

CITOLOGÍA DE IMPRESIÓN PARA NEOPLASIAS DE LA SUPERFICIE OCULAR

María Cristina Gabela Gabela

Diana Patricia Hernández Mendieta

María Teresa Daza

José Rafael Tovar C.

Pedro Felipe Salazar

Universidad del Rosario

Facultad de Medicina

Oftalmología, Fundación Oftalmológica Nacional

Bogotá, 08 de Noviembre de 2013

Universidad del Rosario
Facultad de Medicina

Citología de impresión para neoplasias de la superficie ocular
Oftalmología

Fundación Oftalmológica Nacional

Investigación de postgrado

Investigadores principales:

María Cristina Gabela Gabela
crisgabela@gmail.com
Médico residente de Oftalmología

Diana Patricia Hernández Mendieta

diana_pato@gmail.com

Médico residente de Oftalmología

Investigador asociado:

María Teresa Daza

mtdaza@gmail.com

Médico oftalmólogo, Supraespecialista en Patología Ocular.

Asesor temático:

Pedro Felipe Salazar

pfsalazar@gmail.com

Médico Oftalmólogo, Supraespecialista en Oncología Ocular

Tutor metodológico y estadístico:

José Rafael Tovar C.

Estadístico MSc, PhD

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Guía de Contenido

1. Introducción
2. Marco teórico
3. Pregunta de investigación
4. Metodología
 - a. Diseño
 - b. Población
 - c. Criterios de inclusión
 - d. Criterios de exclusión
 - e. Tamaño de muestra
5. Hipótesis
6. Materiales y métodos
7. Plan de análisis de datos
8. Aspectos éticos
9. Resultados
 - a. Caracterización
 - b. Tablas de contingencia
10. Discusión
11. Conclusiones
12. Bibliografía
13. Cronograma
14. Presupuesto
15. Anexos
 - a. Anexo 1: Consentimiento informado

Lista de tablas y gráficas

Tabla 1. Tabla de contingencia para estudios de validación de test diagnóstico

Tabla 2. Variable del estudio, definición y clasificación estadística

Tabla 3. *Información a priori obtenida de artículos publicados para los parámetros de interés*

Tabla 4. *Concordancia entre el diagnóstico clínico y citología de impresión*

Tabla 5. *Tabla de contingencia para citología de impresión versus patología*

Tabla 6. *Tabla de contingencia para diagnóstico clínico versus patología*

Tabla 7. *Tabla de contingencia para diagnóstico combinado (diagnóstico clínico + diagnóstico citológico) versus patología.*

Tabla 8. *Tabla de valores predictivos en base a prevalencia.*

Tabla 9. *Estimaciones puntuales, intervalos de confianza y regiones de credibilidad de los parámetros de desempeño para la citología y la prueba formada por la suma de resultados entre citología y la evaluación clínica*

Figura 1. *Flujograma de inferencia bayesiana*

Figura 2. *Frecuencia pacientes por de intervalos de edad*

Figura 3. *Frecuencia de diagnósticos clínicos.*

Figura 4. *Frecuencia de diagnósticos en citología de impresión.*

Figura 5. *Frecuencia de diagnóstico en patología.*

Objetivo:

Estimar la sensibilidad y especificidad de la citología de impresión como prueba diagnóstica en lesiones conjuntivales clínicamente sospechosas de neoplasia usando como patrón de oro la patología.

Materiales y métodos:

Se estudiaron 60 pacientes, que ingresaron al azar, a la Fundación Oftalmológica Nacional, con diagnóstico clínico de neoplasia de superficie ocular o lesión sospechosa de neoplasia, quienes fueron sometidos a citología de impresión y posterior resección quirúrgica completa, más estudio patológico de la lesión.

Técnicas estadísticas:

Se realizó un análisis descriptivo, análisis de sensibilidad y especificidad convencionales y análisis bayesiano.

Resultados:

El 80% de los pacientes estudiados tuvieron diagnóstico clínico de neoplasia intraepitelial conjuntival. Éste también fue el diagnóstico más frecuente por citología de impresión (40 %) y por patología (51%).

La sensibilidad y especificidad para la citología de impresión fueron de 84.8% (IC 68.1-94.9%) y 40.7% (IC 20.4-61.1) respectivamente. Mediante el método de análisis Bayesiano se observó que la sensibilidad de la citología, como test para clasificar individuos con neoplasia en la población, debe estar cerca del 65% con una probabilidad de 0.95 de tomar valores entre 63% y 76%.

Conclusiones:

La citología de impresión es una prueba sensible, sin embargo, su especificidad es baja. Al realizar el análisis bayesiano y combinar los resultados de diagnóstico clínico y citológico se obtiene una mejor especificidad indicando que si se aplican estas pruebas en la práctica clínica la citología de impresión es una prueba que puede ayudar a ser más preciso en el diagnóstico de neoplasias de superficie ocular.

Palabras clave: citología de impresión, neoplasia de superficie ocular, neoplasia intraepitelial conjuntival

Objective:

To estimate the sensitivity and specificity of impression cytology as a diagnostic test for conjunctival lesions clinically suspicious of neoplasia using histopathology as gold standard.

Materials and Methods:

Sixty patient who seeked attention randomly and were diagnosed clinically of a conjunctival malignant tumor or a lesion suspicious of a malignant conjunctival tumor. All patients underwent impression cytology, complete resection and histopathologic study of the lesion.

Statistical analysis:

A descriptive analysis, sensitivity and specificity by conventional and Bayesian methods were made.

Results:

Conjunctival intraepithelial neoplasia was the most common clinical (80%), cytologic (40%) and pathologic (51%) diagnosis.

Sensitivity for cytology was 84.8% (CI 68.1-94.9%), and specificity of 40.7% (IC 20.4-61.1). Bayesian methods showed sensitivity of impression cytology for individuals with ocular surface neoplasia, may be near 65% with 0.95 probability of obtaining results between 63% and 76%, values lower than observed by the traditional methods.

Conclusions:

Impression cytology is a sensitive test, but it has a low specificity. By using Bayesian analysis and combining clinical and cytologic diagnosis a better specificity was obtained. This suggests impression cytology may be helpful for obtaining a more accurate diagnosis of ocular surface squamous neoplasias.

Keywords: impression cytology, ocular surface neoplasia, ocular surface squamous neoplasia, conjunctival intraepithelial neoplasia.

1. Introducción

Se realizó un estudio con el fin de determinar la validez de la citología de impresión para el diagnóstico de neoplasias de la superficie ocular (NSO) en pacientes de la Fundación Oftalmológica Nacional.

La citología de impresión es una herramienta diagnóstica ampliamente utilizada en el campo de la medicina. En el caso de la oftalmología se ha demostrado su utilidad para el diagnóstico y

seguimiento de diversas enfermedades que afectan la superficie ocular como son: el ojo seco, Síndrome de Sjögren, NSO, nevus, melanosis, deficiencia de células madre limbares e infecciones, es una técnica no invasiva, no disminuya la cantidad de células limbares, y no es necesario realizarla en una sala cirugía, que hacen la diferencia frente a un procedimiento quirúrgico para obtener una muestra para estudio de patología.(1,2)

Existen reportes en la literatura acerca de la correlación de esta prueba, que está entre el 70 y 80% para las neoplasias escamosas de la superficie ocular comparada con la patología de la lesión (2–4).

En Colombia es una técnica de aparición reciente y de poco uso en la práctica oftalmológica para la detección de neoplasias.

La presencia de lesiones malignas o premalignas de la superficie ocular está relacionada a la raza blanca, la exposición a radiación ultravioleta, a infecciones por virus de papiloma humano y VIH.(5)

Teniendo en cuenta la ubicación geográfica de Colombia, que es zona ecuatorial, la frecuencia de las patologías varía con respecto a lo reportado en la literatura para esta prueba diagnóstica. Las lesiones más frecuentes son los pterigios y las pingüéculas (1, 2, 4). En ocasiones éstas pueden tener características atípicas sospechosas de lesiones pre malignas y son subdiagnosticadas.

Ante la sospecha clínica de una neoplasia, la citología de impresión es útil para aclarar la presencia de atipia celular y modificar la conducta de tratamiento para estos pacientes, ya que es diferente el manejo en un pterigio típico que en uno con displasia celular.

La citología de impresión es un examen mínimamente invasivo, de bajo riesgo para los pacientes, que estudia células superficiales, requiere muestras pequeñas, evita biopsias a repetición o resecciones quirúrgicas que pueden ocasionar pérdida importante de células limbares y mayor disconfort en el paciente.(6)

Debido a la escasa información disponible en nuestro medio, sobre la utilidad diagnóstica de la prueba en las NSO y, teniendo en cuenta que estas entidades son más frecuentes en nuestra

zona geográfica, consideramos importante realizar este estudio para determinar el verdadero valor diagnóstico, previo al tratamiento, de la citología de impresión.

En la Fundación Oftalmológica Nacional se encontró una prevalencia de 0.273% promedio del periodo del 2010 al 2012.(7) Siendo una de las 25 enfermedades más frecuentes de la fundación.

2. Marco conceptual

Las neoplasias de la superficie ocular son patologías frecuentes en el campo de la oftalmología. Estas NSO afectan la salud visual significativamente y, en algunas ocasiones pueden comprometer el estado general del paciente y ser causa de muerte.

Las neoplasias que afectan la superficie ocular, pueden ser de origen benigno, pre maligno y maligno; dentro de ellas se encuentran de forma más frecuente las benignas que son el pterigio y la pingüécula. Las de origen maligno suelen ser raras, aunque por orden de frecuencia son: tumores escamosos de la superficie ocular, tumores pigmentados y tumores de las glándulas sebáceas. El estudio de las NSO es un reto ya que las patologías benignas y malignas pueden coexistir y ser subdiagnosticadas. (5,8–10)

El estudio histopatológico es el estándar de oro para la confirmación diagnóstica, pero este requiere de una técnica invasiva y se obtiene por medio de resección o biopsia incisional de la lesión, exige un proceso complejo y demanda un tiempo considerable para la obtención de resultados. La escisión del tumor puede llevar a algunos riesgos como deficiencia limbal así como la formación de simblefaron.(6)

La citología de impresión juega un papel importante dando un diagnóstico preliminar, poco invasivo y que además puede definir un marco previo con el fin de orientar mejor la conducta a seguir; no necesariamente invasiva, como es el caso del manejo con agentes quimioterapéuticos; esta terapia puede ser de inicio o como coadyuvante (11) y posteriormente como manejo único.(12) Los medicamentos incluidos para el tratamiento de las NSO incluyen la Mitomicina C, el 5 Fluoracilo y el Interferon a2b. La mitomicina C ha tenido altas tasas de efectividad, pero se ha visto limitado su uso por los efectos secundarios a largo plazo. El 5 fluoracilo y el interferon a2b han tenido una efectividad similar con una mayor tolerabilidad para el paciente. Con esta nueva aproximación terapéutica, la citología toma una mayor

importancia, ya que el paciente no requeriría una intervención quirúrgica para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la NSO.

