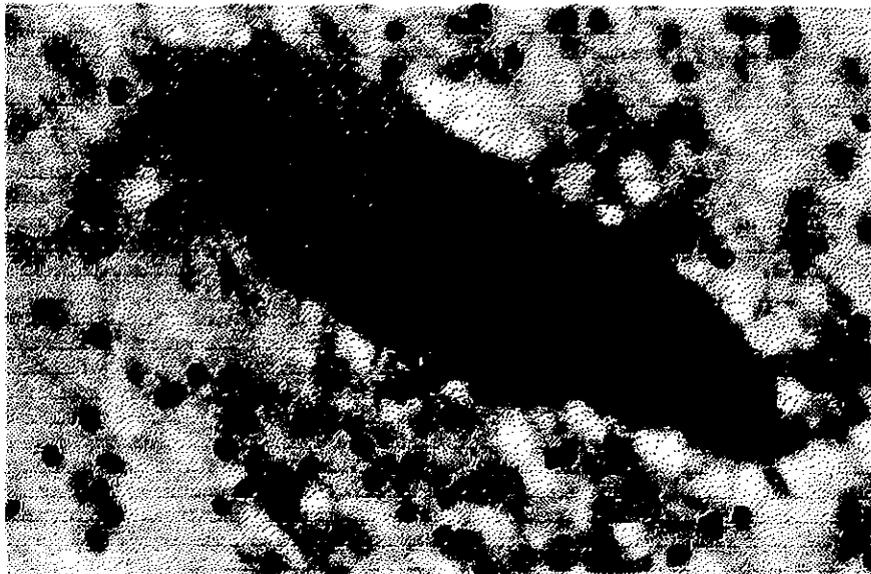


Fig. 19 Tumor de Warthin. Se observan células oxífilas grandes, mezcladas con abundantes linfocitos. (h.e.)³

ADENOMAS MONOMORFOS

El adenoma canalicular puede estar encapsulado y es más frecuente en el labio superior. Histológicamente se caracteriza por la formación de canaliculos que se encuentran rodeados por el tejido fibroconjuntivo laxo. Las células de los canaliculos son columnares o cúbicas, contienen una cantidad moderada de citoplasma eosinófilo, granular, rico en glucógeno y su núcleo es basal, ovoide o elongado.

En la BAAD se observan células columnares cúbicas dispuestas en canaliculos de tamaño variable, de citoplasma granular y núcleo redondo de cromatina granular. Entre los canaliculos hay escasas células fusiformes de núcleo elongado, cromatina finamente granular y nucléolo pequeño.³

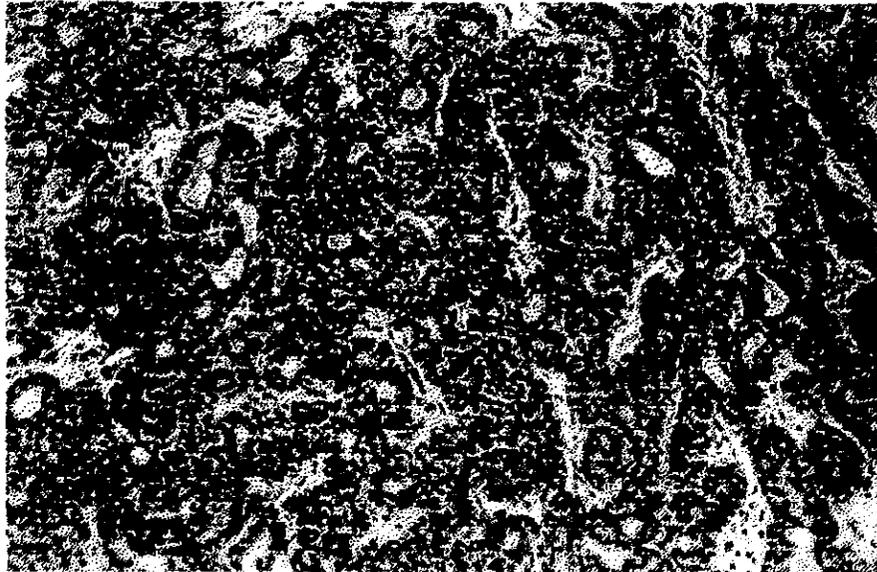


Fig. 20 Adenoma de células basales en corte histológico. Patrón tubular. (h.e.)³

El adenoma de células basales se localiza con mayor frecuencia en la porción superior de la parótida, está bien limitado por una cápsula y microscópicamente presenta 4 subtipos: sólido, trabecular, tubular y membranoso. Está formado por células basaloides de dos tipos, unas son pequeñas y con núcleo basófilo y las otras grandes con núcleo y nucléolo prominentes.⁶

