

Libro Blanco

2023

de la

Anatomía Patológica en España

Libro Blanco

2023

de la

Anatomía Patológica en España

Libro Blanco 2023
de la
Anatomía Patológica en España

Recomendaciones de los
Grupos de Trabajo para el
Diagnóstico Anatomopatológico
Encuesta de la SEAP

Coordina:
Esther Roselló Sastre

Coeditores:
Francesc Tresserra Casas
Jordi Temprana Salvador

1ª edición (1997)
ISBN: 84-699-3297-7
D.L.: MA-40/2009

Suplemento (1999)
D.L.: NA-2.749/2009

2ª edición (2009)
ISBN: 13:978-84-692-1562-3
D.L.: 2.059/2009

Suplemento (2011)
D.L.: 1.883/2011

3ª edición (2013)
D.L.: M-14.463/2013

4ª edición (2015)
D.L.: VI-319/2015

5ª edición (2017)
URL: www.seap.es/libros-blancos
ISBN: 978-84-697-3704-0

6ª edición (2019)
URL: www.seap.es/libros-blancos
ISBN: 978-84-091-2638-5
D.L.: VI-520/2019

7ª edición (2021)
URL: www.seap.es/libros-blancos
ISBN: 978-84-09-30732-6

8ª edición (2023)
URL: www.seap.es/libros-blancos
ISBN: 978-84-09-50575-3

© Sociedad Española de Anatomía Patológica
Jordi Temprana Salvador

Junta Directiva de la Sociedad Española de Anatomía Patológica

Presidente: Jose Luis Rodríguez Peralto	Vocal de Comité Científico: Blanca González Farré
Presidente electo: Santiago Ramón y Cajal Agüeras	Vocal de Programa del Control de Calidad: Antonio Martínez Pozo
Presidente anterior: Xavier Matias Guiu	Vocal de Comunicación y Proyección Social: Jordi Temprana Salvador
Tesorera: Mar Iglesias Coma	Vocal de Ejercicio Libre: Agustín Acevedo
Secretaria: Belen Pérez Mies	Vocal de Libro Blanco: Esther Roselló Sastre
Representante MIR: Irene Carretero Barrio y Joan Lop Gros	Vocal de Grupos de Trabajo: Santiago Nieto Llanos
Vocal de Docencia: Aurelio Ariza Fernández	Vocal Representante de Patólogos en Formación: Irene Carretero Barrio y Joan Lop Gros
Vocal de Formación Continuada: M ^a Carolina Martínez Ciarpaglini	Vocal de Técnicos en Anatomía Patológica: Ana Isabel Fernández Díaz
Sub-Vocales de Formación Continuada: David Hardisson Hernández y M ^a Carmen Gómez Mateo	Vocal de Edición de Revista Española de Patología: Miguel Angel Idoate Gastearena

Presidentes de las asociaciones territoriales de la S.E.A.P.

ANDALUCÍA M ^a Jesús Pareja Megía	CATALUÑA Fina Climent Esteller
ARAGÓN Mar García García	EXTREMADURA M ^a Antonia Crespo Santos
ASTURIAS Ivan Fernandez Vega	GALICIA M ^a del Carmen Penín Corderi
BALEARES Alexandra Gene Heym	MADRID Yosmar Carolina Pérez González
CANARIAS Idaira Jael Expósito Afonso	MURCIA Ana Laura Martín Rodríguez
CANTABRIA Julia García Reyero	NAVARRA Y LA RIOJA Irene Amat Villegas
CASTILLA-LA MANCHA Syonghyun Nam Cha	PAÍS VASCO Miren Igone Imaz Murga
CASTILLA Y LEÓN Rocío Martín López	VALENCIA Pascual Mesguer García

Coordinadores de los grupos de trabajo participantes en esta edición

Grupo de trabajo de Autopsias/Autopsia fetal y perinatal
Rita María Regojo
(rimaregojo@yahoo.com)

Grupo de trabajo de Gestión Aplicada y Calidad
Antonio Martínez Lorente
(amlorente@vinaloposalud.com)

Grupo de trabajo de Linfomas
Santiago Montes Moreno
(santiago.montes@scsalud.es)

Grupo de trabajo de Neuropatología
Aurelio Hernández Lain
(aurelio.hlain@salud.madrid.org)

Grupo de trabajo de Patología de la Mama
Vicente Peg Cámara
(vicente.peg@vallhebron.cat)

Grupo de trabajo de Patología Hepato-biliar
Beatriz Madrigal Rubiales
(bmadrigalru@saludcastillayleon.es)

Grupo de trabajo de Patología Intervencionista
Karen Villar Zarra
(karenvillarz@gmail.com)

Grupo de trabajo de Patología Ocular
Elena García Lagarto
(lagarto87@hotmail.com)

Grupo de trabajo de Tutores MIR
M^a del Carmen Gómez Mateo
(mcgomezmateo@hotmail.com)

Índice

PRESENTACIÓN.....	13
<i>José Luis Rodríguez Peralto</i>	
INTRODUCCIÓN.....	15
<i>Esther Roselló Sastre</i>	
1. GRUPO DE TRABAJO DE TUTORES MIR DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA SEAP.....	17
<i>Rosa María Ríos-Pelegrina, Rosa Barbella-Aponte, María del Carmen Gómez-Mateo</i>	
Ser residente de Anatomía Patológica en la tercera década del siglo XXI.....	19
2. GRUPO DE TRABAJO DE PATOLOGÍA INTERVENCIONISTA DE LA SEAP.....	59
<i>Karen Villar Zarra, María del Mar Olmo Fernández, Héctor Enrique Torres Rivas, Luis Manuel Fernández Fernández, Jesús M. Nieves Alonso, Santiago Nieto Llanos</i>	
Patología Intervencionista. Fundamentos básicos y recomendaciones iniciales.....	61
3. GRUPO DE TRABAJO DE AUTOPSIAS DE LA SEAP.....	73
<i>Rita María Regojo Zapata, Eva Manuela Pena Burgos</i>	
Patrones de lesión placentaria. Consenso de Ámsterdam.....	75
4. GRUPO DE TRABAJO DE PATOLOGÍA OCULAR.....	93
<i>Francesc Tresserra Casas, Isabel Casado Fariñas, María Jesús Fernández-Aceñero, Carme Dinarès i Fernández, Ciro García Álvarez, Elena García Lagarto</i>	
Bases morfológicas para el diagnóstico de la patología corneal.....	95
Patología de los anejos oculares: La conjuntiva.....	131
Patología de los anejos oculares: El párpado.....	159
5. GRUPO DE TRABAJO DE PATOLOGÍA HEPATO-BILIAR DE LA SEAP.....	185
<i>Beatriz Madrigal Rubiales, Yolanda Rodríguez Gil, Cristina Murillo Lázaro, Ana Teijo Quintans, Francisco Colina Ruizdelgado, Teresa Serrano, Anna Petit, Núria Ruiz</i>	
Hepatopatía por fármacos y tóxicos. Patrones lesionales.	
Patrón colestásico.....	187
Patrón necroinflamatorio o patrón de «hepatitis».....	201
Patrón esteatósico.....	213
Patrón de alteraciones vasculares: Síndrome de obstrucción sinusoidal.....	221
6. GRUPO DE TRABAJO DE LINFOMAS DE LA SEAP.....	227
<i>Santiago Montes Moreno, Manuela Mollejo Villanueva, Máximo Fraga, Juan Fernando García, José Luis Villar, Antonio Martínez, Socorro María Rodríguez Pinilla, Empar Mayordomo Aranda, Ana Batlle, Mariano Provencio Pulla, Ramón García Sanz</i>	
Recomendaciones para el estudio histopatológico, inmunohistoquímico, citogenético y molecular e informe diagnóstico de los procesos neoplásicos linfoides. Consenso SEAP-SEHH-GOTEL.....	229
Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Introducción.....	231
Obtención de las muestras para diagnóstico hematopatológico.....	235
Estudio histopatológico de tejidos hematolinfoides.....	241
Estudio inmunohistoquímico. Aplicación del inmunofenotipado de neoplasias linfoides.....	245
Estudio citogenético-FISH.....	251
Estudio molecular.....	259

Informe diagnóstico.....	267
Linfomas B no Hodgkin:	
Linfomas B indolentes:	
Leucemia linfocítica crónica B/Linfoma B linfocítico de célula pequeña.....	269
Linfoma folicular.....	277
Linfomas de la zona marginal:	
Linfoma esplénico de la zona marginal.....	285
Linfoma de la zona marginal tipo MALT.....	291
Linfoma de la zona marginal tipo ganglionar.....	295
Linfoma linfoplasmacítico.....	299
Otros procesos linfoproliferativos:	
Leucemia de células peludas/Tricoleucemia.....	303
Linfoma B esplénico de células pequeñas, difuso de la pulpa roja.....	307
Leucemia de células peludas, variante.....	311
Linfomas B agresivos:	
Linfoma de Burkitt.....	313
Linfoma B difuso de célula grande.....	317
Linfoma B de alto grado/(morfología) doble hit/NOS.....	325
Linfoma B de células del manto.....	329
Plasmocitoma/Gammapatía monoclonal de significado incierto/Mieloma múltiple.....	333
Linfoma de Hodgkin y linfoma de la zona gris.....	337
Linfomas T y T/NK:	
Leucemias/Linfomas linfoblásticos (T y B).....	343
Linfomas T ganglionares:	
Linfoma de células T periférico (NOS).....	347
Linfomas ganglionares de células T con fenotipo <i>follicular helper NOS</i>	351
Linfoma de células grandes T anaplásico, ALK+ y ALK-.....	355
Leucemia de linfocitos grandes granulares, leucemia prolinfocítica, linfoma hepatoesplénico, leucemias NK, linfomas enteropáticos y síndromes linfoproliferativos T pediátricos asociados a VEB.....	359
Linfomas primarios cutáneos.....	367
Neoplasias de células histiocíticas y de células dendríticas.....	377
7. GRUPO DE TRABAJO DE NEUROPATOLOGÍA.....	381
<i>Elena Martínez Sáez, Cristina Carrato, Cristina Jou, Eloy Rivas, Laura Zaldumbide, Aurelio Hernández Laín</i>	
Cambios más relevantes incorporados en la nueva clasificación de tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) OMS 2021 (5ª Edición).....	383
8. GRUPO DE TRABAJO DE PATOLOGÍA MAMARIA.....	407
<i>Willy Pinto Morales, Marta Abengózar Muela</i>	
Recomendaciones del manejo macroscópico de las piezas de mama y ganglios linfáticos post-terapia neoadyuvante.....	409
Estudio microscópico de las piezas quirúrgicas post-neoadyuvancia en cáncer de mama.....	429
9. GRUPO DE TRABAJO DE GESTIÓN Y CALIDAD DE LA SEAP.....	441
<i>Francesc Tresserra Casas, María Loreto Aleo Giner, Patricia Martínez Galisteo, Antonio Martínez Lorente</i>	
Requerimientos en patología del esquema de control de calidad europeo para el tratamiento de pacientes con cáncer en unidades de mama. Iniciativa de la Comisión Europea para el cáncer de mama (ECIBC).....	443
Perspectiva de la producción científica de Anatomía Patológica respecto a las métricas alternativas y la Ciencia Abierta.....	451