A continuación se describen las neoplasias de superficie ocular, patologías que serán tomadas en cuenta en este estudio como criterios de inclusión y diagnóstico diferencial.

a. Lesiones benignas

Las lesiones benignas más frecuentes de interés para este estudio incluyen la *pingüécula* que es la *degeneración elastóica más frecuente* de la conjuntiva, se caracteriza por nódulos amarillentos o cafés de la conjuntiva bulbar, cerca de la unión corneoescleral(13). Se han visto asociadas a envejecimiento así como a la exposición a luz ultravioleta(14). Algunas veces presentan características atípicas como: leucoplaquia, localización atípica, o superficie gelatinosa, que pueden incurrir en degeneración escamosa considerándolas lesiones premalignas.

El *pterygio* es también una de las lesiones más comunes, siendo una degeneración elastóica y fibrovascular de la conjuntiva bulbar que tiene un crecimiento triangular y puede comprometer la córnea alterando la visión, el factor de riesgo de mayor importancia asociado a su crecimiento es la radiación ultravioleta. Clínicamente puede clasificarse de acuerdo a su tamaño, elevación, vascularización e invasión corneana; y se considera atípico cuando presenta características como asociación a lesión gelatinosa limbar o leucoplaquia sobre el cuerpo del pterigio.(15)

Dentro las lesiones benignas el *Nevus conjuntival común* es uno de los hallazgos más frecuentes en la consulta oftalmológica, se caracteriza por aparecer en las primeras dos décadas de la vida, clínicamente es una lesión que puede presentar diferentes grados de pigmentación, puede ser nodular, bien circunscrita, quística, y vascularizada.(8)La localización de los nevus en conjuntiva tarsal y fondo de saco, pueden sugerir malignidad y deben ser estudiados.(16)

b. Lesiones premalignas

Muchas de las lesiones de conjuntiva que inicialmente tenían un comportamiento favorable, responden frente a agresiones multifactoriales, convirtiéndose en lesiones con características precancerosas.

La *queratosis actínica* es una lesión leucopláquica límbica bien circunscrita elevada, que crece en la conjuntiva palpebral expuesta a la luz, generalmente aparece sobre lesiones preexistentes de la conjuntiva (Pterigios y pingüéculas), y corresponde a una degeneración acantótica e hiperqueratótica que puede ser precursora del carcinoma escamoso.(5)

Las *neoplasias intraepiteliales* son los tumores escamosos más frecuentes: clínicamente son lesiones gelatinosas, sésiles o papilomatosas, con extensión difusa superficial, suelen afectar el limbo con bordes mal definidos y pueden extenderse hacia el epitelio corneano, típicamente afecta pacientes por encima de la quinta década de la vida, y tiene una asociación fuerte con paciente en inmunosupresión, virus del papiloma humano, exposición solar y tabaquismo. (17)

La *neoplasia intraepitelial conjuntival (NIC)* constituye una serie de lesiones con diferente grado de displasia, que puede ser leve, moderada, o grave, corresponde al porcentaje de invasión epitelial, siendo la lesión más avanzada el *carcinoma in situ* que se define por el compromiso del espesor epitelial total sin penetrar por debajo de la membrana basal. (18)

Dentro de las lesiones pigmentarias premalignas la de mayor relevancia es la *Melanosis primaria adquirida (MPA)* por el riesgo elevado de transformación a melanoma maligno de la conjuntiva. Se estima que el 75% de los melanomas provienen de la MPA con atipia severa.

La MPA se clasifica de leve a severa de acuerdo al grado de atipia celular; se considera que las lesiones MPA leves no tienen riesgo de malignización.(9)

c. Lesiones malignas

A pesar de la baja frecuencia de aparición de estas lesiones, son las que generan mayor necesidad de un diagnóstico oportuno, con el fin de llevar a cabo un manejo agresivo y temprano para disminuir la morbimortalidad asociada.

El carcinoma escamocelular es la malignidad más frecuente de la conjuntiva, esta lesión puede ser exofítica, sésil o pedunculada. Se localiza en la conjuntiva bulbar expuesta, frecuentemente cerca del limbo, es de crecimiento lento, y tiene potencial metastásico a ganglios linfáticos regionales, invasión intraocular y orbitaria aunque son poco comunes y se

observan más en pacientes inmunocomprometidos. Las lesiones precursoras son la queratosis actínica, el NIC y el carcinoma In situ.(19)

El *melanoma* es un tumor pigmentado que puede generarse de novo, o a partir de lesiones precursoras como la MAP con atipia y el nevus de conjuntiva. Suele ser un nódulo solitario, o estar íntimamente relacionado con la MAP y puede extenderse a la piel del párpado. Tiene potencial metastásico. Está compuesto por varios tipos celulares entre ellas células: fusiformes, poliédricas, epitelioides y en globo, de éstas la variedad de células epitelioides y poliédricas tiene alto poder metastásico. (9)

La variedad de tumor maligno de la conjuntiva más agresiva es el tumor de glándulas sebáceas, es extremadamente raro, tiene una alta mortalidad por el retraso en el diagnóstico debido a su dificultad. Suele tener origen en la carúncula, en la conjuntiva o en los párpados.(19) Puede presentarse como chalazion o blefaroconjuntivitis que enmascaran el cuadro. Los signos y síntomas suelen ser inespecíficos, como engrosamiento palpebral, hiperemia conjuntival, queratitis epitelial, neovascularización corneana y puede tener lesiones papilomatosas del limbo. La presentación unilateral es una de las claves para sospechar esta patología.(10)

Las técnicas diagnósticas utilizadas para este tipo de patologías son la histopatología y la citología de impresión, a continuación se describirán ambas técnicas.

a. Histopatología:

Siendo el patrón de oro para el diagnóstico es importante tener en cuenta que el estudio histopatológico.

La historia clínica y la comunicación entre el Oftalmólogo clínico y el Patólogo ocular es fundamental para un adecuado manejo y estudio de la pieza quirúrgica, ya que permite afinar el proceso diagnóstico.

Se debe tener en cuenta que generalmente las piezas quirúrgicas para estudio son pequeñas, y por lo tanto el manejo de estas debe ser preciso.

Para el estudio histopatológico de piezas de conjuntiva, se debe fijar la pieza en papel filtro con formol al 10%, lo que permite estabilizar las proteínas, lípidos y carbohidratos,

previniendo así la autólisis del tejido. Así mismo debe realizarse la debida marcación de acuerdo a la localización de la que proviene la misma.

Posteriormente el tejido se lava con alcohol, y se infiltra con parafina para estabilizarlo. *Así la pieza queda lista para su tinción, con hematoxilina – eosina, que será la utilizada en este estudio.*(20)

b. Citología de impresión:

La historia de la citología de impresión se remonta al año 1954 en el que Lambarde y Tilsim en Francia reportan el uso de esta prueba para el diagnóstico de neoplasias escamocelulares de la superficie ocular. (21) En 1977 Egbert y colaboradores introducen la citología de impresión para el estudio de lesiones conjuntivales utilizando acetato de celulosa para obtener la muestra de 2 a 3 capas epiteliales y teñirlas con PAS. (1)

En 1994 Nolan y colaboradores reportan la aplicación de la citología de impresión para el diagnóstico de tumores escamosos de la superficie ocular. (22) La membrana de acetato de celulosa fue la primera en ser utilizada para la citología de impresión, la mayoría de estudios hasta el año 1997 reportaban los resultados con esta técnica. Fueron Simon(23) y Thiel y colaboradores (2), quienes reportaron el uso de membrana de biopore para la toma de muestra de citología de impresión y diagnóstico de infecciones virales en la superficie ocular.

En cuanto a las NSO, una serie de casos (22), reportó una correlación entre la citología de impresión y la histopatología de 78%. En NIC se encontró una correlación del 80%, y en Carcinoma escamocelular del 70%. (22)

La correlación es alta aproximadamente del 78 al 85%. (3)La aplicación más común de la citología de impresión es para diagnóstico de NSO y su seguimiento. (24)

En un estudio reciente (37), se realizaron tres citologías de impresión seriadas en NSO, encontrando un aumento de la sensibilidad de la prueba, siendo positivas en una primera toma el 56.7% y 83.4% en el total de las tomas, sin embargo en general los resultados, fueron similares a los ya reportados previamente.

c. Estudios de prueba diagnóstica

El diagnóstico desempeña un papel central en la actividad clínica: es la primera intervención clínica en el paciente y su resultado condiciona el desarrollo de la práctica clínica posterior.(25)El proceso diagnóstico constituye una actividad intelectual muy exigente, y requiere una compleja aplicación de conocimiento académico, experiencia clínica y capacidad de obtener información acerca del paciente.(26)El diagnóstico es una hipótesis acerca de la naturaleza de la enfermedad de un paciente que se deriva de observaciones a través del uso de la inferencia.(27) El proceso diagnóstico requiere de dos etapas diferenciales. En la primera se establece una presunción, sospecha o hipótesis de existencia de la enfermedad. La segunda se dirige al seguimiento de la suposición clínica y a verificar si la hipótesis corresponde a la verdad.(28) Se denomina prueba diagnóstica a cualquier proceso, más o menos complejo, que pretenda determinar en un paciente la presencia de cierta condición, supuestamente patológica, no susceptible de ser observada directamente (con alguno de los cinco sentidos elementales). Mucho se ha escrito en torno a las pruebas diagnósticas y a su eficacia real como elementos contribuyentes a la correcta clasificación diagnóstica de un paciente en estudio, se afirma que el uso de pruebas diagnósticas para la detección y evaluación de varias enfermedades en la práctica médica, ha crecido notablemente en años recientes, y tiende a incrementarse exponencialmente. (29,30)

La evaluación del desempeño de una prueba diagnóstica comienza por la cuantificación (estimación, más bien) de la magnitud de los errores que pueden cometerse o, su inverso, la magnitud de los aciertos que se cometen al intentar "adivinar" un diagnóstico a partir de los resultados que brinde dicho procedimiento.

La validez de una prueba diagnóstica depende de su capacidad para detectar correctamente la presencia o ausencia de la enfermedad que se estudia, lo que se expresa matemáticamente en siete índices: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, valor global de la prueba, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa. Estos índices se obtienen a partir del análisis de una serie de pacientes a los que se les realiza una prueba diagnóstica (prueba en estudio), comparándose sus resultados con los de una prueba de superior rendimiento diagnóstico (prueba de referencia, estándar o patrón oro).

Los resultados obtenidos se expresan en una tabla clásica de contingencia de 2×2 , en la cual aparecen en las columnas la presencia o ausencia de enfermedad y, en las filas el resultado de la prueba diagnóstica evaluada (positiva o negativa). (31).