El material de la BAAD, se caracteriza por grupos de células basales localizadas en la periferia del grupo y dispuestas en empalizada; son pequeñas, con escaso citoplasma y cromatina granular densa que le da un tinte oscuro. Entre los grupos se observan núcleos aislados, elongados, de cromatina finamente granular y nucléolo pequeño, que provienen del estroma.³

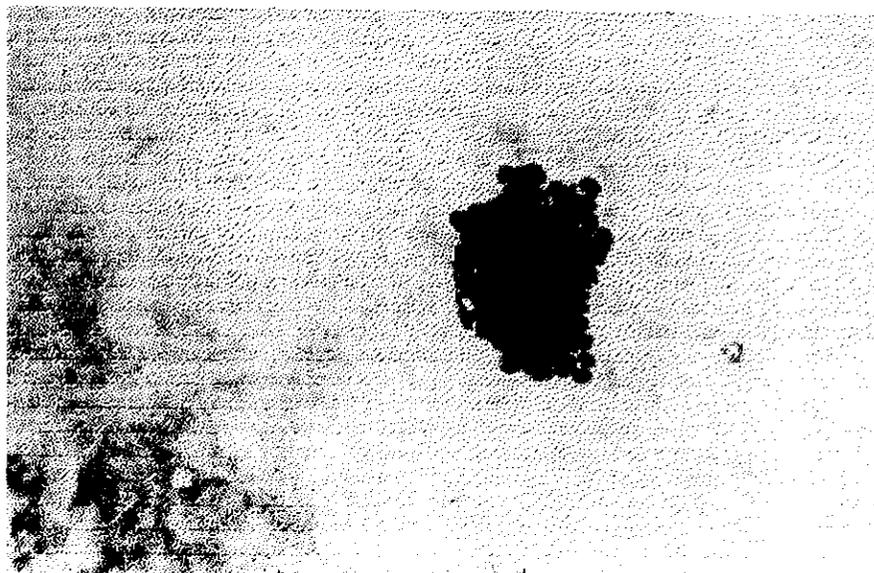


Fig. 21 Adenoma de células basales en BAAD. Nido de células pequeñas con escasos citoplasma y núcleos periféricos en empalizada. (h.e.)³

ONCOCITOMA

Ocurre en población adulta de la 6ª. Década en adelante. Es un nódulo móvil de consistencia firme, bien circunscrito que se localiza preferentemente en el lóbulo superficial de la parótida y no excede de 4 cm. Microscópicamente está constituido por oncocitos arreglados en grupos sólidos, nidos o cordones con un patrón alveolar u organoide; algunos tiene luz central y ocasionalmente pueden presentar escasos linfocitos.⁶

En la BAAD se observan grupos de células poliédricas o redondas que se disponen en grupos sólidos, nidos o cordones, con abundante citoplasma granular; también puede haber células de citoplasma claro; en ambos el núcleo es redondo, central, con ligero pleomorfismo y el nucléolo es prominente.³

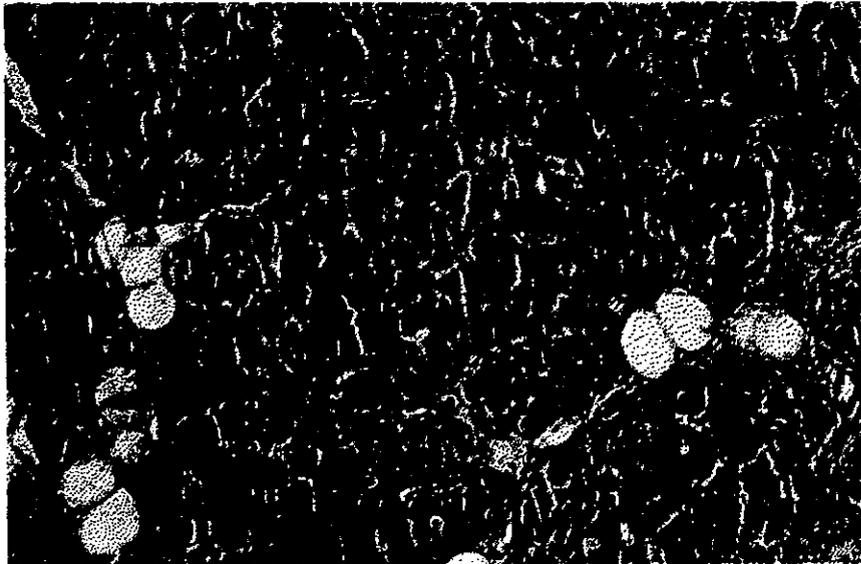


Fig. 22 Corte histológico de un oncocitoma con patrón sólido. (h.e.)³



Fig. 23 Aspirado de un oncocitoma. Células con abundante citoplasma eosinófilo granular. (h.e.).³