10. Encuesta de la SEAP	471
<i>Esther Roselló Sastre, Francesc Tresserra Casas</i>	
La Encuesta	473
Apartado I. Formato de la encuesta.....	475
Apartado II. Hospitales participantes	483
Apartado III. Recursos humanos.....	487
Apartado IV. Actividad asistencial.....	509
Apartado V. Métodos y tecnología en anatomía patológica	517
Apartado VI. Datos de gestión.....	523
Apartado VII. Docencia, formación continuada e investigación.....	533
Apartado VIII. Aspectos sociolaborales	545

Presentación

José Luis Rodríguez Peralto
Presidente de la SEAP

Todos estábamos esperando la aparición de uno de los acontecimientos más relevantes de nuestra sociedad científica, la publicación del Libro Blanco de la SEAP 2023. Este compendio de artículos, puestas al día y recomendaciones, es una de las guías más esperadas por patólogos y personal sanitario, nacional e internacional. No somos conscientes de la cantidad de profesionales españoles, latinoamericanos y europeos, que se basan en las recomendaciones e instrucciones que recoge nuestro libro blanco y que facilitan enormemente nuestra labor. Este trabajo es fruto del enorme esfuerzo empleado por diferentes Grupos de nuestra Sociedad, al que no podemos más que agradecerles el tiempo dedicado a nosotros. Me gustaría destacar y agradecer a la Dra. Esther Roselló su tiempo empleado de forma gratuita en la coordinación de este libro. Sin su dedicación sería imposible la gestación de tan importante documento.

En esta edición bianual, se recoge el papel y la opinión de los tutores sobre la formación de los residentes MIR de Anatomía Patológica, a raíz de los enormes cambios que están aconteciendo en su formación y la repercusión que tendrán en el futuro de nuestra especialidad. Tengamos en cuenta que los residentes de hoy serán los patólogos de mañana que dirigirán e influirán sobre el devenir de la Patología. Así mismo, grupos nuevos como el de Patología Intervencionista y clásicos como el de autopsias, Patología ocular, Hepato-Biliar, Linfoma, Neuropatología, Mama o de Gestión y Calidad nos aportarán las novedades, requerimientos o recomendaciones en el manejo y diagnóstico de diferentes tipos de patologías.

Esta edición tiene además el valor de presentarnos los resultados de la Encuesta de la SEAP 2022. Un trabajo ímprobo que resulta del análisis de las respuestas emitidas por todos nosotros a la encuesta que nos enviaron hace unos meses los coordinadores de este libro. Estos resultados son de enorme valor, ya que nos dan una idea de lo que estamos haciendo, cómo lo realizamos y por qué lo hacemos. Es extraordinariamente importante que empleemos una pequeña parte de nuestro tiempo en contestar la encuesta por tediosa y compleja que nos pueda parecer. Tengamos en cuenta que su diseño es fruto de un trabajo meditado y muy minucioso y que los resultados son trascendentales para que podamos entender la evolución de nuestros servicios, la tecnología que estamos utilizando y la forma de llevar a cabo nuestra labor docente, asistencial e investigadora en todas sus facetas.

Para concluir, no puedo más que dar las gracias a todos los que habéis contribuido rellenando la encuesta, escribiendo o recopilando recomendaciones en diferentes facetas de la patología, y diseñando, coordinando y seleccionando los temas que se han incluido en este libro. Es para mi un enorme honor y satisfacción que se me haya permitido realizar esta modesta presentación a un libro con una proyección que habitualmente trasciende las expectativas inicialmente generadas.

Introducción

Esther Roselló Sastre
Coordinadora

Muy rápido han pasado los 2 años desde la última edición del Libro Blanco, en plena pandemia de Covid-19, con un Congreso on-line como no lo habíamos vivido antes, y una situación asistencial compleja. La pandemia sigue condicionando la edición actual, como veremos reflejado en los resultados de la Encuesta-2022, y nos ha mostrado una nueva forma de trabajo y de adaptación al medio.

Los temas tratados en esta edición tratan de hacer una puesta al día en temas asistenciales, con la actualización de patologías poco frecuentes pero presentes en todos los centros, como son la patología inflamatoria hepática o la patología tumoral e inflamatoria ocular, junto a patologías más usuales y complejas, como la patología neoplásica mamaria post-adyuvancia o la patología neoplásica linfoide, y patologías más específicas de algunos centros, pero que han sufrido cambios de paradigma en su clasificación, que es importante conocer como patólogo general, como son los tumores de Sistema Nervioso Central. Hemos incluido también temas asistenciales que afectan de forma transversal a todos los centros, independientemente de su tamaño o especialización, como son la patología intervencionista o la patología placentaria de la autopsia fetal/perinatal.

Para todos aquellos centros con investigación y docencia, presentamos dos excelentes capítulos sobre el papel que juegan los tutores de residentes y los nuevos enfoques para la producción científica.

Pero no podemos olvidar que el Libro Blanco nos sirve también como instrumento para mejorar la calidad y gestión de nuestros centros. Por eso hemos incluido temas como los criterios de calidad que ha de cumplir una Unidad de Mama, como modelo a seguir, y presentamos los resultados de una nueva Encuesta asistencial, la versión del 2022, cuyos resultados nos sirven de base para saber en qué punto estamos y poder planificar hacia dónde dirigarnos.

Nada de esto hubiera sido posible sin el magnífico trabajo que han hecho los compañeros de los distintos Grupos de Trabajo de la SEAP y de todos los participantes en la Encuesta SEAP. Agradecemos a todos vuestra colaboración.

Y especialmente, mis agradecimientos a Francesc Tresserra, como co-editor y co-sufridor de este Libro, y Jordi Temprana, por su inestimable colaboración en la edición del proyecto, así como a José Luis Rodríguez Peralto, como presidente de la SEAP, por la ayuda que nos presta. Sin olvidar a Isabel Guerra, mi predecesora, que ha seguido aportando sus consejos y experiencia.

RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE
TRABAJO DE TUTORES MIR DE
ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA SEAP

Ser residente de Anatomía Patológica en la tercera década del siglo XXI

Rosa María Ríos-Pelegrina¹, Rosa Barbella-Aponte², María del Carmen Gómez-Mateo³

1. *Hospital Universitario San Cecilio, Unidad Provincial de Anatomía Patológica de Granada.*

2. *Hospital General de Albacete.*

3. *Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.*

El aprendizaje de una materia nunca ha sido una tarea fácil. Es por ello por lo que a lo largo de la historia se han escrito numerosos tratados y teorías sobre los distintos métodos de enseñanza que pueden aplicarse a una materia, pero también ha existido el mismo interés en analizar cómo un individuo o estudiante realiza ese proceso mental que se denomina «aprender». Enseñar Anatomía Patológica a un médico interno residente es una acción implícita de nuestra actividad diaria para todos aquellos patólogos que tenemos residentes en nuestros servicios, pero quizás casi nunca nos detenemos a pensar la trascendencia que estos actos cotidianos («revisar una biopsia con el residente», «supervisar el tallado» o «bajar a la autopsia») pueden conllevar. Porque de «enseñar bien» Anatomía Patológica va a depender que consigamos que los residentes «aprendan bien» y esto requiere que desde los tutores, el resto de miembros del propio servicio y de otros servicios, la comisión de docencia del centro y hasta los propios residentes se involucren en este proceso de aprendizaje y sean conscientes que todos somos parte activa de su formación, porque esa es la única manera de afrontar con éxito el desafío que supone la formación en Anatomía Patológica en la tercera década del siglo XXI.

INTRODUCCIÓN

La formación de especialistas en Ciencias de la Salud en España es reconocida por su alta calidad, siendo uno de los sistemas más prestigiosos y con mayor equidad y grado de capacitación del mundo.

La formación postgraduada MIR se considera como uno de los avances más importantes en el terreno de la educación médica en España y en la actualidad es requerida para el ejercicio de la profesión. La especialización en medicina no es más que el resultado lógico que se produce con el avance científico y técnico, así como el del conocimiento médico que hace que sea imposible abarcar todos los aspectos de la medicina. Esta especialización requiere de una formación específica y mayoritariamente práctica que se continúe con la formación universitaria recibida en las facultades de medicina.

Evolución histórica de la formación de especialista

Hasta los años 50 se podía ejercer la medicina y la cirugía como práctica profesional por todo aquel médico que hubiese obtenido la licenciatura. La Ley de 20 de julio de 1955, sobre «Enseñanza, título y ejercicio de las especialidades médicas» [1], estableció por primera vez una vía de especialización. Ésta dependía de la universidad y a través de institutos y escuelas profesionales de especialización médica adscritas a las cátedras, los alumnos recibían una formación principalmente teórica de aproximadamente dos años [2].