Tabla 1. *Tabla de contingencia para estudios de evaluación de test diagnóstico*

		Prueba de referencia (Patrón oro)		Total
		+	-	
Prueba diagnóstica a evaluar. (Citología de impresión)	+	a VP	b FP	a+b Total de positivos
	-	c FN	d VN	c+d Total de negativos
	TOTAL	a+c Total de enfermos	b+d Total de no enfermos	N Total de individuos

VP: Verdaderos positivos,
FN: Falsos negativos

FP: Falsos positivos
VN: Verdaderos negativos

Sensibilidad y especificidad:

En 1947, Yerushalmy introduce los términos de sensibilidad y especificidad como los indicadores estadísticos que evalúan el grado de eficacia inherente a una prueba diagnóstica. Se define como sensibilidad a la probabilidad de que un individuo enfermo tenga un resultado positivo en el nuevo test dado que el patrón de oro lo clasificó como enfermo. La sensibilidad

indica la proporción del total de enfermos que el test nuevo puede identificar sin error, de modo que es la capacidad de una prueba diagnóstica para identificar enfermos por lo que se le llama también tasa o proporción de verdaderos positivos. (28,29,31,32)

$$\text{Sensibilidad: } \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Total de enfermos}} = \frac{a}{a + c}$$

Especificidad:

Es la proporción de sanos cuyo resultado en el nuevo test es negativo. La especificidad valora la utilidad de una prueba con el fin de identificar a los no enfermos (tasa o proporción de verdaderos negativos) o, dicho de otra forma, la especificidad indica la proporción de individuos sanos identificados como tales por el resultado negativo del test. Para que un test en evaluación sea útil debe presentar una alta sensibilidad y especificidad. (28,29,31,32)

$$\text{Especificidad: } \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Total de sanos}} = \frac{d}{b + d}$$

A partir de estos 2 conceptos podemos hablar de una proporción de falsos negativos, que es la probabilidad de que una persona enferma obtenga un resultado negativo en la prueba (enfermos que han tenido un resultado negativo de entre el total de enfermos) y de forma similar encontraremos una proporción de falsos positivos, es decir, la probabilidad de que un individuo sano tenga un resultado positivo (sanos con prueba positiva de entre todos los sujetos que no presentan la enfermedad).(31)

Valores predictivos

A pesar de que la Sensibilidad y la Especificidad, se consideran las características operacionales fundamentales de una prueba diagnóstica, en la práctica su capacidad de cuantificación de la incertidumbre médica es limitada. El médico necesita, más bien evaluar la medida, en que sus resultados modifican realmente el grado de conocimiento que se tenía sobre el estado del paciente. Concretamente, le interesa conocer la probabilidad de que un individuo

para el que se haya obtenido un resultado positivo, sea efectivamente un enfermo; y lo contrario, conocer la probabilidad de que un individuo con un resultado negativo esté efectivamente libre de la enfermedad. Las medidas o indicadores, que responden a estas interrogantes se conocen como valores predictivos.(33)

Valor predictivo positivo (VPP)

Es la probabilidad de que un individuo con resultado positivo en la prueba esté realmente enfermo. Es decir, se trata de los enfermos con prueba positiva de entre todos los test positivos. Este concepto se denomina también probabilidad a posteriori o probabilidad «postest».(31) Sea C la variable aleatoria que identifica el resultado del test siendo evaluado, en este caso la Citología de impresión la cual toma dos posibles valores, uno cuando el individuo tiene una citología positiva para NSO y cero cuando el resultado es negativo. Sea D la variable aleatoria que expresa el resultado de la patología (patrón de oro) al identificar individuos enfermos de NSO, de modo que D toma el valor de uno cuando el individuo tiene NSO y cero cuando no.

Se definen el VPP y el VPN como:

$$\begin{aligned}
 VPP: \frac{P(D = 1|C = 1)}{P(C = 1)} &= \frac{P(D = 1) \cdot P(C = 1|D = 1)}{P(C = 1)} = P(C = 1|D = 1) \\
 &= \frac{P(D = 1) \cdot P(C = 1|D = 1)}{P(D = 1)P(C = 1|D = 1) + P(D = 0)P(C = 0|D = 0)} \\
 &= \frac{\textit{Prevalencia} \cdot \textit{Sensibilidad}}{\textit{Prevalencia} \cdot \textit{Sensibilidad} + (1 - \textit{prevalencia}) \cdot (1 - \textit{especificidad})}
 \end{aligned}$$

Valor predictivo negativo (VPN)

Se define como la probabilidad de que un individuo con resultado negativo en la prueba no tenga la enfermedad: $d/(c + d)$. Se trata de los sujetos libres de enfermedad y con test negativo dentro de todos aquellos con prueba negativa.(31)

$$\begin{aligned}
 VPN = P(D = 0|C = 0) &= \frac{P(D = 0)P(C = 0|D = 0)}{P(D = 0)P(C = 0|D = 0) + P(D = 1)P(C = 0|D = 1)} \\
 &= \frac{(1 - Prevalencia) \cdot especificidad}{(1 - prevalencia) \cdot especificidad + Prevalencia \cdot (1 - sensibilidad)}
 \end{aligned}$$

d. Método Bayesiano:

Resulta útil contar con un método que combine las evidencias subjetivamente acumuladas con la información objetiva obtenida de un experimento en particular (34).

El Teorema de Bayes como expresión de probabilidad condicional que demuestra los beneficios obtenidos en las estimaciones basadas en conocimientos intrínsecos. La metodología bayesiana especifica un modelo de probabilidad que contiene algún tipo conocimiento previo acerca de un parámetro investigativo, de este modo se acondiciona al modelo de probabilidad para realizar el ajuste de los supuestos. (35)

El objetivo de la estadística, y en particular de la estadística Bayesiana, es proporcionar una metodología para analizar con mayor exactitud la información con la que se cuenta (análisis de datos) y decidir de manera razonable sobre la mejor forma de actuar (teoría de decisión). (36)

Se denomina método bayesiano por basarse originalmente en el teorema de Bayes, publicación póstuma de Thomas Bayes en 1763, que en esencia nos permite, si conocemos la probabilidad de que ocurra un suceso, modificar su valor cuando disponemos de nueva información. (37)

La metodología bayesiana, consta de tres pasos fundamentales:

1. Especificar un modelo de probabilidad que incluya algún tipo de conocimiento previo (a priori) sobre los parámetros del modelo dado.
2. Actualizar el conocimiento sobre los parámetros desconocidos condicionando este modelo de probabilidad a los datos observados.
3. Evaluar el ajuste del modelo a los datos y la sensibilidad de las conclusiones a cambios en los supuestos del modelo.

De este modo, en la estadística clásica sólo se toma como fuente de información las muestras obtenidas de un estudio en particular, suponiendo, para los desarrollos matemáticos, que se puede tomar tamaños límite de las mismas. En el caso bayesiano, sin embargo, además de la muestra también juega un papel fundamental la información previa o la historia que se posee relativa a los fenómenos que se tratan de modelizar.(36)

Al admitir un manejo subjetivo de la probabilidad, el analista bayesiano podrá emitir juicios de probabilidad sobre una hipótesis H y expresar por esa vía su grado de convicción al respecto, tanto antes como después de haber observado los datos. En su versión más elemental y en este contexto, el teorema de Bayes asume la forma siguiente. (36)

$$Pr \frac{H}{\text{Datos}} = \frac{Pr(H)Pr(\text{Datos} | H)}{Pr(\text{Datos})}$$

La probabilidad a priori de una hipótesis, $Pr(H)$, se ve transformada en una probabilidad a posteriori, $Pr(H | \text{datos})$, una vez incorporada la evidencia que aportan los datos. El caso considerado se circunscribe a la situación más simple, aquella en que $Pr(H)$ representa un número único; sin embargo, si se consiguiera expresar la convicción inicial (y la incertidumbre) mediante una distribución de probabilidades.(36)

Entonces una vez observados los datos, el teorema "devuelve" una nueva distribución, que no es otra cosa que la percepción probabilística original actualizada por los datos. Esta manera de razonar de la inferencia bayesiana, radicalmente diferente a la inferencia clásica o frecuentista (que desdeña en lo formal toda información previa de la realidad que examina), es sin embargo, muy cercana al modo de proceder cotidiano, e inductivo.(36)

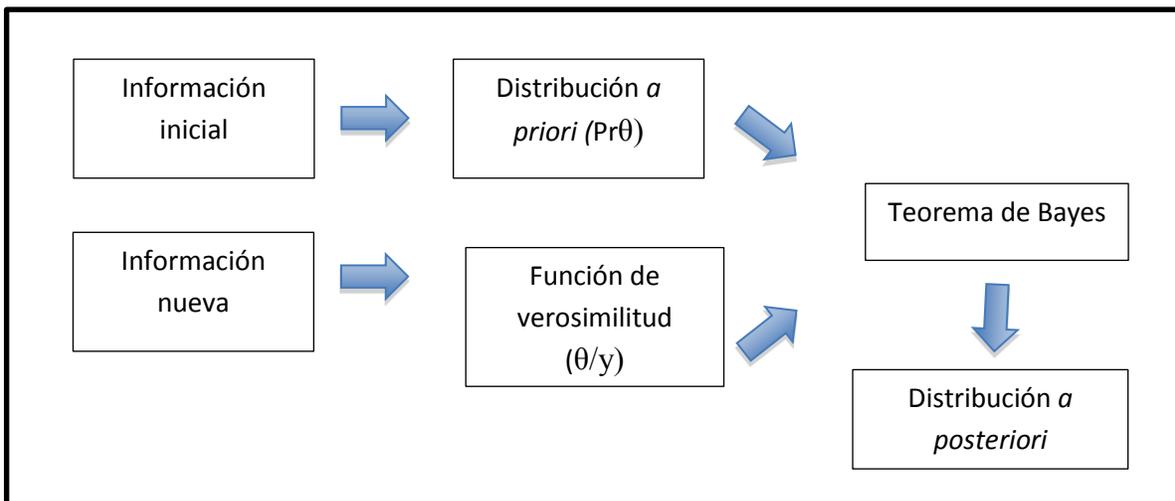
Inferencia bayesiana

El marco teórico en que se aplica la inferencia bayesiana es similar a la clásica: hay un parámetro poblacional respecto al cual se desea realizar inferencias y se tiene un modelo que determina la probabilidad de observar diferentes valores de X , bajo diferentes valores de los parámetros. Sin embargo, la diferencia fundamental es que la inferencia bayesiana considera al parámetro como una variable aleatoria. Esto parecería que no tiene demasiada importancia,

pero realmente si lo tiene pues conduce a una aproximación diferente para realizar el modelamiento del problema y la inferencia propiamente dicha.(36)

Lo que se requiere para el proceso de inferencia bayesiana es la especificación previa de una distribución *a priori* de probabilidad $\Pr(\theta)$, la cual representa el conocimiento acerca del parámetro antes de obtener cualquier información respecto a los datos.(36)

Figura 1. *Flujograma de inferencia bayesiana* (38)



Teorema de bayes

Sea $Y = \{y_1, y_2, \dots, y_n\}$ un vector de n observaciones cuya distribución de probabilidad $\Pr(y|\theta)$ depende de k parámetros involucrados en el vector $\theta = \{\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_k\}$. Supóngase también que θ tiene una distribución de probabilidades $\Pr(\theta)$. Entonces, la distribución de conjunta de θ e Y es:

$$\Pr(y, \theta) = \Pr(\theta|y) \cdot \Pr(y)$$

De la que resulta la distribución de probabilidad condicional de θ dado el vector de observaciones Y :

$$Pr(\theta|y) = \frac{Pr(y|\theta) \cdot (Pr\theta)}{Pr(y)}$$

A esta ecuación se lo conoce como el teorema de Bayes, donde el denominador es la distribución de probabilidad predictiva de un valor desconocido que puede tomar la variable Y. La fórmula de Bayes puede ser escrita de la siguiente forma:

$$Pr(\theta|y) = KPr(y|\theta)Pr(\theta) \propto Pr(y|\theta) \cdot Pr(\theta)$$

Dónde: $Pr(\theta)$ representa lo que es conocido de θ antes de recolectar los datos (distribución a priori de θ), $Pr(\theta | y)$ representa lo que se conoce de θ después de recolectar los datos (distribución posterior de θ dado), K es una constante normalizadora necesaria para que la distribución $Pr(\theta | y)$ sume o integre uno. Dado que el vector de datos Y es conocido a través de la muestra, $Pr(Y|\theta)$ es una función que depende de θ y no de Y a la cual se le denomina función de verosimilitud de θ dado Y y se le denota por $L(\theta|Y)$.