NEOPLASIAS MALIGNAS

CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE

Macroscópicamente son lesiones relativamente bien circunscritas y parcialmente encapsuladas. Al corte, presentan quistes que contienen material mucoso, viscoso, translúcido y ocasionalmente hemorrágico. Microscópicamente muestran gran variabilidad de tipos celulares y patrones de crecimiento. La proporción de cada elemento con respecto al otro permite su identificación en alto y bajo grado. Están constituidos por células mucosas, epidermoides, intermedias, columnares y claras. Las células revisten espacios o forman masa sólida.

Si el material de la BAAD corresponde a un carcinoma de alto grado, predominan las células con diferenciación epidermoide, con ocasionalmente perlas de queratina. Si es un carcinoma de bajo grado, predominan los grupos de células ovoides o cúbicas con citoplasma abundante o moderado y un núcleo redondo, que puede estar rechazado a la periferia por las vacuolas de moco. En ambos se observan grupos variables de células intermedias. Los carcinomas de bajo grado pueden presentarse en áreas quísticas con abundante material mucoso y macrófagos, por esta razón, el diagnóstico diferencial debe realizarse con el tumor de Warthin.³

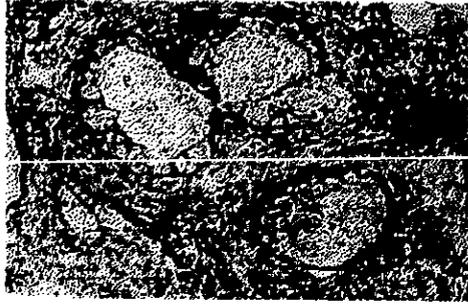


Fig. 24 Corte histológico de un carcinoma mucoepidermoide de bajo grado. Se observan espacios quísticos revestidos por células mucosas. (h.e.)³

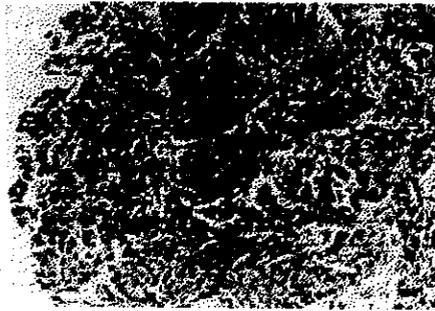


Fig. 25 Corte histológico de un carcinoma mucoepidermoide de alto grado. Se identifican grupos de células intermedias y epidermoides. (h.e.)³

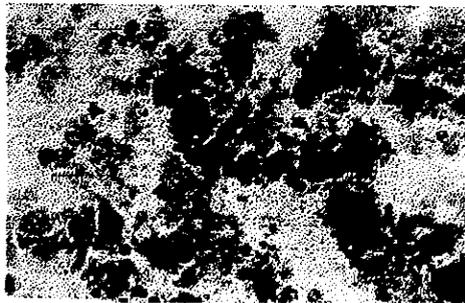


Fig. 26 Carcinomas mucoepidermoides de alto grado. Hay células aisladas con citoplasma color naranja y núcleos hiper cromáticos. (h.e.)³

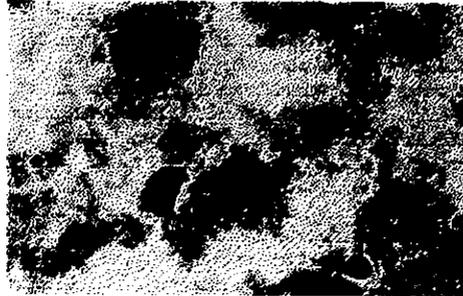


FIG.27 Carcinoma mucoepidermoide de alto grado. Existe una combinación de células mucoproductoras y epidermoides que queratinizan. (h.e.)³



Fig. 28 Carcinoma mucoepidermoide de bajo grado. Se observa una lámina de células de citoplasma claro. (h.e.)³