A finales de los años 60 y basándose en el modelo norteamericano, en algunos hospitales se inició la formación de médicos residentes. Esto consistía en un rotatorio preestablecido en un programa por los servicios (1- 2 años) que al finalizar otorgaba la categoría de médicos residentes adscritos de forma fija a un servicio hospitalario en el que podían conseguir su especialidad en 2 - 3 años. Este sistema tuvo un fuerte desarrollo coincidiendo con la apertura de los grandes centros hospitalarios de la Seguridad Social, extendiéndose por España en pocos años [2].

El 15 de diciembre de 1977 se publicó la primera convocatoria nacional de plazas de médicos internos y residentes de primer año con un examen objetivo y centralizado como procedimiento de selección, creándose oficialmente el sistema MIR [2].

Con el Real Decreto (RD) 2015/1978, del 15 de julio del 1978 [3], fue la primera vez que se reguló la obtención de títulos de especialidades médicas y se constituyó el Consejo Nacional de Especialidades Médicas. El nuevo sistema de gestión de la sanidad por Comunidades Autónomas (CCAA) así como los acuerdos para la integración en la Comunidad Económica Europea obligaron a introducir nuevos cambios en esta legislación por lo que fue publicado el nuevo RD, el 127/1984, del 11 de enero que derogó el anterior [2,4].

En 1995 se publica la Orden del 22 de junio por la que se regulan las comisiones de docencia y los sistemas de evaluación de la formación de médicos y de farmacéuticos especialistas⁵. En esta orden se regulan las Comisiones de Docencia, Comités de evaluación y demás órganos docentes, los procedimientos de evaluación continuada, anual y final, de los especialistas en formación, y se establece el libro del especialista en formación como el instrumento primordial para la evaluación. Es en esta orden la primera vez que se regula la figura del tutor y se asignan tareas como la elaboración de los planes individuales de formación, la supervisión directa y la evaluación continuada de los especialistas en formación a su cargo. Muchas de estas disposiciones, aunque con modificaciones regulatorias posteriores, han continuado vigentes hasta la actualidad [2].

Normativa actual

Este modelo de sistema ha sido modernizado y adaptado en los años sucesivos mediante una serie de reformas, que se inician con la Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias (LOPS) [6] y se continuaron con los RD 1146/2006 [7] y el 183/2008 [8] para regular de manera más detallada distintos aspectos de la LOPS.

La Ley de ordenación de las profesiones sanitarias (Ley 44/2003) [6], en el título II, capítulo III, detalla las características de la formación especializada en Ciencias de la Salud, desde su objetivo, la estructura general de las especialidades, el sistema de formación, acceso y programas de formación, consolidando el sistema de residencia en centros acreditados y planteando distintas estructuras de apoyo.

Tabla 1. Artículos referentes a la formación especializada en Ciencias de la Salud dispuestos en el capítulo III del título II de la Ley de ordenación de las profesiones sanitarias (Ley 44/2003) [6].

TÍTULO II De la formación de los profesionales sanitarios
CAPÍTULO III Formación especializada en Ciencias de la Salud
<p><i>Sección 1.ª Objeto y definiciones</i></p> <p>Artículo 15. <i>Carácter y objeto de la formación especializada.</i></p> <p>Artículo 16. <i>Títulos de Especialistas en Ciencias de la Salud.</i></p> <p>Artículo 17. <i>Expedición del título de especialista.</i></p> <p>Artículo 18. <i>Reconocimiento profesional de títulos de especialista obtenidos en Estados extranjeros.</i></p>
<p><i>Sección 2.ª De la estructura y la formación en las especialidades en Ciencias de la Salud</i></p> <p>Artículo 19. <i>Estructura general de las especialidades.</i></p> <p>Artículo 20. <i>Sistema de formación de especialistas.</i></p> <p>Artículo 21. <i>Programas de formación.</i></p> <p>Artículo 22. <i>Acceso a la formación especializada.</i></p> <p>Artículo 23. <i>Formación para una nueva especialización.</i></p> <p>Artículo 24. <i>Áreas de Capacitación Específica.</i></p> <p>Artículo 25. <i>Formación en Áreas de Capacitación Específica.</i></p>
<p><i>Sección 3.ª Estructura de apoyo a la formación</i></p> <p>Artículo 26. <i>Acreditación de centros y unidades docentes.</i></p> <p>Artículo 27. <i>Comisiones de docencia.</i></p> <p>Artículo 28. <i>Comisiones Nacionales de Especialidad.</i></p> <p>Artículo 29. <i>Comités de Áreas de Capacitación Específica.</i></p> <p>Artículo 30. <i>Consejo Nacional de Especialidades en Ciencias de la Salud.</i></p> <p>Artículo 31. <i>Apoyo técnico y secretaría de las comisiones.</i></p> <p>Artículo 32. <i>Registros.</i></p>

En el artículo 15 se define el carácter y objeto de la formación especializada de la siguiente manera: «La formación especializada en Ciencias de la Salud es una formación reglada y de carácter oficial. La formación especializada en Ciencias de la Salud tiene como objeto dotar a los profesionales de los conocimientos, técnicas, habilidades y actitudes propios de la correspondiente especialidad, de forma simultánea a la progresiva asunción por el interesado de la responsabilidad inherente al ejercicio autónomo de la misma».

El RD 1146/2006, del 6 de octubre, regula la relación laboral especial de residencia para la formación de especialistas en Ciencias de la Salud [7]. Es el también denominado «Estatuto del residente» y establece por primera vez un marco general y homogéneo para todos los residentes del territorio español, asegurando un marco retributivo común y que permita a los distintos servicios de salud, dentro de sus competencias, establecer diferencias específicas más adecuadas a sus propias políticas sanitarias. En el capítulo II se hace referencia al contrato y se fija la duración de éste, los derechos y deberes de los residentes con relación a la jornada laboral, el sistema retributivo y los términos de suspensión y extinción del contrato. También se regula el procedimiento para la revisión de las evaluaciones anuales y finales [2].

En el RD 183/2008, del 8 de febrero, por el que se determinan y clasifican las especialidades en Ciencias de la Salud y se desarrollan determinados aspectos del sistema de formación sanitaria especializada [8], tiene dos objetivos principales:

- Avanzar en la implantación del modelo general de formación sanitaria especializada diseñado por la mencionada ley 44/20036.
- Potenciar las estructuras docentes, incidiendo en aquellos aspectos básicos que, tanto desde el punto de vista organizativo como desde el docente-asistencial, inciden en el proceso de aprendizaje de los especialistas en formación, en la medida en que dicho proceso conduce a la obtención de un título de especialista.

Este nuevo RD pretende garantizar el cumplimiento de la LOPS, realizando un importante esfuerzo de sistematización, incorporando conceptos unitarios en todo el sistema que se ponen de manifiesto en:

- Una relación global de todas las especialidades en Ciencias de la Salud, clasificadas según la titulación requerida para su acceso
- Una configuración abierta y flexible de las unidades docentes donde se imparte la formación
- Una regulación de aspectos básicos de los distintos órganos colegiados y unipersonales que intervienen en el proceso formativo
- Una regulación común para todo el sistema de las evaluaciones del residente mediante instrumentos que permitan constatar el cumplimiento de los objetivos cuantitativos y cualitativos y las competencias profesionales que debe adquirir según las previsiones del programa formativo
- La introducción en este proceso de una posibilidad de revisión de las evaluaciones

Elementos de la formación de especialistas en Ciencias de la Salud

- Unidades docentes: Se define como el conjunto de recursos personales y materiales, pertenecientes a los dispositivos asistenciales, docentes, de investigación o de cualquier otro carácter que, con independencia de su titularidad, se consideren necesarios para impartir formación reglada en especialidades en Ciencias de la Salud por el sistema de residencia, de acuerdo con lo establecido en los programas oficiales de las distintas especialidades [8]. Su acreditación corresponde al Ministerio de Sanidad y Consumo según unos requisitos específicos para cada una de las especialidades que se realizará por la entidad titular del centro donde se ubiquen a través de las CCAA. En la práctica la unidad docente suele ser un hospital y forman parte de ella los centros de salud.
- Órganos docentes de carácter colegiado: comisiones de docencia: Les corresponde organizar la formación, supervisar su aplicación práctica y controlar el cumplimiento de los objetivos previstos en los programas formativos de las distintas especialidades en Ciencias de la Salud, facilitar la integración de las actividades formativas y de los residentes con la actividad asistencial y ordinaria del centro, planificando su actividad profesional en el centro conjuntamente con los órganos de dirección de este.
Las comisiones de docencia, así como los órganos de dirección de los distintos centros y los responsables de los dispositivos en los que se imparta la formación estarán obligados a informarse mutuamente sobre las actividades laborales y formativas de los residentes, a fin de decidir conjuntamente su adecuada integración con la actividad asistencial del centro o dispositivo de que se trate.
Su ámbito de actuación se extiende a un centro o unidad docente y estará formada por representantes de los tutores de la formación y de los residentes. Su dependencia funcional, composición y funciones corresponde a las CCAA, dentro de los criterios generales que fije la comisión de recursos humanos del Sistema Nacional de Salud. La presidencia la ostentará el jefe de estudios de formación especializada al que corresponderá la dirección de las actividades de planificación, organización, gestión y supervisión de la docencia especializada.
- Órganos docentes de carácter unipersonal: el tutor: El tutor es el profesional especialista en servicio activo que, estando acreditado como tal, tiene la misión de planificar y colaborar activamente en el aprendizaje de los conocimientos, habilidades y actitudes del residente a fin de garantizar el cumplimiento del programa formativo de la especialidad de que se trate. El

tutor es el primer responsable del proceso de enseñanza-aprendizaje del residente, por lo que mantendrá con este un contacto continuo y estructurado. Con la finalidad de seguir dicho proceso de aprendizaje, mantendrá entrevistas periódicas con otros tutores y profesionales que intervengan en la formación del residente, con los que analizará el proceso continuado de aprendizaje y los correspondientes informes de evaluación formativa que incluirán los de las rotaciones realizadas. Las principales funciones del tutor son las de planificar, gestionar, supervisar y evaluar todo el proceso de formación, proponiendo, cuando proceda, medidas de mejora en la impartición del programa y favoreciendo el autoaprendizaje, la asunción progresiva de responsabilidades y la capacidad investigadora del residente. Los tutores de cada especialidad propondrán la guía o itinerario formativo tipo de esta, que aprobará la comisión de docencia con sujeción a las previsiones del correspondiente programa [8].