Distribución a priori difusa o no informativa

La distribución a priori cumple un papel importante en el análisis bayesiano ya que mide el grado de desconocimiento inicial que se tiene de los parámetros en estudio. Si bien su influencia disminuye a medida que más información muestral es disponible, el uso de una u otra distribución a priori determinara ciertas diferencias en la distribución a posteriori.

Si se tiene un conocimiento previo sobre los parámetros, este se traducirá en una distribución a priori. Así, será posible plantear tantas distribuciones a priori como estados iniciales de conocimiento existan y los diferentes resultados obtenidos en la distribución a posteriori bajo cada uno de los enfoques, adquirirán una importancia en relación con la convicción que tenga el investigador sobre cada estado inicial. Sin embargo, cuando nada es conocido sobre los parámetros, la selección de una distribución a priori adecuada adquiere una connotación especial pues será necesario elegir una distribución a priori que no influya sobre ninguno de los posibles valores de los parámetros.(31)

Pruebas múltiples

El uso de pruebas múltiples es muy frecuente en la práctica médica. Ante una, o más de una, sospecha diagnóstica, el médico suele tener varias posibilidades de pruebas que lo ayuden a confirmar o descartar su diagnóstico. Se puede suponer que con más de una prueba se llegará aún diagnóstico más certero. El problema es, entonces, evaluar si tal suposición se cumple, y éste puede ser el objetivo de una investigación. Hay por lo menos dos formas de indicar varias pruebas:

En paralelo. Todas se aplican simultáneamente a la misma muestra de individuos, de forma que se consideran negativos aquellos sujetos que obtienen resultados negativos en todas las pruebas, y positivos todos los demás.

En serie: Se aplica una prueba en primer lugar, y después se indica la otra prueba solo si el individuo resulta positivo de la anterior. Al final, se considera positivo al sujeto que haya tenido resultados positivos en todas las pruebas y negativos a todos los demás.(33)

Distribución binomial

La distribución binomial es una distribución discreta muy importante que surge en muchas aplicaciones bioestadísticas. Fue obtenida por Jakob Bernoulli (1654-1705) y publicada en su obra póstuma *Ars Conjectandi* en 1713.

Esta distribución aparece de forma natural al realizar repeticiones independientes de un experimento que tenga respuesta binaria, generalmente clasificada como “éxito” o “fracaso”; este experimento recibe el nombre de experimento de Bernoulli. Ejemplos de respuesta binaria pueden ser el hábito de fumar (sí/no), si un paciente hospitalizado desarrolla o no una infección. La variable discreta que cuenta el número de éxitos en n pruebas independientes de ese experimento, cada una de ellas con la misma probabilidad de “éxito” igual, sigue una distribución binomial de parámetros a y b . (Positivo/Negativo). Este modelo se aplica a poblaciones finitas de las que se toman elementos al azar.(39)

Distribución Beta binomial

La distribución beta es adecuada para variables aleatorias continuas que toman valores en el

intervalo (0,1), lo que la hace muy apropiada para modelar proporciones. En la inferencia bayesiana, por ejemplo, es muy utilizada como distribución a priori cuando las observaciones tienen una distribución binomial.

Uno de los principales recursos de esta distribución es el ajuste a una gran variedad de distribuciones empíricas, pues adopta formas muy diversas dependiendo de cuáles sean los valores de los parámetros de forma, mediante los que viene definida la distribución, denotada por Beta.(39)

2.1 Estado del Arte

La citología de impresión y su relación con la NSO han sido ampliamente estudiadas, sin embargo su aplicación clínica no está del todo difundida a pesar de su sensibilidad.

Estudios han demostrado que la correlación de la citología de impresión y la histopatología es del 91.67% para carcinoma de células escamosas, seguido de NIC de alto grado, lesiones sospechosas con citología de impresión normal y patología normal, y por último pacientes con lesiones escamosas de bajo grado. (4)

En cuanto a las lesiones melanocíticas, la citología de impresión ha demostrado la presencia de melanocitos atípicos, en un 73% de los pacientes diagnosticados con PAM o melanoma. (24)

Con respecto al carcinoma de glándulas sebáceas, existe un reporte de cuatro casos, en el que el análisis de la citología de impresión sí demostró la presencia de células sebáceas carcinomatosas de la superficie ocular; sin embargo, fue necesaria la realización de biopsia para la confirmación del diagnóstico. (10)

La citología de impresión, tiene una limitación importante en el diagnóstico de carcinomas escamocelulares, melanomas y carcinoma de glándulas sebáceas porque la profundidad de la muestra no alcanza a estudiar el estroma conjuntival y la presencia de células neoplásicas en esta estructura confirma el diagnóstico; sin embargo, la detección de células neoplásicas en la superficie de las lesiones es de gran ayuda para tomar decisiones sobre la conducta quirúrgica del paciente.

No existe evidencia clínica acerca de la utilidad de la citología de impresión frente a otras de las NSO, por lo cual este estudio pretende afianzar lo ya conocido y evaluar el papel de la citología de impresión en estas

3. Pregunta de investigación

¿La citología de impresión puede servir para clasificar los tumores de conjuntiva clínicamente sospechosos, en lesiones benignas o malignas?

- Objetivo Principal

Estimar la sensibilidad y especificidad de la citología de impresión, cuando es usada como prueba diagnóstica, en lesiones conjuntivales clínicamente sospechosas de neoplasia usando como patrón de oro la patología.

- Objetivos secundarios:

1. Estimar la capacidad que tiene la citología de impresión, de identificar verdaderos casos de neoplasia comparando con la patología.
2. Estimar la capacidad que tiene la citología de impresión, de identificar individuos sin neoplasia comparando con la patología.
3. Estimar los parámetros de desempeño de la prueba usando métodos de Inferencia estadística Bayesiana.
4. Estimar la capacidad que tiene el diagnóstico clínico en combinación con la citología de impresión, para la identificación de las NSO.

4. Metodología

Diseño:

Se realizó un estudio de prueba diagnóstica para determinar la validez de la citología de impresión en las NSO.

Población:

- *Población blanco:* Pacientes con lesiones escamosas y pigmentarias de la superficie ocular que clínicamente sean sospechosas de malignidad. Se incluirán, pterigios atípicos, pingüéculas atípicas, lesiones sospechosas de neoplasias intraepiteliales conjuntivales, pannus sospechoso, carcinomas escamocelulares, melanosis adquirida primaria, melanosis racial asimétrica, nevus atípicos y melanomas.

- *Población de estudio:* Pacientes con lesiones escamosas y pigmentarias de la superficie ocular que clínicamente sean sospechosas de malignidad, diagnosticados por un especialista en Oncología Ocular, de la Fundación Oftalmológica Nacional.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con lesiones neoplásicas de la superficie ocular clínicamente sospechosas de malignidad uni o bilaterales.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que estén de acuerdo con participar en el estudio y den su consentimiento informado escrito.
- Pacientes con sospecha clínica de recurrencia de lesión neoplásica y que requieran cirugía.

Criterios de exclusión:

- Paciente con diagnóstico confirmado de NSO por estudio histopatológico
- Uso de medicamentos inmunomoduladores tópicos oculares.

Tamaño de muestra:

Se trabajó con 60 pacientes que asistieron a consulta en la Fundación Oftalmológica Nacional, a quienes se les diagnosticó clínicamente neoplasia de la superficie ocular, en el periodo de tiempo entre el 01 de Noviembre del 2012 y el 30 de Septiembre del 2013.

Dado que los individuos llegan a solicitar servicio de oftalmología por su propio interés y sin motivaciones externas a las de su estado de salud, se asume que la muestra fue tomada al azar, lo cual nos permite hacer estimaciones de las respectivas probabilidades de interés.

Tabla 2. Variable del estudio, definición y clasificación estadística

Variable	Definición	Tipo	Unidad de medida	Codificación
Edad	Edad cumplida en años	Cuantitativa numérica	Años	
Género	Masculino Femenino	Cualitativa Nominal Dicotómica		1: Femenino 2: Masculino
Lateralidad	ojo derecho u izquierdo	Cualitativa nominal Dicotómica		1: OD 2: OI
Diagnóstico clínico	Diagnóstico previo a los estudios	Cualitativa nominal		1: Pterigio, pingüécula y nevus atípicos 2: NIC 3: Carcinoma escamoceleular 4: MAP 5: Otros
Diagnóstico citológico	Diagnóstico obtenido de citología de impresión	Cualitativa nominal		1: metaplasia escamosa 2: Displasia epitelial 3: Neoplasia de la superficie ocular 4: Otros 5: Melanosis con atipia
Diagnóstico patológico	Diagnóstico obtenido de histología de lesión resecada quirúrgicamente	Cualitativa nominal		1: Pingüécula, pterigio, nevus 2: NIC 3: MAP 4: Otros

5. Hipótesis

Hipótesis nula:

La citología de impresión, no sirve como prueba para clasificar los tumores de la superficie ocular clínicamente sospechosos, en benignos o malignos.

Hipótesis alternativa:

La citología de impresión, si sirve como prueba para clasificar los tumores de la superficie ocular clínicamente sospechosos, en benignos o malignos.

6. Materiales y métodos

Los datos de los participantes se recolectaron de la Fundación Oftalmológica Nacional y de la consulta privada de un supraespecialista en oncología ocular quien valoró a todos los pacientes realizando el diagnóstico clínico y el cumplimiento de criterios para la inclusión en el estudio.

Todos los pacientes fueron valorados por un supraespecialista en oncología ocular, quien definió el diagnóstico clínico y la inclusión en el estudio. Las lesiones incluidas en el estudio, eran pequeñas (entre 1 – 5mm) sin diagnóstico clínico evidente de neoplasia maligna. Todos los pacientes fueron sometidos a citología de impresión y a resección quirúrgica de la lesión.