CARCINOMA ADENOIDEO QUISTICO

Es más común en las glándulas salivales menores. Ocurre con mayor frecuencia en adultos entre la 5ª. Y 7ª. Décadas de vida. Macroscópicamente se presenta como una masa sólida, bien definida pero no encapsulada. Microscópicamente muestra tres patrones: cribiforme, tubular y sólido. Las células que lo constituyen son uniformes en tamaño, forma y características nucleares; son pequeñas, de escaso citoplasma y núcleo redondo, basófilo y están rodeadas por estroma fibroso que a veces se hialiniza. Puede haber, necrosis, pleomorfismo y mitosis, sobre todo en la variedad sólida.

El material de la BAAD consiste en grupos de células que desprenden en estructuras tubulares, láminas, nidos o grupos cribiformes tridimensionales. Las células son pequeñas, redondas, con escaso citoplasma, cromatina granular densa y nucléolo pequeño ocasional. Los tipos tubular y cribiforme contienen en el centro de su estructura un material mucinoso basófilo o eosinófilo hialinizado. El tipo sólido carece de esta sustancia y presenta pleomorfismo, necrosis ocasional o mitosis.

CARCINOMA DE CELULAS ACINARES

La parótida es el sitio más frecuente de presentación. Es una neoplásia bien circunscrita, sólida o quística y a veces encapsulada. Microscópicamente tiene cuatro patrones de crecimiento: sólido, microquístico, papilar quístico y folicular. Las células neoplásicas son claras, de abundante citoplasma granular y núcleo central o excéntrico.

En la BAAD hay abundantes células que desprenden en nidos, folículos o de manera aislada. Las células son más grandes que las acinares normales, tienen citoplasma abundante finamente granular, su núcleo es redondo u oval y su nucléolo pequeño y central. Ocasionalmente se pueden ver grupos cohesivos con un tallo fibrovascular o formando acinos.

CARCINOMA EN ADENOMA PLEOMORFO

Es un tumor mixto en el cual se desarrolla una neoplasia maligna epitelial. Se presenta entre la 6ª. Y la 8ª décadas de la vida; Se desarrolla en las glándulas salivales mayores. Clínicamente se manifiesta como un nódulo de larga evolución que en un momento determinado crece rápidamente, se hace doloroso a veces y ocasionalmente ulcera la piel. Histológicamente, en cada tumor la proporción de áreas benignas y malignas varía considerablemente. En algunos tumores sólo se encuentran focos residuales de tumor mixto, mientras que en otros, la mayor parte del tumor es benigno y sólo existen algunas áreas pequeñas de tejido neoplásico maligno. El tipo más común es el carcinoma poco diferenciado o indiferenciado y los tipos menos comunes son los carcinomas mucoepidermoides y los adenoideos quísticos.

Si el material de la BAAD es un carcinoma poco diferenciado, lo que se observa son grupos de células epiteliales pleomórficas con nucléolos prominentes cuya relación núcleo-citoplasma se ha perdido. Si el material es de un carcinoma mucoepidermoide o adenoideo quístico, las características citológicas son en la sección correspondiente.

COMENTARIOS

Prieto concluye que: PAAF en su casuística se establece como una metodología diagnóstica de alta eficacia, con una precisión diagnóstica del 88.9%, siendo un proceder anatomoclínico útil para la selección de lesiones posiblemente subsidiarias de cirugía, evitando en ocasiones biopsias innecesarias, hecho de gran importancia en lesiones del territorio parotídeo, reduciendo así el riesgo innecesario de daño del nervio facial que la cirugía puede conllevar. ⁶

La PAAF es una prueba segura que, virtualmente, carece de riesgo para el paciente, siendo el rendimiento en la glándula parótida ligeramente mayor que en la submaxilar. Como prueba diagnóstica única, debido a su tasa de falsos negativos, supondría un riesgo importante de tratamientos incorrectos. Sin embargo, combinada con una buena historia clínica, una correcta exploración y pruebas radiológicas adecuadas, como la RNM (resonancia magnética), la TAC, y la ecografía, ayuda a diferenciar las diversas patologías salivares. De esta forma, podemos evitar intervenciones innecesarias. Asimismo, se trata de una prueba diagnóstica que contribuye al consentimiento informado de cara a la cirugía.