FORMACIÓN BASADA EN COMPETENCIAS

Estamos viviendo una época de cambios sociales que requiere una adaptación cada vez más rápida por parte de todos los profesionales sanitarios. La formación tradicional centrada en transmitir conocimientos y entrenar habilidades no es válida para la sociedad de hoy [9]. En este contexto surge la Formación basada en Competencias (FBC) o también denominado en la literatura internacional OutCome Based Education. Se considera uno de los cambios más importantes en la educación sanitaria del siglo XXI [9]. Este enfoque educativo, predominante en las instituciones de educación superior de todo el mundo y que recomiendan los principales organismos rectores y evaluadores de la educación sanitaria, surge para dar respuesta de forma efectiva y eficiente a las necesidades de la sociedad actual, así como a la confianza otorgada por los pacientes [9,10].

El movimiento de las competencias (competency movement) fue impulsado en 1973 por David McClelland, donde explicaba que para predecir un desempeño muy satisfactorio en un puesto de trabajo no sólo deben considerarse aspectos como los conocimientos y habilidades, sino también tener en cuenta otros aspectos como los sentimientos, creencias, valores, actitudes o comportamientos [11]. Las competencias son definidas por G.P. Bunk [12] como «los comportamientos resultantes de un conjunto de actitudes, habilidades, destrezas, conocimientos y valores que las personas manifiestan para resolver situaciones concretas relacionadas con su vida y su profesión».

Según explica el Dr. J. Morán Barrios [10] la competencia se puede definir como «una capacidad efectiva para llevar a cabo exitosamente una actividad laboral plenamente identificada. La competencia laboral no es una probabilidad de éxito en la ejecución de un trabajo; es una capacidad real y demostrada, que se puede evaluar a través de resultados». Como aparece más adelante en este mismo artículo con la cita de Pilar Martínez Clarés: «La simple idea de que un profesional competente es aquel que posee los conocimientos y habilidades que le posibilitan desempeñarse con éxito en una profesión específica ha quedado atrás, siendo sustituida por la comprensión de la competencia profesional como un fenómeno complejo, que expresa las potencialidades de la persona para orientar su actuación en el ejercicio de la profesión, con iniciativa, flexibilidad y autonomía, en escenarios heterogéneos y diversos, a partir de la integración de conocimientos, habilidades, motivos y valores que se expresan en un desempeño profesional eficiente, ético y de compromiso social».

Por tanto, la FBC varía el enfoque tradicional, centrándose en el aprendizaje y en la evaluación del desempeño profesional en lugar de en la enseñanza [9].

El profesional sanitario del siglo XXI debe ser un profesional competente en los aspectos tanto conceptuales como técnicos de su profesión, pero además debe poseer una serie de habilidades (competencias participativas y personales) esenciales para alcanzar un desempeño superior ante los desafíos que plantea la realidad actual [9]. Por ello, el perfil profesional de los sanitarios hoy en día debe ser integral y constar de dos tipos de competencias:

- Competencias específicas o clínicas, propias de la especialidad
- Competencias genéricas o transversales, comunes a todas las especialidades.

El modelo tradicional se orientaba de forma casi exclusiva al logro de algunas de las competencias específicas, dejando de lado las competencias transversales que son las que hacen del profesional no sólo un experto en su campo, sino, además, un profesional de excelencia [9]. Según los expertos (FBC), son un enfoque para la educación y no un modelo pedagógico. Son la base fundamental para orientar el currículum, la docencia, el aprendizaje y la evaluación desde un marco de calidad, ya que brinda principios, indicadores y herramientas para hacerlo, como cualquier otro enfoque educativo [9]. La FBC es una estrategia dirigida a formar profesionales acordes con las necesidades de los sistemas sociosanitarios y precisa dirigir las acciones formativas con una visión holística, humanizadora y global en lo social, junto a un compromiso institucional y un aprendizaje a través de situaciones o tareas [13]. Esto requiere:

- Reflexión, autoevaluación y un compromiso explícito con su propio proceso formativo por parte del residente
- Documentar resultados de aprendizaje
- Flexibilizar el programa (individualizado)
- Retroalimentación frecuente y de alta calidad
- Liderazgo desde las jefaturas de las unidades docentes (servicios asistenciales), ya que fomenta el compromiso y la participación activa de todos los profesionales del equipo en el proceso formativo.

Las competencias transversales

El Real Decreto 589/2022 de 19 de julio [14] dispone que la formación transversal de las especialidades en Ciencias de la Salud tiene como finalidad establecer las competencias comunes, principalmente actitudinales, necesarias para el ejercicio profesional de las personas especialistas en Ciencias de la Salud, que deberán adquirirse durante su periodo de formación sanitaria especializada en centros acreditados. Por tanto, formará parte del programa formativo oficial de las especialidades en Ciencias de la Salud e incluirán, al menos, los siguientes ámbitos de competencias comunes: compromiso con los principios y valores del Sistema Nacional de Salud, la bioética, los principios legales del ejercicio de las especialidades en Ciencias de la Salud, la equidad y determinantes sociales, la práctica basada en la evidencia, la seguridad de pacientes y de profesionales, la comunicación clínica, el trabajo en equipo, la metodología de la investigación, el uso racional de los recursos diagnósticos, terapéuticos y de cuidados y la capacitación digital de las personas especialistas.

Para recibir una evaluación positiva al finalizar el período de formación será requisito indispensable que la persona especialista en formación acredite que ha adquirido como mínimo las competencias transversales descritas, sin perjuicio de las establecidas por su comisión de docencia [15]. La persona que ejerce la tutoría establecerá en el Plan Individual de Formación anual las competencias transversales que cada especialista en formación deba adquirir.

Aunque muchas de estas capacidades dependerán del equipo y entorno en el que se mueva el profesional, muchas de las recogidas en el Real Decreto 589/2022 de 19 de julio [14] coinciden con las propuestas del Foro Económico Europeo (Top 10 Skills of 2025, de «Future of Jobs Report 2020») [16] como competencias transversales claves para el futuro:

- Empatía
- Resiliencia
- Autogestión emocional
- Pensamiento crítico
- Resolución de problemas
- Creatividad e innovación
- Trabajo colaborativo
- Comunicación
- Aprendizaje continuo

- Flexibilidad y adaptabilidad
- Gestión de la diversidad
- Autoconocimiento y curiosidad

EL PROGRAMA DE LA ESPECIALIDAD

En 2023 se han ofertado 131 plazas de Anatomía Patológica en todo el territorio español: 4 más que el año pasado, y un número muy superior al de las 55 plazas ofertadas del año 2004. Este dato pone de manifiesto el incremento exponencial de actividad que ha tenido lugar en nuestra especialidad, reflejo del importante papel que juega hoy en día la Anatomía Patológica tanto en la medicina en general como en la oncología en particular, así como la grave falta de especialistas en nuestro campo [17].

A fin de entender mejor este procedimiento, es necesario aclarar las diferencias entre plazas ofertadas y plazas acreditadas. Como vimos anteriormente, según el RD 183/2008 [8], es el Ministerio de Sanidad, asesorado por la Comisión Nacional (CN) de Anatomía Patológica, quien acredita a las distintas unidades docentes para poder impartir docencia a los MIR de nuestra especialidad. La oferta de plazas de la convocatoria anual la fija la Comisión de Recursos Humanos del Sistema Nacional de Salud, atendiendo a las propuestas realizadas por las CCAA, a las necesidades de especialistas del sistema sanitario y a las disponibilidades presupuestarias. Por tanto, cada Comunidad Autónoma dispone de una cantidad determinada de plazas acreditadas, las cuales puede o no ofertar cada año, por lo que las plazas ofertadas sólo pueden ser un número igual o menor a las acreditadas.

El programa oficial de la especialidad (POE) bajo el cual se rige la formación de nuestros residentes en la actualidad data del 2006 [15]. Es más que evidente que requiere una renovación como bien pone de manifiesto el Profesor Aurelio Ariza en su artículo de revisión titulado «El nuevo rumbo de la docencia de residentes: ¿hacia dónde y por qué?» [17]. El nuevo POE trata de homologar con los países de nuestro entorno aspectos tan fundamentales como son: las competencias a adquirir, las formas de evaluación de dichas competencias o la duración del periodo formativo de nuestros residentes [19].

La CN de Anatomía Patológica (CNAP) es un órgano ligado al Ministerio de Sanidad, al que asesora sobre cuestiones relacionadas con el programa de la especialidad, la acreditación de servicios para la docencia de residentes, las homologaciones de títulos extranjeros o las solicitudes de cambio de especialidad entre otros. Consta de 11 miembros (9 patólogos y 2 residentes). Los patólogos son propuestos por el Comité de Recursos Humanos del Ministerio de Sanidad (4), el Ministerio de Educación y Ciencia (2), el Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos (1) y la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) (2). Los 2 residentes son elegidos por sus compañeros de todo el país. Una vez constituida, los miembros de la CN eligen a uno de ellos como presidente. La CNAP es el órgano que sirve de nexo de unión de nuestra especialidad con el Ministerio de Sanidad [17].

La elaboración de la propuesta para un nuevo POE comenzó en 2014 por iniciativa de la CNAP y ha sido el resultado de numerosos esfuerzos de un grupo de trabajo mixto CN-SEAP, que ha tenido el apoyo científico y financiero de la SEAP. El proyecto ha contado en todo momento con la supervisión y guía de la Subdirección General de Ordenación Profesional del Ministerio de Sanidad, ha seguido la normativa estatal al respecto y ha tenido en cuenta documentos y publicaciones nacionales e internacionales relacionados con el tema, sobre todo de ámbito europeo [17].