Se programaron los paciente en la Fundación Oftalmológica Nacional previo a la fecha de cirugía, se realizó la lectura del consentimiento informado, explicación, firma y toma de citología de impresión.

El procedimiento se llevó a cabo en un consultorio de consulta externa. Bajo anestesia tópica, con proximetacaína 0.5% (Alcaíne), con medidas de asepsia y antisepsia; se colocó una membrana de acetato de celulosa con pinza relojero sobre la superficie de la lesión, marcando la orientación, entre 10 y 20 segundos y posteriormente se colocó la membrana en un recipiente con alcohol al 96% sin dejar secar la muestra. Se selló el recipiente y se almacenó a temperatura ambiente en la oficina de investigación, hasta su envío máximo 4 días después de la toma de muestra. En el laboratorio, se realizó tinción con papanicolau y lectura por un

médico oftalmólogo, entrenado en citología ocular, quien estuvo cegado ante el paciente y los resultados de patología.

Para el estudio de patología: bajo anestesia tópica, se realizó la resección quirúrgica de la lesión conjuntival, con margen de seguridad de 2mm y se colocó la muestra en papel filtro, se marcó y definió la orientación de la pieza, se fijó con formol para envío al laboratorio. El estudio fue realizado por una oftalmóloga supraespecialista en patología ocular, con tinción de hematoxilina- eosina. Quien estuvo cegada ante el paciente y los resultados de citología de impresión.

Se hizo un registro físico inicial, donde se diligenciaron los datos del paciente, edad, ojo incluido en el estudio, cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, diagnóstico clínico, y posteriormente diagnóstico de la citología y patología. Así mismo se llevó un registro en hoja de cálculo donde se identificó el paciente con un número consecutivo y, se consignaron las variables a analizar. Una vez recibidos los reportes de citología y patología, por parte de los laboratorios a cargo, fueron revisados por el investigador principal o coinvestigadores, se registraron los resultados y posteriormente se entregaron al paciente.

a. Plan de análisis de datos

Para estimar la sensibilidad y la especificidad de la citología como método diagnóstico, se hicieron tablas de contingencia 2X2 y se calcularon las respectivas probabilidades asumiendo como patrón de oro, el resultado de la patología y sus respectivos intervalos de confianza.

Se planteó la posibilidad de desarrollar una prueba tamiz, ya que el abordaje para estas lesiones puede ser quirúrgico o médico. Se combinaron los resultados de la citología, con los del examen clínico, realizado por el especialista y se calcularon las estimaciones de los parámetros de desempeño y, sus intervalos de confianza, al igual que el índice de concordancia con test de Mc Nemar para evaluar significancia estadística. El nuevo test propuesto concluyó que: un individuo estaba positivo para neoplasia si tenía al menos una de las dos pruebas tamiz (citología yo diagnóstico clínico) positiva y era negativo para neoplasia sí, y sólo sí el resultado para ambas pruebas era negativo. Un valor de 0.05 fue utilizado como máximo error tipo I permitido.

Para calcular los valores predictivos (positivo y negativo), es necesario tener una estimación de la prevalencia de la infección o enfermedad, dado que en Colombia no se tienen datos reportados para la NSO, se tomó una estimación de la prevalencia de casos de neoplasia encontrados en la Fundación Oftalmológica Nacional durante los años 2010, 2011 y 2012. Con las tres prevalencias reportadas se calculó la media y se usó ese valor como prevalencia para Colombia.

El análisis estadístico de frecuencias y tablas cruzadas se realizaron con el programa estadístico SPSS versión 21.0.

Obtención de distribuciones a priori informativas:

Dado que el método Bayesiano considera el conocimiento de un especialista en tema dentro del proceso de estimación de los parámetros de interés, se recurrió tanto al médico que realiza las citologías como al especialista en evaluación clínica para tener información acerca del comportamiento de la prueba bajo evaluación. En ambos casos, los profesionales argumentaron no tener información completa sobre los valores que puede tomar la prueba, de modo que fue necesario recurrir a información publicada en artículos científicos para contar con información a priori. Se tomaron los resultados publicados por Nolan(22) y Kheirkhah(40) y se construyeron intervalos dentro de los cuales se esperaba encontrar la sensibilidad y la especificidad de la citología y del diagnóstico combinado como aparece en la Tabla 3.

De acuerdo con la literatura, la distribución Beta con parámetros a y b es una muy buena opción para ajustar la información a priori en casos como el presente donde se tiene una verosimilitud binomial. Los parámetros de la distribución Beta (a, b) pueden ser obtenidos como funciones matemáticas de la media $E(\theta)$ y la varianza $V(\theta)$ teniendo en cuenta que, en este caso θ puede ser la sensibilidad o la especificidad del test que está siendo evaluado, de la siguiente forma:

$$Media = E(\theta) = \frac{a}{a + b} \quad Varianza = V(\theta) = \frac{ab}{(a + b)^2(a + b + 1)}$$

Para cada intervalo se aproximó la media y la varianza de la sensibilidad (especificidad) utilizando el procedimiento desarrollado por Tovar 2012 (41), para obtener los valores de la media y la varianza así como los parámetros de las distribuciones Beta a priori. Ver Tabla 3.

Tabla 3. *Información a priori obtenida de artículos publicados para los parámetros de interés*

Prueba		Intervalo a priori	Valor esperado a priori	Varianza apriori	Parámetros de la distribución Beta (a, b)
Citología	Sensibilidad	0.50 - 0.83	0.665	0.0014	108.2; 54.5
	Especificidad	0.90 - 1.0	0.950	0.0028	16.2; 0.85
Citología+Dx clínico	Sensibilidad	0.85 - 1.0	0.925	0.00028	227.2; 18.4
	Especificidad	0.30 - 0.41	0.355	0.0032	25.2; 45.9

Las distribuciones a priori obtenidas, se combinaron con las verosimilitudes observadas y se obtuvieron las formas aposteriori que permitieron estimar las cantidades de interés.

7. Aspectos éticos

El estudio se hizo con participación voluntaria de los pacientes que cumplieron con los criterios de admisión. Se respetó en todo momento la identidad y la privacidad de su información, la cual sólo fue conocida por los investigadores. A todos los pacientes incluidos se les explicó la existencia del estudio y se les realizó ambas pruebas con su consentimiento. (Ver Anexo 1) Todos los pacientes fueron sometidos a los mismos estudios diagnósticos.

Al ser un estudio de métodos diagnósticos, se considera de riesgo mínimo según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993. La intervención quirúrgica está indicada en todos los pacientes y aunque conlleva sus propios riesgos, estos no son debido al estudio sino a la conducta médica necesaria para estos casos.

Se explicó a los pacientes la intención del estudio así como los riesgos y beneficios de ser sometidos a las pruebas diagnósticas, se les dio soporte acerca de la información que arrojaron las pruebas. Los estudios realizados no tuvieron ningún costo para los pacientes.

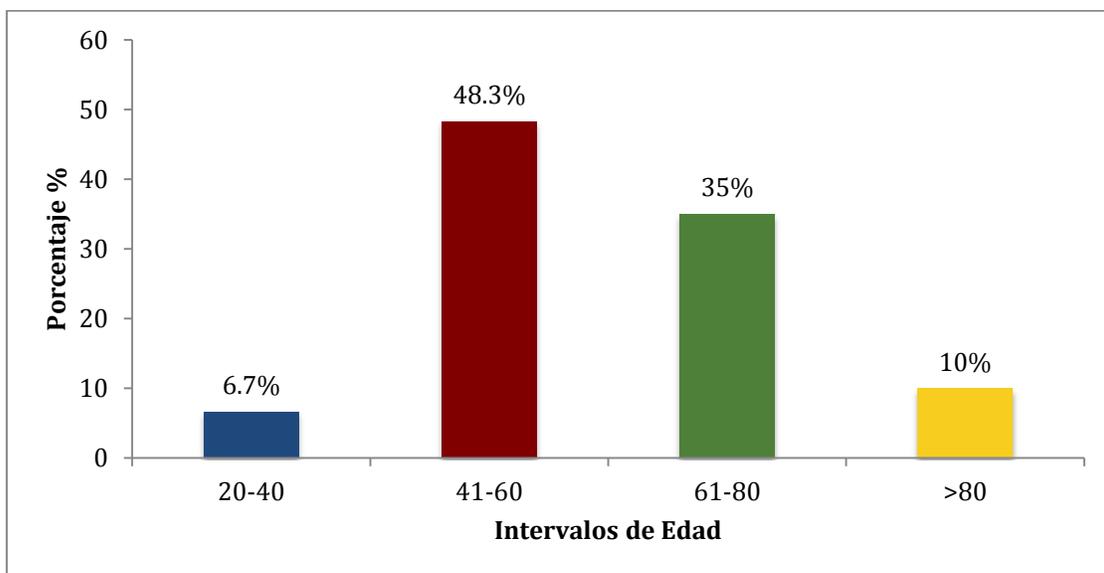
El fin de este estudio es únicamente académico, no tiene ningún interés o vínculo comercial.

8. Resultados

Caracterización

Se incluyeron 60 pacientes con diagnóstico clínico, citológico y patológico de neoplasia de superficie ocular con los datos completos hasta 30 de septiembre de 2013, el 48.3% de ellos de género masculino. La presencia de tumores fue más frecuente en el grupo con edades entre los 41 y 60 años (48.3%), seguido de los pacientes con edad entre los 61 y 80 años (35%), similar a lo reportado en estudios previos.(4)Ver Figura 2.