Por estos motivos, recomendamos la PAAF sistemática en la patología de las glándulas salivales, nunca como prueba única, siempre como coadyuvante, realizándose una biopsia intraoperatoria cuando se sospeche una patología maligna. ⁷

La BAAD en las glándulas salivales es una herramienta para un diagnóstico específico y sensitivo. La atención particular de cambios morfológicos sutiles podría ayudar a prevenir dificultades; y errores, permitiendo un diagnóstico adecuado.

Los 5 años de experiencia, muestran que la biopsia por aspiración con aguja fina en glándulas salivales es una herramienta valiosa de diagnóstico, en el trabajo de pacientes con masas en glándulas salivales. ⁸

ANEXOS

Caracterización citológica de carcinoma mucoepidermoide y papilar de tiroides con transformación anaplásica. aspirada con aguja fina.

Reporte de un caso

Esta es la primera descripción citológica de una combinación papilar-mucoepidermoide en un carcinoma indiferenciado de una glándula tiroides.

El carcinoma papilar es el tipo más común de cáncer de tiroides. Casos de carcinoma papilar se fusionan con carcinoma escamoso, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma insular, carcinoma de células columnares, carcinoma anaplásico y carcinoma medular los cuales han sido reportados a la fecha.

Caso: Una mujer de 62 años presenta un tumor de 3 cms., duro y doloroso en el lóbulo derecho de la glándula tiroides. La biopsia por aspiración con aguja fina, revelo un diagnostico de un carcinoma indiferenciado (anaplásico). La neoplasia fue considerada como un carcinoma papilar y mucoepidermoide de la tiroides con transformación anaplásica en histología. En retrospectiva, las muestras aspiradas mostraron características citológicas de carcinoma papilar, mucoepidermoide y anaplásico.

Las capas celulares mostraron una combinación de escamas y de musinoproductores características y microquistes como un patrón, con cuerpos hialinos, y o material amorfo bien correlacionado con características histológicas y ultraestructurales de un carcinoma mucoepidermoide. Para nuestro conocimiento, ningún caso con estas características citológicas había sido reportado previamente.

Conclusiones: Este caso ilustra que la FNA puede ser usada para reconocer neoplasias de la tiroides mostrando una combinación de carcinoma papilar, mucoepidermoide e indiferenciado.¹⁰

Biopsia por Aspiración con Aguja Fina en Glándulas Salivales 1985-1995.

Objetivo: Evaluar la utilidad de la biopsia por aspiración con aguja fina (FNAB) en el estudio de patologías de las glándulas salivales para evaluar su capacidad de dar un diagnóstico adecuado y discernir entre casos que requieran cirugía y los que no.

Diseño del Estudio: De enero 1985 hasta Diciembre de 1995, se efectuó FNAB en 153 pacientes con tumores en glándulas salivales. En 4 de 153 casos la aspiración fue inadecuada. De los 149 diagnósticos restantes de la FNAB, 63 fueron revisadas histológicamente y 86 clínicamente.

Resultados: Observando la capacidad para diferenciar entre lesiones neoplásicas (malignas o benignas) y no neoplásicas, la FNAB diagnosticó correctamente 144 lesiones (135 verdaderas negativos (TN) y 9 verdaderos positivos (TP) y falló en 5 casos falsos negativos (FN). Observando la capacidad para diferenciar entre tumores que requieren cirugía y los que no, la FNAB diagnosticó un verdadero en 146 casos, (83 TP, 63 TN) y falsos en 3 (2 FN, y 1 falso positivo).

Las variables para sensibilidad, especificidad, negativas predecibles fueron 98.43%, 96.92% y 97.98% respectivamente y el valor total de eficacia fue de 97.64%.

Conclusiones: La FNAB ha tenido un impacto en el tratamiento de masas en glándulas salivales. Los datos habilitan a esta para distinguir entre lesiones que requieren cirugía y las que no, sin repetición de pruebas.⁸

Biopsia de Aspiración con Aguja Delgada en Glándulas Salivales

*Una experiencia de 5 años con énfasis en la dificultad de diagnóstico.

Nuestra experiencia de 5 años muestra que la biopsia con FNA en glándulas salivales es una herramienta valiosa de diagnóstico en el trabajo de pacientes con masas en glándulas salivales.

Objetivo: Hacer un recuento del uso de aspiración con aguja fina (FNA) en 151 pacientes quienes presentaron crecimientos de glándulas salivales (mayores y menores o ambas); y a partir de enero de 1991 a Diciembre de 1995 en orden para determinar su sensibilidad y especificidad y el estudio de varias dificultades en diagnósticos.