En esta propuesta de POE, la AP se define como una «especialidad médica cuyo objetivo es determinar el diagnóstico y el pronóstico de las enfermedades y predecir su respuesta a la terapia mediante estudios morfomoleculares de tejidos, células y sus productos». Además, se especifica «que los especialistas en AP emiten informes diagnósticos integrados que incorporan la información clínica, macroscópica, microscópica y molecular».

El objetivo fundamental del POE es servir de guía para la formación de especialistas en AP, por lo que establece un sistema basado en competencias a adquirir y desarrollar a lo largo del periodo

formativo, imprescindibles para obtener el título de especialista en AP. Según la propuesta del nuevo POE, esto será realizado durante un periodo de 5 años en los que deben incluirse tanto las competencias transversales como las competencias específicas.

Las competencias transversales son en su mayor parte comunes a las distintas especialidades en ciencias de la salud. Son establecidas, al igual que su modalidad de evaluación, por el Consejo Nacional de Especialidades en Ciencias de la Salud, con unas ciertas particularidades en lo que respecta a la Anatomía Patológica. En la Tabla 2 vemos los dominios en los que se agrupan.

Tabla 2. Dominios de las competencias transversales de la propuesta del nuevo POE de anatomía patológica [17].

- Compromiso con los principios y valores de las especialidades en ciencias de la salud
- Principios de Bioética
- Principios legales
- Trabajo en equipo
- Prevención y promoción de la salud
- Manejo de la información en ciencias de la salud
- Investigación
- Docencia y formación
- Gestión clínica y de la calidad

En cuanto a las competencias específicas de la especialidad, el POE se acompaña de anexos en donde se indican los instrumentos a aplicar para la evaluación de las competencias, se especifican los periodos asignados para la adquisición de las mismas y se sugiere el itinerario formativo a seguir. A continuación, se enumeran las competencias específicas agrupadas por dominios en la Tabla 3.

Tabla 3. Competencias específicas agrupadas por dominios de la propuesta del nuevo POE de anatomía patológica [17].

<p>Dominio 1. Competencias generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aplicar las técnicas macroscópicas en patología quirúrgica. • Aplicar sistemas de priorización de las solicitudes de estudio basados en criterios clínicos y macroscópicos. • Conocer los procedimientos básicos del laboratorio de histopatología. • Identificar y saber corregir los problemas derivados del procesamiento de los tejidos. • Aplicar las técnicas de diagnóstico intraoperatorio. • Indicar e interpretar las técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) y moleculares necesarias en patología quirúrgica para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento. • Utilizar los sistemas de patología digital con fines diagnósticos. • Redactar informes finales que integren la totalidad de la información clínico-patológica. • Aplicar la codificación correspondiente. • Aplicar los tiempos de respuesta recomendados. • Utilizar los sistemas de información en patología quirúrgica. • Utilizar los recursos bibliográficos y las fuentes de información y de protocolos actualizados en patología quirúrgica. • Colaborar y participar en comités multidisciplinares.
<p>Dominio 2. Citopatología: aspectos generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interpretar los datos clínicos aportados en la petición del estudio citológico y aplicar los criterios de priorización.

<ul style="list-style-type: none"> • Realizar los diferentes métodos de procesamiento de muestras citológicas, incluida la citología líquida, y corregir los problemas derivados de los mismos. • Indicar e interpretar las técnicas especiales necesarias para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento. • Redactar de forma precisa los informes de citología, integrando la información clínica obtenida. • Aplicar la codificación correspondiente. • Conocer los tiempos de respuesta recomendados. • Colaborar y participar en comités multidisciplinares.
<p>Dominio 3. Citopatología clínica y PAAF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realizar punciones de masas palpables. • Diagnosticar las lesiones inflamatorias y neoplásicas más frecuentes, tanto superficiales como profundas. • Diagnosticar las lesiones inflamatorias y neoplásicas más frecuentes en citología exfoliativa de cuello uterino, tanto en citología convencional como en medio líquido. • Indicar e interpretar las técnicas de IHQ y moleculares de determinación de HPV en citología cervicovaginal. • Diagnosticar las lesiones inflamatorias y neoplásicas más frecuentes en citología exfoliativa no ginecológica. • Indicar e interpretar las técnicas de IHQ y moleculares necesarias para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de las lesiones neoplásicas en muestras citológicas.
<p>Dominio 4. Patología autópsica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interpretar los datos clínicos aportados en la petición del estudio autópsico. • Realizar autopsias completas de adultos. • Realizar autopsias fetales o de recién nacidos y diagnosticar las anomalías congénitas. • Emitir los informes autópsicos provisionales y definitivos dentro del tiempo de respuesta establecido. • Consultar e interpretar los datos de la historia clínica para realizar una interpretación anatomoclínica de los hallazgos autópsicos. • Aplicar la codificación correspondiente. • Colaborar y participar en sesiones clínico-patológicas.
<p>Dominio 5. Patología molecular: aspectos generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interpretar los datos clínicos aportados en la petición del estudio molecular. • Conocer los diferentes métodos moleculares y los requerimientos de muestras. • Priorizar el procesamiento de las muestras para los distintos estudios, especialmente en situaciones con muestra tisular o citológica escasa. • Conocer las variables preanalíticas que influyen en los estudios moleculares. • Aplicar los sistemas de priorización de las solicitudes de estudio molecular basados en criterios clínicos. • Identificar y saber corregir los problemas derivados del procesamiento de las muestras para uso en estudios moleculares. • Conocer las técnicas especiales que permitan un diagnóstico de precisión y contribuyan al tratamiento de los pacientes. • Redactar de forma precisa y concisa los informes de patología molecular, integrando la información histopatológica y clínica correspondientes. • Conocer los controles de calidad internos y externos de cada técnica. • Aplicar los tiempos de respuesta recomendados.
<p>Dominio 6. Patología molecular: PCR y técnicas derivadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conocer los métodos de extracción de ácidos nucleicos. • Seleccionar muestras y áreas de tejido adecuadas para estudios moleculares.

<ul style="list-style-type: none"> • Conocer la organización del laboratorio de patología molecular, las precauciones de seguridad del personal y los protocolos de los procesos para evitar contaminaciones o deterioro de reactivos y equipos. • Solicitar las técnicas de PCR de uso clínico diagnóstico y terapéutico que se detallan en otros dominios. • Interpretar los resultados de distintos tipos de PCR. • Integrar los resultados de PCR con la información clinicopatológica disponible y redactar un informe final. • Comunicar la información en un ámbito multidisciplinar.
<p>Dominio 7. Patología molecular: hibridación in situ (ISH) y técnicas derivadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conocer los métodos de ISH habituales y sus requerimientos de muestras en biopsias y citologías. • Seleccionar muestras y áreas de tejido adecuadas para ISH. • Indicar las técnicas de ISH de uso clínico diagnóstico y terapéutico que se especifican en otros dominios. • Interpretar los resultados de ISH para clasificar la amplificación génica. • Interpretar los resultados de ISH para identificar deleciones o reordenamientos. • Integrar los resultados con la información clinicopatológica obtenida.
<p>Dominio 8. Patología molecular: otras técnicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conocer los fundamentos y diferentes métodos de secuenciación, incluidas las técnicas de secuenciación masiva (TSM/NGS). • Indicar e interpretar resultados de secuenciación de ADN y su integración con la información clinicopatológica. • Conocer los fundamentos y métodos de estudio de biomarcadores circulantes o de «biopsia líquida». • Indicar e interpretar los resultados de los estudios de biomarcadores circulantes o de «biopsia líquida».
<p>Dominio 9. Gestión, seguridad y calidad en AP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conocer la organización funcional del Servicio de AP, incluyendo su cartera de servicios. • Aplicar los procedimientos normalizados de transporte, recepción y registro de muestras. • Aplicar los procedimientos normalizados que garantizan la trazabilidad de la muestra y la seguridad del paciente. • Aplicar las normas y los procedimientos de seguridad laboral en el manejo de muestras biológicas y uso de reactivos de laboratorio. • Participar en las actividades del Programa de Calidad del Servicio de AP. • Conocer los sistemas de calidad, certificación y acreditación aplicables a los Servicios de AP. • Colaborar en la elaboración/revisión de procedimientos normalizados de trabajo.
<p>Dominio 10. Patología pediátrica y perinatal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interpretar los datos clínicos aportados en la petición del estudio. • Manipular y describir las muestras de placenta y aborto. • Manipular, describir y diagnosticar las enfermedades inflamatorias y neoplásicas más frecuentes de la placenta y reconocer las discrepancias entre la edad gestacional y la morfología de la placenta. • Diagnosticar las anomalías en las muestras de aborto. • Indicar e interpretar las técnicas especiales pertinentes. • Diagnosticar las enfermedades inflamatorias, de depósito y neoplásicas más frecuentes en la infancia. • Redactar informes finales que integren la totalidad de la información clinicopatológica.
<p>Dominio 11. Patología mamaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interpretar los datos clínicos aportados en la petición del estudio. • Manipular y describir las biopsias y piezas quirúrgicas mamarias. • Diagnosticar la patología mamaria no neoplásica más frecuente.