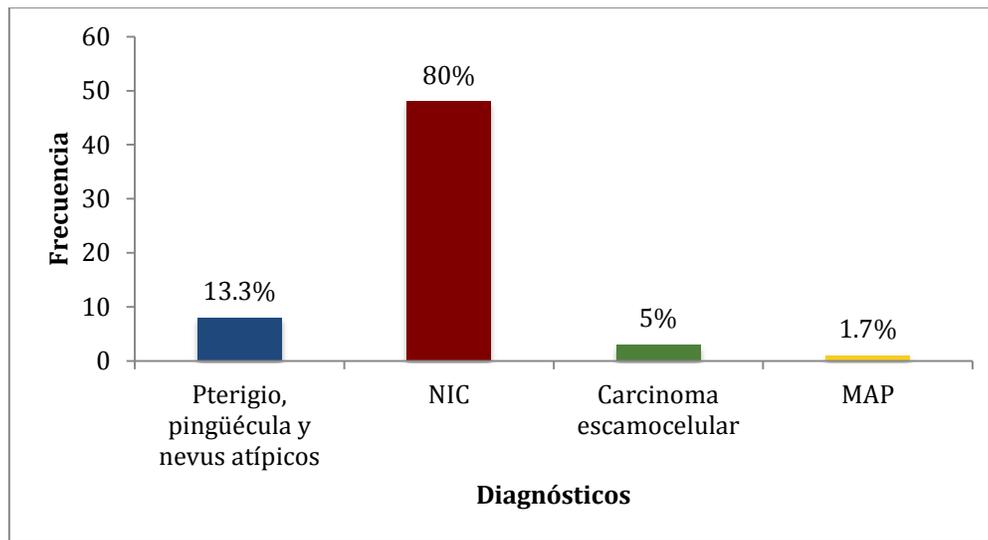
Figura 2. *Frecuencia de presencia de NSO por grupos de edad*



a. Distribución de frecuencias de neoplasias de superficie ocular de acuerdo al tipo de diagnóstico:

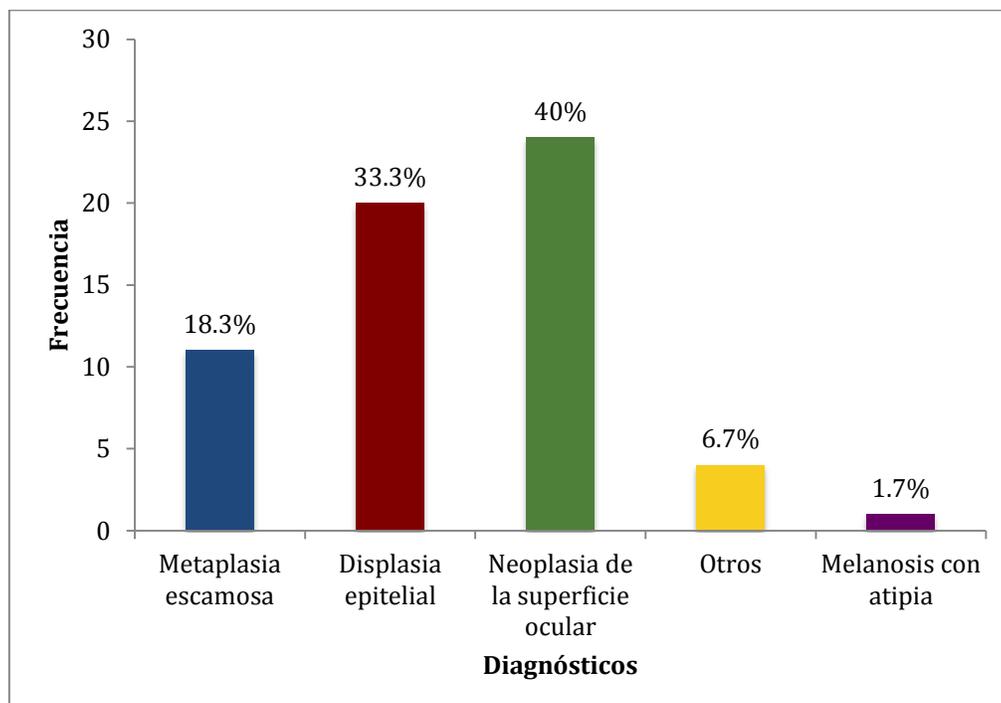
Diagnóstico clínico: La patología más frecuente fue el NIC con 80%, seguido por los pterigios, pingüéculas y nevus atípicos que juntos presentaron un porcentaje de 13.3%, y patologías como MAP y carcinoma escamo celular fueron poco frecuentes. No se encontró melanoma dentro de los diagnósticos.

Figura 3. *Frecuencia de diagnósticos clínicos.*



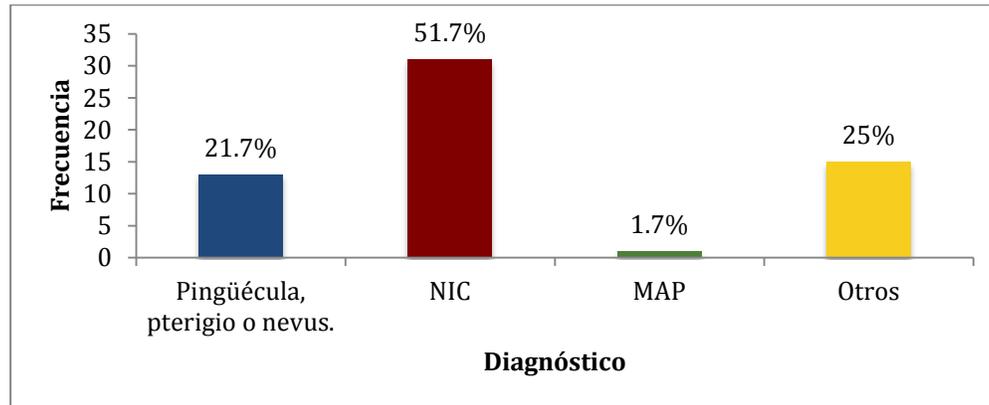
Diagnóstico citológico: La patología más frecuente fue la neoplasia de superficie ocular con 40%, seguido de la displasia epitelial con 33.3%, metaplasia escamosa 18.3%, melanosis con atipia y otros hallazgos fueron poco frecuentes.

Figura 4. *Frecuencia de diagnósticos en citología de impresión.*



Diagnóstico patológico: La patología más frecuente fue el NIC con 51.7%, seguido por los pterigios, pingüéculas y nevus que juntos presentaron un porcentaje 21.7%, y otros que constituyeron el 25 %, la melanosis primaria adquirida fue muy poco frecuente (1.7%).

Figura 5. *Frecuencia de diagnóstico en patología.*



b. Análisis de concordancia

Se estudió la concordancia entre el diagnóstico clínico y la citología de impresión. Para ello a partir de una tabla de 2x2, se obtuvo un resultado de concordancia de $44/60 = 76.92\%$ (IC 61.3 – 85.4%). Ver Tabla 4.

Tabla 4. *Concordancia entre el diagnóstico clínico y citología de impresión*

		Clínica	
		+	-
Citología	+	40	4
	-	12	4
TOTAL		52	8

Para establecer la sensibilidad y especificidad de la citología de impresión, se dicotomizaron los resultados de la citología de impresión entre positivos y negativos para malignidad,

comparadas con la patología. Los resultados de la patología también fueron dicotomizados con los mismos criterios.

- c. *Sensibilidad y especificidad de la citología de impresión frente a la patología como estándar de oro:*

Tabla 5. *Tabla de contingencia para citología de impresión versus patología*

		Patología		
		Positivo	Negativo	Total
Citología	Positivo	28	16	44
	Negativo	5	11	16
Total		33	27	60

La sensibilidad de la citología de impresión usando la patología como patrón de oro, fue de 84.8% con un intervalo del 95% de confianza de 68.1% – 94.9% y la especificidad de 40.7% (IC95% de 20.4 – 61.1).

- d. *Sensibilidad y especificidad de la evaluación clínica usando la patología como patrón de oro:*

En cuanto a la sensibilidad y especificidad del diagnóstico clínico frente a la patología, se observaron los resultados que aparecen en la Tabla 6

Tabla 6. *Tabla de contingencia para diagnóstico clínico versus patología*

		Patología		
		Positivo	Negativo	Total
Dx Clínico	Positivo	33	19	52
	Negativo	0	8	8
Total		33	27	60

De acuerdo con los resultados de la Tabla 6, la sensibilidad del diagnóstico clínico es del 100% (IC 89.4 - 100) y la especificidad del mismo es de 29.6% (IC 10.6 – 48.7).

Tabla 7. *Tabla de contingencia para diagnóstico combinado (diagnóstico clínico + diagnóstico citológico) versus patología.*

		Patología		
		Positivo	Negativo	Total
Dx combinado	Positivo	33	23	56
	Negativo	0	4	4
Total		33	27	60

Al sumar los resultados del diagnóstico obtenido a través de la evaluación clínica y los resultados de la citología, tomando como diagnóstico final negativo tener ambas pruebas negativas, se observó que la sensibilidad del diagnóstico combinado es del 100%,(IC 89.4 – 100%) y su especificidad es del 14.8%,(IC 4.2-33.7%).

Se calcularon los valores predictivos positivos y negativos, del diagnóstico clínico, diagnóstico citológico y la combinación de estos dos usando la patología como prueba patrón de oro, considerando la prevalencia promedio, de tumores malignos de conjuntiva, encontrada en la Fundación Oftalmológica Nacional (0.273%).

Tabla 8. *Tabla de valores predictivos en base a prevalencia.*

Diagnóstico	Valor predictivo Positivo	Valor predictivo Negativo
Clínico	3.8%	100%
Citológico	3.7%	98.9%
Combinado	3.2%	100%

e. Resultados obtenidos usando métodos bayesianos

Dada la limitación en el tamaño de la muestra que no permite tener estimaciones precisas de los parámetros de interés, se decidió aumentar la información contenida en los datos usando

métodos propios de la inferencia bayesiana. Se construyeron distribuciones a priori para cada uno de los parámetros de interés utilizando distribuciones Beta con parámetros (a,b), los cuales fueron obtenidos utilizando el método de Tovar 2012. (38) Se realizaron estimaciones asumiendo que todos los posibles valores de la sensibilidad y la especificidad tienen la misma probabilidad de ocurrir en la naturaleza (Bayes no informativo) y otro considerando las distribuciones a priori construidas a partir de la información publicada (15,37) Los resultados aparecen en la Tabla 9.

Tabla 9. *Estimaciones puntuales, intervalos de confianza y regiones de credibilidad de los parámetros de desempeño para la citología y la prueba formada por la suma de resultados entre citología y la evaluación clínica*

Sensibilidad estimada			
Citología	Método clásico	Bayes informativo	Bayes no informativo
VALOR	84.8%	68%	65%
IC*/RC**	68.1-94.9%	63.0 -76.0%	59-73%
Combinada	Método clásico	Bayes informativo	Bayes no informativo
VALOR	100%	91.3%	71%
IC*/RC**	89.4-100%	90.0-96.0%	74-99%
Especificidad Estimada			
Citología	Método clásico	Bayes informativo	Bayes no informativo
Valor	40.7%	59%	49.0%
IC*/RC**	20.4-61.1%	47.0-75%	28.0-68.0%
Combinada	Método clásico	Bayes informativo	Bayes no informativo
Valor	14.80%	38.5%	39%
IC*/RC**	4.2-33.7%	25.0 -47.0%	24-47%

IC*: Intervalo de confianza método clásico. RC** región de credibilidad

Con base en los resultados presentados en la Tabla 9, la sensibilidad de la citología es aparentemente sobreestimada por la muestra de datos, ya que los estimadores de Bayes arrojan valores significativamente menores, con regiones de credibilidad más estrechas. Se puede

concluir que el valor esperado de la sensibilidad de la citología, como test para clasificar individuos con neoplasia, en la población debe estar cerca del 65%, con una probabilidad de 0.95 de tomar valores entre 63% y 76%, valores bastante menores a los observados con el método tradicional que sólo utiliza la información contenida en los datos del estudio y que permite concluir que con una confianza (no una probabilidad) la sensibilidad estimada deberá estar entre 68% y 95%.

Respecto a la especificidad, el método clásico de estimación arroja que lo esperado es 41% de especificidad de la prueba y, el intervalo de confianza toma un valor bastante amplio de valores que coinciden con las estimaciones bayesianas, asumiendo que todos los posibles valores de la especificidad tienen la misma probabilidad de ocurrir en la naturaleza (a priori no informativa).