Diseño del estudio: El grupo de estudio consistió de 79 hombres y 74 mujeres de entre 16 a 98 años. Se realizaron 125 aspiraciones (83%) en la glándula parótida, 23 (15%) en la glándula submandibular y 3 (2%) en el paladar blando. 137 casos (91%) fueron adecuadas para el diagnóstico. En la cuales 89 (59%) aspiraciones fueron hechas por citopatólogos, en las cuales el 100% fueron diagnosticadas, y 62 (41%) fueron hechas por clínicos, 48 (77%) de estas fueron diagnosticadas. 68 (45%) de los casos tuvieron una confirmación histológica. En los cuales 104 (75.9%) fueron benignas, 20 (14.6%) malignas y 13 (9.5%) fueron diagnósticos atípicos.

Resultado: Usando la histología como un "estándar dorado", la sensibilidad de la citología con FNA fue de 91%, con una especificidad de 96%. Un número de problemas fueron encontrados en la interpretación de algunos casos, no solo en la diferenciación entre masas malignas o benignas, sino también en la clasificación de estas neoplasias.

También se encontraron problemas para diferenciar de una lesión hematopoyética de una no hemapoyética y en la interpretación de los husos de células con neoplasia, carcinoma acinico, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma quístico adenoideo, desordenes linfoproliferativos, cambios postradiación, sialoadenitis y atipia en adenoma pleomórfico.

Conclusiones: La FNA en las glándulas salivales es una herramienta para un diagnóstico específico y sensitivo en nuestra institución. La atención particular de cambios morfológicos sutiles podría ayudar y prevenir dificultades y errores, para permitir un diagnóstico adecuado.¹¹

Punción-aspiración con aguja fina (PAAF) en las lesiones de glándulas salivares.

Se analizan 112 punciones con aguja fina (PAAF) de las glándulas salivares, realizadas entre enero de 1991 y diciembre de 1995. Corresponden a 80 parótidas y 32 submaxilares. Todos los hallazgos citológicos (PAAF) se compararon con los especímenes histológicos de las piezas quirúrgicas. La sensibilidad y especificidad obtenidas son del 84,84% y 93,67% respectivamente, con una seguridad diagnóstica del 91,07%. La conclusión a la que llegamos es que la PAAF, como prueba de diagnóstico única, no es, por su número de falsos negativos, absolutamente segura. En cambio es útil cuando se acompaña de una buena anamnesis, una correcta exploración y un estudio radiológico adecuado.⁷

Eficacia diagnóstica de la PAAF en las lesiones de glándula salival.

La PAAF en nuestra casuística se establece como una metodología diagnóstica de alta eficacia, con una precisión diagnóstica del 88.9% siendo un proceder anatomoclínico útil para la selección de lesiones posiblemente candidatas a cirugía, evitando en ocasiones biopsias innecesarias, hecho de gran importancia, en lesiones del territorio parotídeo, reduciendo así el riesgo innecesario de daño del nervio facial que la cirugía puede conllevar.⁵

Métodos para el diagnóstico de desordenes en glándulas salivales.

Se expone una revisión de los distintos procedimientos que se pueden utilizar para diagnosticar las enfermedades de las glándulas salivales. Se enumeran las indicaciones, ventajas e inconvenientes de la sialometría, histopatología, punción-aspiración, radiografía, sialografía, escintigrafía, ecografía, tomografía computarizada y resonancia magnética.¹²

Ameloblastoma

Descubrimientos Citológicos y Revisión Bibliográfica.

Objetivo: Elaborar y definir ilustraciones de citomorfología primaria y ameloblastoma en aspiración con aguja fina (FNA) y discutir el diagnóstico diferencial con entidades cercanamente relacionadas y hacer una revisión bibliográfica de la citología del espécimen en estudio.

Diseño de estudio: Un estudio retrospectivo consiste en 5 casos de ameloblastoma, primario en mandíbula (n=3) y metastásico (n=2), diagnosticados con citología de FNA hecha con una correlación citohistológica adecuada las laminillas fueron teñidas con Diff-Quick y Papanicolau las secciones en bloque de parafina fueron teñidas con Hematoxilina y Eosina, de esta forma las secciones del espécimen fueron recortadas quirúrgicamente para su posterior revisión.