<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticar y estadificar la patología mamaria neoplásica más frecuente. • Diagnosticar biopsias intraoperatorias mamarias. • Indicar e interpretar las técnicas inmunohistoquímicas y moleculares necesarias para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de las lesiones neoplásicas de la mama.
<p>Dominio 12. Patología ginecológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interpretar los datos clínicos aportados en la petición del estudio. • Manipular y describir las biopsias y piezas quirúrgicas ginecológicas. • Diagnosticar la patología ginecológica no neoplásica más frecuente. • Diagnosticar y estadificar la patología ginecológica neoplásica más frecuente. • Diagnosticar biopsias intraoperatorias ginecológicas. • Indicar e interpretar las técnicas inmunohistoquímicas y moleculares necesarias para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de las lesiones neoplásicas ginecológicas.
<p>Dominio 13. Patología urológica y del aparato genital masculino:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interpretar los datos clínicos aportados en la petición del estudio. • Manipular y describir las biopsias y piezas quirúrgicas urológicas y del aparato genital masculino. • Diagnosticar las lesiones no neoplásicas más frecuentes en patología urológica y del aparato genital masculino. • Diagnosticar las lesiones neoplásicas más frecuentes en enfermedad urológica y del aparato genital masculino. • Diagnosticar biopsias intraoperatorias urológicas y del aparato genital masculino. • Indicar e interpretar las técnicas inmunohistoquímicas y moleculares necesarias para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de las lesiones neoplásicas urológicas y del aparato genital masculino. • Estadificar la patología neoplásica urológica y del aparato genital masculino.
<p>Dominio 14. Patología del aparato digestivo y páncreas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interpretar los datos clínicos aportados en la petición del estudio. • Manipular y describir las biopsias y piezas quirúrgicas de aparato digestivo y páncreas. • Diagnosticar la patología inflamatoria, preneoplásica y neoplásica más frecuente del esófago. • Diagnosticar la patología inflamatoria, preneoplásica y neoplásica más frecuente del estómago. • Diagnosticar la patología inflamatoria, preneoplásica y neoplásica más frecuente del intestino delgado y grueso. • Diagnosticar la patología inflamatoria, preneoplásica y neoplásica más frecuente del páncreas. • Indicar e interpretar las técnicas inmunohistoquímicas y moleculares necesarias para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de las lesiones neoplásicas más frecuentes del esófago, estómago, intestino y páncreas. • Estadificar la patología neoplásica del esófago, estómago, intestino y páncreas.
<p>Dominio 15. Patología hepática y de vías biliares:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interpretar los datos clínicos aportados en la petición del estudio. • Manipular y describir las biopsias y piezas quirúrgicas hepáticas y de vías biliares. • Diagnosticar la patología no neoplásica más frecuente de hígado y vías biliares. • Diagnosticar y estadificar la patología neoplásica (metastásica/primaria) más frecuente de hígado y vías biliares. • Diagnosticar biopsias intraoperatorias hepáticas (trasplantes). • Indicar e interpretar las técnicas inmunohistoquímicas y moleculares necesarias para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de las lesiones neoplásicas de hígado y vías biliares.
<p>Dominio 16. Patología pulmonar, pleural y mediastínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interpretar los datos clínicos aportados en la petición del estudio.

<ul style="list-style-type: none"> • Manipular y describir las biopsias y piezas quirúrgicas pulmonares, pleurales y mediastínicas para la obtención de bloques representativos. • Diagnosticar la patología pulmonar, pleural y mediastínica no neoplásica más frecuente. • Diagnosticar la patología pulmonar, pleural y mediastínica neoplásica más frecuente. • Diagnosticar biopsias intraoperatorias de pulmón, pleura y mediastino. • Indicar e interpretar las técnicas inmunohistoquímicas y moleculares necesarias para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de las lesiones neoplásicas de pulmón, pleura y mediastino. • Estadificar la patología neoplásica del pulmón, pleura y mediastino.
<p>Dominio 17. Patología cardiovascular:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interpretar los datos clínicos aportados en la petición del estudio. • Manipular y describir las biopsias, piezas quirúrgicas (incluyendo explantes) y autopsias de corazón y grandes vasos. • Diagnosticar la patología cardíaca más frecuente. • Diagnosticar la patología vascular más frecuente. • Diagnosticar la patología malformativa cardiovascular más frecuente. • Indicar e interpretar las técnicas histoquímicas, inmunohistoquímicas y moleculares necesarias para el diagnóstico de la patología cardiovascular.
<p>Dominio 18. Patología endocrina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interpretar los datos clínicos aportados en la petición del estudio. • Manipular y describir las muestras de tiroides, paratiroides, glándula suprarrenal e hipófisis y procesarlas para técnicas moleculares cuando proceda. • Procesar y diagnosticar biopsias intraoperatorias de patología endocrina. • Diagnosticar la patología endocrina no neoplásica y neoplásica más frecuente. • Indicar e interpretar las técnicas inmunohistoquímicas, moleculares y de citometría de flujo necesarias para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de la patología endocrina.
<p>Dominio 19. Patología de cabeza y cuello:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interpretar los datos clínicos aportados en la petición del estudio. • Manipular y describir las biopsias y las piezas quirúrgicas de cavidad oral y orofaringe, glándula salival, cavidad nasal, senos paranasales y laringe. • Procesar y diagnosticar biopsias intraoperatorias de cabeza y cuello. • Diagnosticar la patología no neoplásica y neoplásica más frecuente de cabeza y cuello. • Indicar e interpretar las técnicas inmunohistoquímicas y moleculares necesarias para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de la patología de cabeza y cuello.
<p>Dominio 20. Patología osteoarticular y de partes blandas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interpretar los datos clínicos aportados en la petición del estudio. • Describir y manipular las biopsias y las piezas quirúrgicas de hueso y partes blandas. • Diagnosticar la patología no neoplásica osteoarticular y de partes blandas más frecuente. • Diagnosticar y estadificar la patología neoplásica osteoarticular y de partes blandas más frecuente. • Diagnosticar biopsias intraoperatorias de lesiones osteoarticulares y de partes blandas. • Indicar e interpretar las técnicas inmunohistoquímicas y moleculares necesarias para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de las lesiones neoplásicas de hueso y partes blandas.
<p>Dominio 21. Dermatopatología:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interpretar los datos clínicos aportados en la petición del estudio. • Manipular y describir las biopsias y piezas quirúrgicas de piel. • Diagnosticar la patología cutánea no neoplásica más frecuente integrando la información clínica. • Diagnosticar y estadificar la patología neoplásica cutánea no melanocítica más frecuente. • Diagnosticar las neoplasias melanocíticas más frecuentes.

<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticar biopsias intraoperatorias cutáneas, incluida la cirugía de Mohs, conociendo sus indicaciones y limitaciones. • Interpretar y valorar las técnicas de inmunofluorescencia directa aplicada a la patología cutánea no neoplásica. • Indicar e interpretar las técnicas inmunohistoquímicas y moleculares necesarias para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de las lesiones neoplásicas de piel.
<p>Dominio 22. Hematopatología:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interpretar los datos clínicos aportados en la petición del estudio. • Manipular y describir las biopsias ganglionares y de médula ósea y esplenectomías para la obtención de bloques representativos y procesarlas para técnicas e incorporación del excedente a biobanco. • Diagnosticar la enfermedad hematolinfoide no neoplásica más frecuente. • Diagnosticar la enfermedad neoplásica más frecuente de la médula ósea, ganglios linfáticos y bazo, así como de otros órganos extraganglionares. • Indicar y evaluar las técnicas inmunohistoquímicas y moleculares necesarias para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad hematolinfoide. • Interpretar los resultados de la citometría de flujo aplicada al diagnóstico de la enfermedad hematolinfoide. • Aplicar las bases de la determinación de clonalidad linfoide (PCR de Ig y TCR), así como los protocolos técnicos e interpretativos. • Aplicar las bases de la determinación de mutaciones somáticas en clonalidad linfoide (PCR a tiempo real, NGS), así como los protocolos técnicos e interpretativos. • Integrar los resultados de enfermedad molecular hematolinfoide con los resultados de IHQ, FISH e histopatología en un informe anatomopatológico integrado.
<p>Dominio 23. Nefropatología:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interpretar los datos clínicos aportados en la petición del estudio. • Manipular y describir las biopsias y piezas quirúrgicas renales. • Diagnosticar la enfermedad renal no neoplásica más frecuente. • Diagnosticar biopsias del proceso de trasplante renal. • Indicar e interpretar las técnicas de histoquímica, inmunofluorescencia, IHQ, ultraestructurales y moleculares necesarias para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de las lesiones renales no neoplásicas.
<p>Dominio 24. Neuropatología y enfermedad oftálmica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interpretar los datos clínicos aportados en la petición de los estudios neuropatológicos. • Realizar autopsias que incluyan el encéfalo, y obtener bloques representativos. • Manipular y describir las biopsias y piezas quirúrgicas del sistema nervioso central, nervio periférico y músculo para la obtención de bloques representativos. • Diagnosticar la enfermedad no neoplásica más frecuente del sistema nervioso. • Diagnosticar la enfermedad neoplásica más frecuente del sistema nervioso. • Diagnosticar la enfermedad neuromuscular más frecuente. • Diagnosticar biopsias intraoperatorias del sistema nervioso. • Indicar y evaluar las técnicas de IHQ y moleculares necesarias para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de las lesiones neoplásicas y no neoplásicas del sistema nervioso. • Indicar y evaluar las técnicas de histoquímica, IHQ, moleculares o ultraestructurales necesarias para el manejo de las enfermedades neuromusculares. • Interpretar los datos clínicos aportados en las peticiones de estudios de enfermedad oftálmica. • Manipular y describir las muestras de globo ocular, párpado y demás estructuras oculares y procesarlas para técnicas inmunohistoquímicas y moleculares cuando proceda. • Diagnosticar la patología ocular no neoplásica más frecuente. • Diagnosticar la patología neoplásica más frecuente del ojo y anejos oculares, con estadificación (si procede) y codificación.

Como consecuencia de la complejidad creciente de la especialidad y la necesidad de adquirir competencias progresivamente más diversas y elaboradas, la duración del programa formativo de AP se ha incrementado en los países de Europa occidental y en Estados Unidos hasta los 5 o 6 años. Así pues, la mayoría de los países de la Unión Europea tienen un período de formación de al menos 5 años, lo que deja a nuestros especialistas en inferioridad de condiciones y les crea dificultades de homologación en el contexto europeo [17].

HERRAMIENTAS PARA GESTIONAR LA FORMACIÓN DE LOS MIR

A pesar de las diferencias que podemos encontrar debidas a que no hay una única entidad dependiente de la administración pública que gestione la formación, a través del RD 183/2008 se regulan algunas de estas herramientas.

Entre las de uso común, destacaremos:

- Guía o Itinerario Formativo
- Libro del Especialista en Formación (LEF) o Libro del Residente
- Plan Individual de Formación
- Entrevistas
- Informes de evaluación anuales

Guía o Itinerario Formativo

Este documento supone una adaptación del POE a la realidad de las capacidades docentes y estructurales de cada centro y unidad docente. Debe ser general para todos los residentes e incluir los aspectos docentes a desarrollar durante toda la residencia. Deberá ser aprobada por la Comisión de Docencia, de acuerdo con lo establecido en el artículo 18.4 del RD 183/2008 [8].