Cuando se estima la especificidad de la citología, asumiendo información a priori relevante obtenida de la literatura, se observa que la estimación es mayor y, que el rango de valores donde se espera encontrar el valor del parámetro de desempeño es más angosto (Tabla 9). La especificidad del diagnóstico combinado es bastante baja desde el punto clásico, aun cuando la estimación bayesiana logra aumentar su valor, sin llegar a ser realmente importante en términos clínicos, dejando en la poca capacidad que tiene la evaluación clínica para identificar verdaderos individuos no enfermos.

9. Discusión

La neoplasia de superficie ocular, es una enfermedad de presentación frecuente, encontrándose dentro de las primeras 25 patologías más diagnosticadas en la Fundación Oftalmológica Nacional, con una frecuencia de 0.273% entre el 2010 y 2012.(7)

La neoplasia más frecuente, encontrada en el estudio, fue la neoplasia escamosa intraepitelial en el diagnóstico clínico, correspondiente al 80% y, la menos frecuente la melanosis primaria adquirida con 1.7%. Con respecto al diagnóstico citológico, se encontró la neoplasia de superficie ocular con un 40% y la menos frecuente fue la melanosis primaria adquirida, con un 1.7%. En patología, el diagnóstico más frecuente fue la neoplasia intraepitelial celular, con un 51.7% y, la menos frecuente la melanosis primaria adquirida con 1.7%. Estos resultados concuerdan con lo reportado en otros estudios(42), además se explican por la localización geográfica de Colombia, que se encuentra en zona Ecuatorial y la relación con la exposición a mayor radiación UV.

La determinación bayesiana de la capacidad de la citología de impresión, para clasificar los tumores de superficie ocular entre malignos y benignos, mostró una sensibilidad como prueba de diagnóstica del 65%, con una probabilidad de 0.95 de tomar valores entre 63% y 76%. Los datos obtenidos no son concluyentes para confirmar si la citología de impresión es una herramienta útil para el diagnóstico de neoplasias de la superficie ocular. La especificidad de esta prueba es baja, tanto para el método clásico como para el método bayesiano, resultado esperado para el tipo de lesiones estudiadas, ya que los tumores incluidos fueron pequeños y sospechosos, sin claridad clínica evidente. En este tipo de tumores leves, así como también lo explica Kheirkhah(40), es más probable que tenga un número mayor de falsos negativos porque se toma una muestra muestra insuficiente, o si no es insuficiente se puede fallar en el sitio de toma y no encontrarse las células con características malignas. En estos casos que clínicamente son muy sospechosos debería recurrirse a biopsia de la lesión, que también puede tener la misma limitación por tratarse de tumores muy pequeños.

La sensibilidad obtenida por el método clásico en este estudio fue alta 84.8% y corresponde a la que reportan entre 56.7% y 97% (2,4,22,40). Sin embargo al comparar con el análisis

bayesiano no informativo, que reportó una sensibilidad de 65%, que es una aproximación estadística a lo que sucedería en la práctica clínica, la sensibilidad de la prueba es baja. Kheirkhah reporta que con la repetición consecutiva de la citología por 2 ocasiones, la sensibilidad mejora a 87.7% en lesiones correspondientes a NIC, explicando que mejoraría la interpretación por obtener una muestra celular de capas más profundas de la lesión. En nuestro estudio solamente se realizó la toma por una ocasión y los resultados son similares a los reportados.

En cuanto a la especificidad solamente Kheirkhah (40) reporta del 100%, en el grupo control, demostrando que la citología es una prueba específica, sin embargo el número de sujetos en el estudio es baja y los controles corresponden a 5 frente a 30 casos de neoplasia escamosa intraepitelial conjuntival. La especificidad que se obtuvo en este estudio, mediante el método bayesiano es del 49.0%, cercana la correlación negativa que reporta Tananuvat de 52.9%.⁽⁴⁾

Se encontró un valor predictivo positivo de la citología de impresión de 37%, este valor es bajo por la baja prevalencia de la enfermedad. Sin embargo el valor predictivo negativo es de 100%, lo que indica que esta prueba, si tiene un resultado negativo, el paciente probablemente no presente una neoplasia de superficie ocular.

Con respecto a la validez del diagnóstico clínico, se obtuvo una sensibilidad del 100% (IC 89.4-100%) y, una especificidad de 29.6% (IC: 10.6-48.7 %), evidenciando que una adecuada evaluación clínica, por un oftalmólogo entrenado en oncología ocular es altamente sensible, pero con especificidad baja. Podría corresponder a una sobreestimación de lesiones neoplásicas, o que las lesiones evaluadas en este estudio son tan pequeñas que no tienen un resultado positivo en los estudios citológicos y patológicos.

Para el diagnóstico clínico, se obtuvieron, un valor predictivo positivo de 3.8% y un valor predictivo negativo del 100%. Sugiriendo que el diagnóstico clínico es buen predictor para descartar patología neoplásica de conjuntiva. Se obtiene un valor predictivo positivo tan bajo, por la baja frecuencia de la enfermedad.

Hablando de la asociación de diagnóstico clínico y citológico, se encontró una sensibilidad bayesiana de 91.3%, con una probabilidad de 0.95 de tomar valores entre 90% y 96% y, una especificidad de 38.5%, con una probabilidad de 0.95 de estar entre valores de 25% y 47%. Lo que demuestra, que en la práctica la combinación del diagnóstico clínico con el resultado de la citología de impresión, positivos para neoplasia, tienen una alta sensibilidad, sin embargo, la especificidad sigue siendo baja. Ningún otro estudio compara esta asociación de diagnósticos con patología.

Este estudio tiene como fortalezas el número de pacientes incluidos, que es mayor que en los reportados en la literatura(4,22,40). Es el primero en calcular la validez del diagnóstico clínico, y la asociación de diagnósticos clínico y citología de impresión combinados frente a la patología. Se realizó un análisis Bayesiano, que permite una mejor estimación de la validez de las pruebas.

Dentro de las debilidades y limitaciones de este estudio, se considera que sigue siendo un número pequeño de pacientes para un estudio de prueba diagnóstica. Además, se incluyeron muy pocas lesiones pigmentadas, motivo por el cual no se pueden hacer conclusiones o recomendaciones de la citología en este tipo de lesiones, esto puede ser explicado por la baja frecuencia clínica de las lesiones pigmentadas dada la composición racial de la población estudiada. La citología es una prueba fácil de aplicar en cualquier consultorio de oftalmología general, sin embargo se requiere personal entrenado para la interpretación de los resultados.

La patología más frecuente fue la neoplasia escamosa de superficie ocular, por este motivo los resultados son significativos, sólo para este tipo de lesiones de la superficie ocular. La base de datos obtenida, puede servir como pilar para futuros análisis de correlación clínica-citología-patología, teniendo en cuenta subgrupos como la presentación clínica de la lesión, su tamaño y localización en la superficie ocular, para determinar si en algún subgrupo la citología puede tener mayor utilidad que en otros.

Finalmente la citología de impresión podría ser una herramienta útil a pesar de sus limitaciones, en especial cuando su resultado es negativo, en el caso en que sea discordante con

el diagnóstico clínico, debería someterse a más estudios el paciente, como biopsia o resección de la lesión para confirmar o descartar el diagnóstico final.

10. Conclusión

La citología de impresión es una prueba sensible, sin embargo su especificidad es baja. Al realizar el análisis bayesiano y combinar los resultados de diagnóstico clínico y citológico se obtiene una mejor especificidad, sin embargo, para el diagnóstico de NSO en el caso particular de personal entrenado en oncología ocular la citología no parece ser una herramienta de ayuda, y podría incurrir en mayores gastos y tiempo de espera para un procedimiento quirúrgico vs manejo médico de las lesiones. Para oftalmólogos no especializados en oncología ocular, no podría darse una recomendación, se sugiere hacer un estudio adicional con oftalmólogos generales, usando la prueba en lesiones sospechosas de neoplasia de la superficie ocular.

Finalmente la citología de impresión podría ser una herramienta útil a pesar de sus limitaciones, en especial cuando su resultado es negativo, en el caso en que sea discordante con el diagnóstico clínico, debería someterse a más estudios el paciente, como biopsia o resección de la lesión para confirmar o descartar el diagnóstico final.