Resultados: Las laminillas presentaron muestras hipercelulares y ocasionalmente fragmentos de tejido con células basales en empalizada periférica. Una distinción, entre dos poblaciones celulares fueron vistas, consistentes en pequeñas células hiper cromáticas de tipo basaloide y células dispersas con cromatina dispersa. Fragmentos ocasionales de células mesenquimales con núcleos mas elongados y amplios, citoplasma claro fueron, notados. Los casos malignos metastatizados mostraron previamente pleomorfismo citológico, aglutinados celulares con moldura y un alto indice de mito-cariogenesis.

Conclusiones: Con el uso clínico adecuado y con la evidencia radiológica correcta, las imágenes de citología primaria y ameloblastoma metastásico son únicas. Los problemas diagnosticos podrían surgir cuando estas lesiones sean pleomorfficas y francamente malignas, especialmente en sitios metastasicos, como lo es el pulmón. La FNA por todo estos es, una herramienta de diagnóstico valiosa en un diagnóstico inicial y seguimiento de pacientes con historial de ameloblastoma.¹⁴

GLOSARIO

Adenocarcinoma.- Adenoma canceroso o maligno.

Adenoma.- Tumor epitelial benigno generalmente, de estructura semejante a una glándula, posee espacios tapizados de epitelio.

Anaplasia.- Regresión de las células a una forma muy primitiva e indiferenciada.

Antígeno.- Sustancia que despierta una respuesta inmunológica como la producción de un anticuerpo específico para esa sustancia.

Antisuero.- Suero humano o animal que contiene anticuerpos, ya sea naturales o adquiridos, o por inmunización o enfermedad previa.

Antofilia.- Predilección por coloraciones generalmente rojas o azuladas.

Atrofia.- Disminución del volumen y peso de un órgano de defecto de nutrición.

Asepsia.- Método o procedimiento por el que se intenta impedir la llegada de los gérmenes patógenos al organismo humano, y evitar por lo tanto infecciones.

Biopsia.- Examen del organismo vivo y especialmente examen diagnóstico, por lo común microscópico de una porción de tejido extraída de un cuerpo vivo.

Bocio.- Tumefacción del cuerpo tiroides que produce un abultamiento en la parte del cuello, con frecuencia va acompañada del estado denominado cretinismo.

Centrifugación.- Aplicación de la fuerza centrífuga con objeto de separar los corpúsculos sólidos suspendidos en un líquido.

Citología.- Parte de la histología que trata de las células de su estructura y función.

Cribiforme.- Perforado a semejanza de una criba o un tamiz.

Cromatina.- Porción del núcleo celular que se colorea fácilmente.

Diagnóstico.- Parte de la medicina que tiene por objeto la identificación de una enfermedad fundándose en los síntomas de esta.

Estenosis.- Estrechez patológica congénita o accidental de un orificio o conducto.

Estroma.- Tejido conjuntivo que forma el armazón, sustancia fundamental o matriz de un órgano.

Frotis.- Muestra de secreciones o de sangre para su estudio microscópico, preparada mediante su extensión sobre un portaobjetos o cubreobjetos.

Fusiforme.- En forma de huso.

Hemorragia.- Salida más o menos copiosa de sangre de los vasos por ruptura accidental o espontánea de estos.

Hiperplasia.- Multiplicación anormal de los elementos de los tejidos.

Lacunares.- Dispuestos en lagunas.

Macrófago.- Célula fagocitaria del sistema reticuloendotelial, histiocitos y células Kuffer.

Mesenquimatoso.- Tejido conjuntivo embrionario que forma la mayor parte del mesodermo del que derivan el tejido conjuntivo, los vasos sanguíneos y linfáticos.

Metaplasia.- Formación de un tejido distinto del que normalmente produce una especie determinada de células.

Metástasis.- Traslación desde un foco primitivo, hasta órganos o tejidos distantes. Esta traslación puede ser por vía hemática, linfática o transcelómica y posiblemente neural.

Mixoide.- semejante a moco.

Monoclonal.- Relativo a un solo grupo o clon de células, lo cual implica un producto celular idéntico.

Mucoepidermoide.- Con características mucosas y epidémicas.

Muestra.- Espécimen que muestra la calidad de un todo.

Neoplasma.- Masa persistente de tejido nuevo sin función fisiológica que se desarrolla independientemente de los tejidos próximos.

Oncocitos.- Célula neoplásica.

Oximetria.- Medición de la saturación de oxígeno en la sangre.

Papilar.- Relativo a que tiene o semeja una o varias papilas.

Pleomorfismo.- Existencia de formas muy diferentes de la misma especie. Dicese especialmente de las bacterias y de las células malignas.