La guía incluirá:

- Objetivos generales y específicos.
- Competencias a adquirir, especificadas por año de residencia y rotación, incluida la duración estimada de todas las rotaciones.
- Cronograma de rotaciones.
- Programación de atención continuada/guardias.
- Programación de las sesiones clínicas y bibliográficas en las que participará el residente.
- Oferta de actividades de investigación para los residentes.

Libro del Especialista en Formación (LEF) o Libro del Residente

El libro del residente [8] es el instrumento en el que se registran las actividades que realiza cada residente durante su período formativo. No existe un formato común, sino que cada Comunidad Autónoma o Comisión de Docencia, propondrá un formato que deberemos adaptar a nuestra especialidad en algunas de las actividades específicas que deben recogerse cada año de residencia.

El libro del residente presenta las siguientes características comunes:

- Es obligatorio.
- Es un registro individual de actividades que evidencian el proceso de aprendizaje del residente, por lo que en dicho libro se incorporarán los datos cuantitativos y cualitativos que serán tenidos en cuenta en la evaluación del proceso formativo.
- Deben registrarse todas las rotaciones realizadas, tanto las previstas en el programa formativo como las externas autorizadas.

- Es también un instrumento de autoaprendizaje que favorezca la reflexión individual y conjunta con el tutor a fin de mejorar las actividades llevadas a cabo por el residente durante cada año formativo.
- Es un recurso de referencia en las evaluaciones junto con otros instrumentos de valoración del progreso competencial del residente.

El libro es propiedad del residente, que lo cumplimentará con ayuda y supervisión de su tutor. Los datos que contenga estarán sujetos a la legislación aplicable sobre protección de datos de carácter personal y secreto profesional [20].

Plan Individual de Formación (PIF)

En este documento se incluirá el cronograma de rotaciones específico del residente y aquellas adaptaciones necesarias para el desarrollo del programa formativo. Este plan deberá desarrollarse mediante un consenso entre el tutor y el residente y se desarrollará anualmente, acorde al formato propuesto en la Comunidad Autónoma o Comisión de Docencia.

Entrevistas

Las entrevistas periódicas entre tutor y residente deben ser de carácter estructurado y pactado, de modo que favorezcan la autoevaluación y el autoaprendizaje del especialista en formación. Estas entrevistas, en un número no inferior a cuatro por cada año formativo, se realizarán en momentos adecuados, normalmente en la mitad de un área o bloque formativo, para valorar los avances y déficits y posibilitar la incorporación al proceso de medidas de mejora. Idealmente tendrán la estructura de «entrevista feed-back» que desarrollaremos más adelante.

Informes de evaluación anuales

El seguimiento y calificación del proceso de adquisición de competencias profesionales durante el período de residencia se llevará a cabo mediante [21]:

- evaluaciones formativas
- evaluaciones anuales
- evaluación final

Fundamentos de la evaluación

Evaluar es un proceso mediante el cual se valoran las cualidades del profesional en formación, usando criterios o parámetros estandarizados, que generan información que va a ser utilizada para emitir juicios y tomar decisiones. Se trata de documentar el desempeño del residente, lo que permitirá identificar aquellas áreas competenciales que han sido desarrolladas de manera correcta y qué áreas requieren ser fortalecidas [13].

Este proceso de evaluación requiere información de diferentes fuentes para emitir un juicio profesional y, en consecuencia, tomar decisiones mediante consenso de expertos. No es una acción de un momento concreto sino un proceso con una estrategia bien planificada desde antes de iniciarse la formación. Comienza el primer día en el que el residente comienza su formación, realizando la valoración del punto de partida. Esto permite planificar su proceso formativo y su desarrollo en función de la curva de aprendizaje de manera individual. La evaluación se convierte por tanto en el eje de la estrategia formativa, en el motor del aprendizaje. «Se trata de pasar de evaluar «el» aprendizaje a evaluar «para» el aprendizaje, siendo clave el feedback» [13].

La evaluación formativa o continuada tiene como objetivo el seguimiento del proceso de aprendizaje. Se evalúan los conocimientos, habilidades y actitudes de cada residente al finalizar cada una de las rotaciones. Se caracteriza por:

- Inicio temprano y durante el programa
- Identificar fortalezas y debilidades
- Objetivar progresos e introducir medidas correctoras
- Desarrollar competencias
- Guiar y dirigir el desarrollo profesional

No obstante, es necesario certificar esta evaluación. Para ello, la evaluación sumativa es el final de un proceso de evaluación formativa, en base a la información periódica recogida y que debería expresar las competencias alcanzadas. Esto será recogido mediante la «ficha de evaluación» por el profesional o profesionales que hayan sido responsables de la rotación [8,22].

De acuerdo con lo previsto en el artículo 20.1 del RD 183/2008, de 8 de febrero [8], la evaluación anual tiene la finalidad de calificar los conocimientos, habilidades y actitudes de cada especialista en formación al finalizar cada uno de los años que integran el programa formativo. Recogerá la información concerniente a las calificaciones obtenidas en todas las rotaciones realizadas en el año (media ponderada), la calificación total de las actividades complementarias realizadas y la calificación del tutor [22]. El resultado de la misma se expresará en los siguientes términos:

- Positiva: cuando el personal especialista en formación haya alcanzado el nivel exigible para considerar que se han cumplido los objetivos del programa formativo en el año de que se trate.
- Negativa: cuando el personal especialista en formación no haya alcanzado el nivel mínimo exigible para considerar que se han cumplido los objetivos del programa formativo en el año de que se trate.

La evaluación final tiene como objetivo verificar que el nivel de competencias adquirido por la persona especialista en formación cumpla con lo establecido en el programa nacional de la especialidad y, por tanto, le permita acceder al título de especialista en Ciencias de la Salud [8]. Esta evaluación será independiente de la evaluación del último año de formación. A estos efectos, el especialista obtendrá una puntuación global mediante una media ponderada de las calificaciones que el residente ha obtenido en cada año, y que tendrán más peso cada año.

La evaluación formativa se lleva a cabo por el tutor mientras que las evaluaciones anuales y final serán supervisadas por el Comité de Evaluación que debe constituirse en cada Comisión de Docencia. En la Resolución de 21 de marzo de 2018, de la Dirección General de Ordenación Profesional, por la que se aprueban las directrices básicas que deben contener los documentos acreditativos de las evaluaciones de los especialistas en formación [22], se adjuntan en el anexo I los modelos propuestos para las evaluaciones.

Figura 2. informe de evaluación anual [22].

INFORME DE EVALUACIÓN ANUAL DEL TUTOR

NOMBRE Y APELLIDOS:		DNI/PASAPORTE:	
CENTRO DOCENTE:			
TITULACIÓN:		ESPECIALIDAD:	AÑO RESIDENCIA:
TUTOR:			

VACACIONES REGLAMENTARIAS:
PERIODOS DE SUSPENSIÓN DEL CONTRATO:
Quando la suma de los periodos de suspensión de contrato sea mayor del 25% de la jornada anual, implicará la propuesta de una "Evaluación anual negativa recuperable".

A. ROTACIONES (incluidas rotaciones externas autorizadas por la Comunidad Autónoma):

CONTENIDO	UNIDAD	CENTRO	DURACIÓN	CALIFICACIÓN DE LA ROTACIÓN	PONDERACIÓN
CALIFICACIÓN TOTAL DE LAS ROTACIONES					

B. ACTIVIDADES COMPLEMENTARIAS:

TIPO	NIVEL	DENOMINACIÓN/REFERENCIA	DURACIÓN	CALIFICACIÓN (0,01 a 0,3)
CALIFICACIÓN TOTAL DE LAS ACTIVIDADES COMPLEMENTARIAS				

C. CALIFICACIÓN ANUAL DEL TUTOR

COMENTARIOS:
CALIFICACIÓN CUANTITATIVA DEL TUTOR
CALIFICACIÓN GLOBAL ANUAL DEL RESIDENTE (65% A + 10% B+ 25% C):

Fecha y firma del TUTOR	
-------------------------	--

Este informe debe ser rellenado por el tutor y validado por el Comité de Evaluación.

Figura 3. informe de evaluación anual del comité de evaluación [22].

EVALUACIÓN ANUAL POR EL COMITÉ DE EVALUACIÓN

NOMBRE Y APELLIDOS:		DNI/PASAPORTE:			
CENTRO DOCENTE:					
TITULACIÓN:		ESPECIALIDAD:		AÑO: RESIDENCIA:	
TUTOR:					

CALIFICACIÓN DEL INFORME ANUAL DEL TUTOR (1-10):

CALIFICACIÓN EVALUACIÓN ANUAL DEL COMITÉ (1-10)	
CUANTITATIVA:	
CUALITATIVA:	
CAUSA DE EVALUACIÓN NEGATIVA (<5)	

OBSERVACIONES:

Lugar y Fecha:	EL PRESIDENTE DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN:
Sello de la Institución:	
	Fdo.:

Este documento será cumplimentado por el Comité de Evaluación que debe constituirse en cada Comisión de Docencia.

Figura 4. informe de evaluación final[22].

**EVALUACIÓN FINAL DEL PERIODO DE RESIDENCIA
POR EL COMITÉ DE EVALUACIÓN**

NOMBRE Y APELLIDOS:		DNI/PASAPORTE:	
CENTRO DOCENTE:			
TITULACIÓN:		ESPECIALIDAD:	
TUTOR:		AÑO RESIDENCIA:	

Duración de la especialidad	Año de formación	Nota Anual	Ponderación de la evaluación anual
2 años	R1		
	R2		
3 años	R1		
	R2		
	R3		
4 años	R1		
	R2		
	R3		
	R4		
5 años	R1		
	R2		
	R3		
	R4		
	R5		
MEDIA PONDERADA DE LAS EVALUACIONES ANUALES			

CALIFICACIÓN FINAL DEL PERIODO DE RESIDENCIA POR EL COMITÉ DE EVALUACIÓN	
CUANTITATIVA	
CUALITATIVA	

OBSERVACIONES:

Sello del centro docente	EL PRESIDENTE DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN:
	Fdo.:
	Lugar y Fecha

Este documento será cumplimentado por el Comité de Evaluación que debe constituirse en cada Comisión de Docencia.