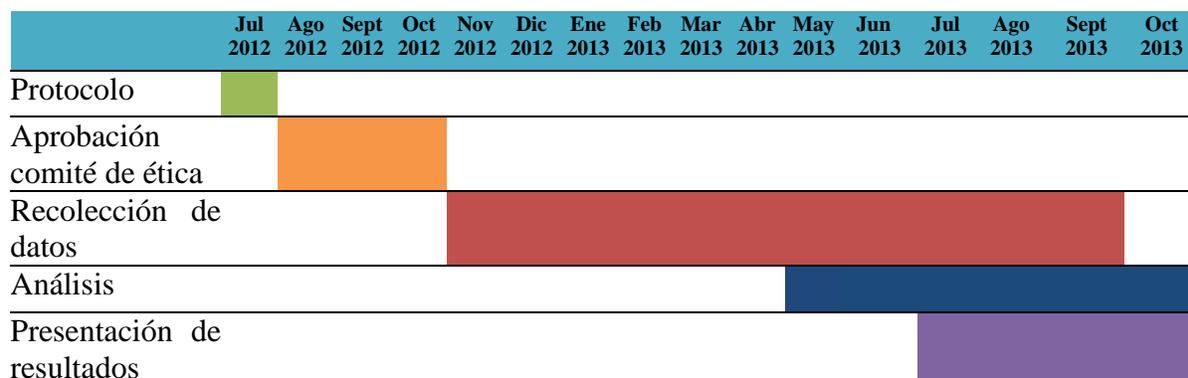
11. Bibliografía

1. Egbert PR, Lauber S, Maurice DM. A simple conjunctival biopsy. *Am J Ophthalmol.* 1977 Dec;84(6):798–801.
2. Thiel MA, Bossart W, Bernauer W. Improved impression cytology techniques for the immunopathological diagnosis of superficial viral infections. *Br J Ophthalmol.* 1997 Nov;81(11):984–8.
3. Nolan GR, Hirst LW, Bancroft BJ. The cytomorphology of ocular surface squamous neoplasia by using impression cytology. *Cancer.* 2001 Feb 25;93(1):60–7.
4. Tananuvat N, Lertprasertsuk N, Mahanupap P, Noppanakeepong P. Role of impression cytology in diagnosis of ocular surface neoplasia. *Cornea.* 2008 Apr;27(3):269–74.
5. Saornil MA, Becerra E, Méndez MC, Blanco G. [Conjunctival tumors]. *Arch Soc Española Oftalmol.* 2009 Jan;84(1):7–22.
6. Nanji AA, Sayyad FE, Karp CL. Topical chemotherapy for ocular surface squamous neoplasia. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013 Jul;24(4):336–42.
7. Cañon Betancourt LA, Carvajal Pinilla CR. Perfil epidemiológico 2010-2012. *Fund Oftalmológica Nac.* 2013;
8. Liesegang TJ. Pigmented conjunctival and scleral lesions. *Mayo Clin Proc Mayo Clin.* 1994 Feb;69(2):151–61.
9. Kurli M, Finger PT. Melanocytic conjunctival tumors. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005 Mar;18(1):15–24, vii.
10. Sawada Y, Fischer JL, Verm AM, Harrison AR, Yuan C, Huang AJW. Detection by impression cytologic analysis of conjunctival intraepithelial invasion from eyelid sebaceous cell carcinoma. *Ophthalmology.* 2003 Oct;110(10):2045–50.
11. Chen C, Louis D, Dodd T, Muecke J. Mitomycin C as an adjunct in the treatment of localised ocular surface squamous neoplasia. *Br J Ophthalmol.* 2004 Jan;88(1):17–8.
12. Stone DU, Butt AL, Chodosh J. Ocular surface squamous neoplasia: a standard of care survey. *Cornea.* 2005 Apr;24(3):297–300.
13. Mimura T, Obata H, Usui T, Mori M, Yamagami S, Funatsu H, et al. Pinguecula and diabetes mellitus. *Cornea.* 2012 Mar;31(3):264–8.
14. Mimura T, Usui T, Obata H, Yamagami S, Mori M, Funatsu H, et al. Severity and determinants of pinguecula in a hospital-based population. *Eye Contact Lens.* 2011 Jan;37(1):31–5.
15. Landers J, Henderson T, Craig J. Prevalence of pterygium in indigenous Australians within central Australia: the Central Australian Ocular Health Study. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2011 Oct;39(7):604–6.
16. Buckman G, Jakobiec FA, Folberg R, McNally LM. Melanocytic nevi of the palpebral conjunctiva. An extremely rare location usually signifying melanoma. *Ophthalmology.* 1988 Aug;95(8):1053–7.

17. Napora C, Cohen EJ, Genvert GI, Presson AC, Arentsen JJ, Eagle RC, et al. Factors associated with conjunctival intraepithelial neoplasia: a case control study. *Ophthalmic Surg.* 1990 Jan;21(1):27–30.
18. Basti S, Macsai MS. Ocular surface squamous neoplasia: a review. *Cornea.* 2003 Oct;22(7):687–704.
19. Font RL, Croxatto JO, American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology (U.S.). *Tumors of the eye and ocular adnexa.* Washington, D.C.: American Registry of Pathology in collaboration with the Armed Forces Institute of Pathology; 2006.
20. Rosa R, Buggage R, Harocopos G. *Ophthalmic pathology and intraocular tumors.* BSCS. American Academy of Ophthalmology; 2011. p. 25–31.
21. LARMANDE A, TIMSIT E. [Importance of cytodiagnosis in ophthalmology: preliminary report of 8 cases of tumors of the sclero-corneal limbus]. *Bull Sociétés Ophtalmol Fr.* 1954 Jun;5:415–9.
22. Nolan GR, Hirst LW, Wright RG, Bancroft BJ. Application of impression cytology to the diagnosis of conjunctival neoplasms. *Diagn Cytopathol.* 1994;11(3):246–9.
23. Simon MW, Miller D, Pflugfelder SC, Murchison JF, Huang AJ, Atherton SS. Comparison of immunocytology to tissue culture for diagnosis of presumed herpesvirus dendritic epithelial keratitis. *Ophthalmology.* 1992 Sep;99(9):1408–13.
24. McKelvie P. Ocular surface impression cytology. *Adv Anat Pathol.* 2003 Nov;10(6):328–37.
25. Pérez-Fernández M, Gervas J. El efecto cascada: implicaciones clínicas, epidemiológicas y éticas. *TITLEREVISTA.* 2002 Jan 26;118(02):65–7.
26. Abraria V, Zamora J. Criterios de calidad de los estudios sobre pruebas diagnósticas. *FMC.* 2008;15(7):460–83.
27. Kassirer JP. Our stubborn quest for diagnostic certainty. A cause of excessive testing. *N Engl J Med.* 1989 Jun 1;320(22):1489–91.
28. Fescina RH, Belitzky R. Evaluación de los procedimientos diagnósticos: aspectos metodológicos. 1988;69–90.
29. Silva L. Métodos estadísticos para la investigación epidemiológica. Seminario Internacional de estadística. Instituto Vasco Estadística. 1987;
30. Begg CB, Greenes RA. Assessment of diagnostic tests when disease verification is subject to selection bias. *Biometrics.* 1983 Mar;39(1):207–15.
31. Ruiz R. Eficacia de una prueba diagnóstica: parámetros utilizados en el estudio de un test. *JANO.* 2009;(1736):30–2.
32. Pf G, Rj M, Ai M, P G. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. Principles and applications. *Ann Intern Med.* 1981 Apr;94(4 Pt 2):557–92.
33. Pruebas Diagnósticas [Internet]. Epidat; Available from: (<http://dxsp.sergas.es/ApliEdatos/Epidat/Ayuda/6-Ayuda%20pruebas%20diagn%C3%B3sticas.pdf>)
34. Silva L, Benavides A. Apuntes sobre subjetividad y estadística en la investigación en salud. *Rev Cuba Salud Pública.* 2003;29(2):170–3.

35. Mesa L, Rivera M, Romero J. Descripción general de la Inferencia Bayesiana y sus aplicaciones en los procesos de gestión. *Simulación Al Serv Acad.* 2011;
36. Análisis Bayesiano [Internet]. Epidat; Available from: <http://dxsp.sergas.es/ApliEdatos/Epidat/Ayuda/9-Ayuda%20An%20El%20Análisis%20bayesiano.pdf>
37. Molinero L. El método bayesiano en la investigación médica [Internet]. 2012 [cited 2013 Oct 27]. Available from: <http://www.seh-lelha.org/bayes1.htm>
38. Estadística Bayesiana [Internet]. [cited 2013 Oct 27]. Available from: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:CXXcpxYZGTsJ:www.seqc.es/dl.asp%3F175.145.205.255.15.30.27.21.118.133.24.113.255.173.47.1.166.145.65.159.249.7.59.163.237.42.218.86.73.106.100.248.12.234.154.48.107.179.86.74.192.123.197.233.138.170.34.105+&cd=13&hl=en&ct=clnk&gl=co&lr=lang_en%7Clang_es
39. Distribuciones de probabilidad [Internet]. Epidat; Available from: (<http://www.sergas.es/gal/documentacionTecnica/docs/SaudePublica/Apli/Epidat4/Ayuda/Distribuciones%20de%20probabilidad.pdf>)
40. Kheirkhah A, Mahbod M, Farzbod F, Zavareh MK, Behrouz MJ, Hashemi H. Repeated applications of impression cytology to increase sensitivity for diagnosis of conjunctival intraepithelial neoplasia. *Br J Ophthalmol.* 2012 Feb;96(2):229–33.
41. Tovar J. Eliciting Beta Prior distributions for binomial sampling. *Rev Bras Biom.* 2012;30(1):159–72.
42. Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol.* 1995 Jun;39(6):429–50.

12. Cronograma



13. Presupuesto

Concepto	cantidad	Valor unitario en pesos Colombianos	Valor total en pesos Colombianos
Citología de impresión	76	100000	7600000
Patología	76	20000	1520000
Gastos administrativos (impresiones, copias, CD)			380000
Divulgación de Resultados			2000000
Total			11500000

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Validez de la citología de impresión versus patología en pacientes con lesiones de la superficie ocular.

En la Fundación Oftalmológica Nacional se está llevando a cabo un estudio que desea comparar los resultados de 2 pruebas diagnósticas para tumores de conjuntiva. Los dos métodos son la citología de impresión y el estudio de la patología de la lesión. Los investigadores a cargo del estudio son: Pedro Salazar, Cristina Gabela, Patricia Hernández, María Teresa Daza y Lorena Cañón.

La intención del estudio es evaluar la utilidad diagnóstica de la citología de impresión en lesiones de la superficie ocular sospechosas de malignidad comparado con la histopatología.

Debido a la lesión que tiene en la conjuntiva, usted cumple con los criterios de admisión planteados por el estudio, motivo por el cual está invitado(a) a participar.

Su participación durante el proceso del estudio es completamente voluntaria, puede retirarse en el momento que desee con previo aviso a los investigadores y esto no alterará la relación médico-paciente.

Se mantendrá siempre el derecho a la confidencialidad, sus datos personales registrados en la historia clínica no serán revelados, sólo usted y los investigadores podrán tener acceso a ellos. No se publicará ningún dato sin su consentimiento.

Cuando ocurra la publicación de resultados en revistas médicas, congresos o reuniones científicas se mantendrá el anonimato de los participantes.

La intención de este estudio es únicamente académica, sin fines de lucro o comerciales, se espera obtener información que aporte al conocimiento científico acerca de su enfermedad y la utilidad de las pruebas diagnósticas a las que usted será sometido(a).

Ningún participante en el estudio recibirá beneficio económico o de alguna otra clase. Los estudios diagnósticos no tendrán costo para ningún paciente, estos serán cubiertos por la investigación.

Las pruebas diagnósticas que se realizarán tienen mínimo riesgo de complicaciones, efectos secundarios o adversos.

La citología de impresión, es una prueba ambulatoria que se realiza bajo anestesia tópica. Durante esta puede sentir ardor ocular, cansancio, resequeidad ocular y sensación de cuerpo extraño. Luego de la prueba puede encontrarse ojo rojo y sensación de resequeidad que mejorarán el mismo día o a las 24 horas.

El estudio de patología será realizado a partir de la muestra obtenida en la cirugía que haya decidido su médico tratante para el manejo de su enfermedad, procedimiento que será cubierto por su EPS. Durante el procedimiento quirúrgico, se tomará la pieza y esta será enviada para estudio, el cual no tendrá costo para usted, de presentarse complicaciones relacionadas con la cirugía, el costo de estas será asumido por su EPS.

Usted conocerá los resultados de las dos pruebas diagnósticas a las que será sometido. Estos resultados se explicarán claramente, se le darán las recomendaciones necesarias en cuanto a tratamientos adicionales y el seguimiento que requiera, los costos de los exámenes complementarios o tratamientos serán asumidos por su EPS.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Oftalmológica Nacional. Si desea comunicar alguna inquietud al comité puede contactar a la Dra. Paola Páez, cei@fon.org.co.

Cualquier inquietud, duda o pregunta que tenga ahora o en el futuro puede comunicarla al grupo de investigación.

Contactos: Cristina Gabela, cris_gabela@hotmail.com, 3204779268

Patricia Hernández, diana_pato@hotmail.com, 3124234910.

AUTORIZACIÓN

Afirmo que he leído, comprendo la intención de este estudio y he podido esclarecer mis dudas por lo que acepto participar voluntariamente en este estudio y autorizo el uso de esta información para los propósitos de la investigación.

Participante

Nombre: _____

Firma: _____

CC: _____

Fecha: _____

Testigo

Nombre: _____

Firma: _____

CC: _____

Fecha: _____

Firma de quien imparte consentimiento

Fecha