Polimorfo.- Que existe o se presenta en varias formas.

Sarcoma.- Tumor maligno formado de un tejido semejante al conjuntivo-embionario.

Sepsis.- Grave estado tóxico febril, resultante de la infección con microorganismos piógenos, asociados o no con septicemia.

Sialadenitis.- Inflamación de una o varias glándulas salivales.

Sialolitiasis.- Presencia de cálculos salivales.

Síndrome Mikulicz.- Aumento de tamaño de las glándulas salivales o lagrimales por diversas causas incluyendo tuberculosis, sarcoidosis y linfoma maligno.

Síndrome Sjogren.- Complejo sintomático formado por queratoconjuntivitis, laringofaringitis seca, rinitis seca, xerostomia aumento de tamaño de las glándulas parótidas y poliartritis.

Tiroiditis.- Inflamación de la glándula tiroides.

Tomografía.- Procedimiento radiográfico donde las sombras de varias capas internas de la cabeza y el cuerpo son separadas con el propósito de obtener una radiografía mostrando distintas sombras de ciertos estratos y al mismo tiempo separando imágenes borrosas de lo de arriba y abajo del estrato.

Tumor.- Tumefacción o hinchazón morbosa.

Ultrasonografía.- Técnica diagnóstica por medio del eco de los pulsos.

BIBLIOGRAFIA

1. Coleman P.A Chapman **Clinical Cytotechnology** Edit. Butterworths. Pag. 3-4, 118-119, 1989.
2. Bancroft J. **Manual of diagnostic techniques and their diagnostic application.** Churchill Livingtone, pag. 339-350, 1994.
3. Ángeles Angeles A. **Biopsia por Aspiración con Aguja Delgada** Angeles Editores. México, D.F. Pag. 9-10. 1994
4. De Azúa J. **Citología por Punción con Aguja Fina.** Edit. Salvat. Pag. 7-12, 1987.
5. Prieto Rodríguez M, Artés Martínez MJ, García Martínez A, Camañas Sanz A, Vera Sempere FJ, **Eficacia diagnóstica de la PAAF en las lesiones de glándula salival.** Medicina Oral 1997;2: 75-82.
6. Regezi J, Sciubba J, **Patología Bucal.** Edit. Interamericana Segunda Edición
7. Costas A, Martín-Granizo R, Castro P, Monje F, Marrón C, Díaz F, Amigo A. **Punción-aspiración con aguja fina (PAAF) en las lesiones de glándulas salivares.** Medicina Oral; 4: 519-27 1999
8. Cristallini E, Ascani S, Farabi R, Liberti F, Macci'o T, Peciarolo A, Bolis G. **Fine Needle Aspiration Biopsy of Salivary Gland, 1985-1995.** Acta cytologica Vol. 41 No. 4 (suplemento) Julio-Agosto 1997.
9. Duarte G. **Apuntes de Clase: Citodiagnóstico**
http://escuela.med.puc.cl/cursos/tercero/patología/apuntesclases/clase_citopato.html

ESTA TESIS NO SE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

10. Cameselle-Teijeiro J, Febles-Pérez, Sobrinho-Simoes, **Cytologic Features of Fine Needle Aspires of Papillary and Mucoepidermoid Carcinoma of the Thyroid with Anaplastic Transformation.** Acta Cytologica volumen 41, No. 4 (suplemento) Julio-Agosto 1997. Pag. 1356-1360.
11. Cajulis S., Gokaslan S., YU H., Frias-Hidvegi. **Fine Needle Aspiration Biopsy of the Salivary Glands,** Acta Cytologica volumen 41 No. 5 Septiembre-October 1997. Pag. 1412-1420.
12. López Journet P, Bermejo Fenoll a, Oñate Sánchez R, **Métodos Diagnosticos en la Patología de las Glándulas Salivales.** Medicina Oral 1997; 2: 146-55.
13. Junqueira Uchoa L. **Basic Histology.**
6ta. Edición Editorial Apleton and Lange.
14. Mathew S, Rappaport K, Ali Z, Busseniers A, Rosenthal D. **Ameloblastoma.** Acta Cytologica Volumen 41, No. 4 Julio-Agosto 1997. Pag. 955-960.
15. Correa m, **Diccionario breve de Medicina de Blakiston.**
1ª. Edición Ediciones Científicas de la Prensa Medica Mexicana, 1983
16. Cardenal L, **Diccionario Terminológico de Ciencias Medicas.**
7ª. Edición, Editorial Salvat.