MODALIDADES DE EVALUACIÓN DE COMPETENCIAS

Son los comportamientos asociados a distintas competencias los que las hacen más observables y medibles, y permiten establecer «niveles»:

Comportamientos básicos:

- Desarrollar y mantener un clima de entusiasmo por el proyecto conjunto.
- Inspirar con su ejemplo, con su vocación de servicio a la ciudadanía y valores.
- Comportarse con integridad conforme a los valores de la institución, que serán guía y referente en su desempeño.
- Crear un clima de confianza y seguridad que facilite la comunicación y el bienestar.

Comportamientos avanzados:

- Potenciar la resiliencia del equipo mediante un propósito común.
- Crear un entorno donde se aprende del error y de la discrepancia.

Muchas de las competencias y comportamientos deseables en los profesionales en formación, están ya recogidas en la hoja de informe de evaluación de las rotaciones recogida en la Resolución de 21 de marzo de 2018, de la Dirección General de Ordenación Profesional, por la que se aprueban las directrices básicas que deben contener los documentos acreditativos de las evaluaciones de los especialistas en formación (BOE-A-2018-5385) [22].

Figura 5. Registro de capacidades y comportamientos incluido en el BOE-A-2018-5385 [22]

CONOCIMIENTOS ADQUIRIDOS
Demuestra que ha integrado los conceptos teóricos necesarios para el cumplimiento de los objetivos en virtud de un estudio y comprensión previo. Ejemplo, para las especialidades médicas: conocimientos de la anatomía, fisiología, historia natural de una enfermedad /proceso o de los principios y los mecanismos de acción de un tratamiento
RAZONAMIENTO/VALORACIÓN DEL PROBLEMA
Integra la información disponible para alcanzar una valoración del problema de salud o de la situación asistencial. Ejemplo, para las especialidades médicas: Información de la situación clínica, obtenida a través de la anamnesis, exploración y pruebas complementarias, para un correcto diagnóstico diferencial o para la resolución de un problema o situación clínica.
CAPACIDAD PARA TOMAR DECISIONES
Selecciona un plan de actuación, plan de cuidados o tratamiento adecuado, en base a su conocimiento y comprensión del problema, el análisis del contexto en el que se produce y la valoración de las diferentes alternativas disponibles y sus consecuencias. Maneja con prudencia la incertidumbre inherente a la práctica clínica, conoce sus limitaciones y pide ayuda cuando la situación lo requiere.
HABILIDADES
Demuestra destreza en la realización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos para su año de formación.
USO RACIONAL DE RECURSOS
Realiza un uso adecuado de los medicamentos y productos sanitarios, así como de las pruebas diagnósticas y terapéuticas.
SEGURIDAD DEL PACIENTE
Contribuye a garantizar la seguridad del paciente y aplica las guías de práctica clínica.
MOTIVACIÓN
Demuestra interés por su trabajo y por alcanzar los objetivos formativos. Se implica en la actividad del servicio/unidad. Es proactivo en la búsqueda de información y estudio de un problema y reflexiona sobre su práctica profesional modificando su comportamiento en consecuencia (autoaprendizaje).
PUNTUALIDAD/ASISTENCIA
Es puntual y cumple con la jornada laboral. No hay faltas de asistencia sin justificar.
COMUNICACIÓN CON EL PACIENTE Y LA FAMILIA
Demuestra habilidades de relación interpersonales y de comunicación necesarias para un eficaz intercambio de información, oral o escrita, para la toma de decisiones compartidas con los pacientes, sus familiares o representantes legales, relativa a cualquier aspecto del proceso asistencial.
TRABAJO EN EQUIPO
Se integra en las actividades del Servicio/Unidad y participa con el resto de profesionales en la resolución de problemas y toma de decisiones.
VALORES ÉTICOS Y PROFESIONALES
Tiene como principal objetivo el cuidado y bienestar del paciente. Respeto los valores y derechos de los pacientes, así como su autonomía en la toma de decisiones. Respeto la confidencialidad y el secreto profesional. Identifica los problemas/conflictos éticos y propone soluciones razonadas. Pide ayuda en situaciones complejas o relevantes. Cumple el Reglamento de la Institución Sanitaria

Recogido en la hoja de informe de evaluación.

Metodologías de evaluación

Existen diferentes métodos de evaluación. Lo ideal es utilizarlos de manera conjunta [23] para llevar a cabo un proceso de evaluación o de búsqueda de información, ya que hay más probabilidad que este sea efectivo, incrementando la exactitud de la evaluación. Antes de comenzar a evaluar hay que pactar con el evaluado el mapa de habilidades y la metodología de evaluación: los residentes deben tener muy claras cuáles son las competencias que van a ser evaluadas y el método que se va a seguir [24]. En el BOE-A-2018-5385 [22] hay recogida una escala numérica, que va a depender de una valoración subjetiva de los evaluadores del desempeño del residente (Figura 6), pero en ese mismo documento queda recogida la posibilidad de establecer otras metodologías de evaluación:

- exámenes escritos
- auditorías
- observación estructurada
- autoevaluación
- evaluación 360°
- portafolio
- entrevista de incidentes críticos/entrevista por competencias

Figura 6. Escala de calificación BOE-A-2018-5385 [22].

Cuantitativa (1-10)	Cualitativa
1-2	Muy insuficiente. Lejos de alcanzar los objetivos de la rotación. Deben indicarse áreas de mejora en el apartado correspondiente.
3-4	Insuficiente. No alcanza todos los objetivos de la rotación, pero podrían alcanzarse un periodo complementario de formación. Deben proponerse áreas de mejora en el apartado correspondiente y sugerir la duración del periodo complementario.
5	Suficiente. Alcanza los objetivos de la rotación.
6-7	Bueno. Alcanza los objetivos de la rotación, demostrando un nivel superior en algunos de ellos.
8-9	Muy bueno. Domina todos los objetivos de la rotación.
10	Excelente. Muy alto nivel de desempeño, respecto a los objetivos de la rotación. Sólo alcanzan esta calificación un número limitado de residentes. Se valorará de acuerdo con la experiencia del colaborador docente con los resultados de la promoción o con otras promociones anteriores de residentes, calificados como muy bueno.
NA	No se aplica de acuerdo con los objetivos planteados.

Recogido en la hoja de informe de evaluación.

Exámenes: esta opción es probablemente la que menos aceptación pueda tener entre el personal en formación. Sin embargo, es una herramienta de mucho potencial, ya que, si lo aplicamos y evaluamos los resultados de forma adecuada, nos puede aportar mucha información. Nos va a ayudar a que la evaluación de la adquisición de conocimientos sea menos subjetiva que la meramente observacional, nos da información sobre la calidad de la docencia que reciben los residentes y además nos va a ayudar en casos difíciles o conflictivos.

Ya que es un método de evaluación contemplado como opcional, será necesario «avisar» con antelación a los residentes de que se va a realizar, idealmente al empezar la rotación.

En evaluación teórica, podemos elaborar una base de preguntas por las distintas áreas diagnósticas, «repescar» preguntas de examen de oposiciones, en los centros hospitalarios asociados a universidades se puede optar por utilizar la base de preguntas teóricas que se empleen con los alumnos. Además, disponemos de numerosos manuales, por ejemplo, los de Brown [25] y Khanna [26], orientados fundamentalmente a preparar el examen de la «American Board of Pathology».

Podemos plantear igualmente exámenes de casos, independientes de los de la práctica diaria, que podrían encajar en la metodología de «auditoría», estableciendo niveles de habilidades en base al año de residencia: no podemos pedir la misma habilidad en el enfoque diagnóstico a residentes de primer año (que el caso esté evaluado con un planteamiento de diagnóstico diferencial y propuesta de técnicas

adicionales) que a los que están a punto de finalizar (deben ser capaces de realizar informe estructurado en base a protocolos del servicio).

Si nos planteamos el examen como una actividad de autoevaluación más para el residente, es muy interesante que realicen desde el primer año de su formación, el «Pathology Progress Test» propuesto por la Sociedad Europea de Patología (ESP), que plantea preguntas sólo en texto, otras basadas en imágenes y en diapositivas virtuales. El nivel al que se dirige es el del final de un programa de residencia, y podrán valorar cómo sus capacidades diagnósticas van mejorando (y subiendo la nota) conforme avanzan en su formación. Esta herramienta debería utilizarse con más frecuencia ya que es el instrumento más utilizado para exámenes de oposición, cursos etc.

Auditorías: es una técnica que ayuda a definir el perfil de competencias de un profesional mediante una serie de pruebas que pretenden reproducir acciones de la vida real en un entorno controlado. Los ejercicios permiten a los observadores entrenados obtener más información de las personas sobre la forma en que afrontaría sus futuras tareas.

Pasos para definir en una auditoría:

- Definir el perfil del puesto de trabajo basado en sus competencias: identificar 3 o 4 competencias clave que serán diferentes en distintos años de residencia ya que el nivel de capacitación y responsabilidad debe ir aumentando.
- Identificar los comportamientos por cada competencia.
- Diseñar los ejercicios situacionales: debemos asegurarnos de que estos ejercicios miden los comportamientos de cada una de las competencias que necesitamos evaluar.
- Elaborar las plantillas de registro: cada observador contará con una plantilla por ejercicios, situaciones en las que se indican las competencias a evaluar y los comportamientos a observar para cada residente.

Tipos de pruebas:

- Entrevistas por competencias: se evalúan habilidades, conocimientos y actitudes demostrables en el ejercicio de un puesto de trabajo. El residente debe explicar una situación real, cuál era su cometido en ese momento, qué acciones llevó a cabo y qué resultado tuvo, todo esto con detalles y siendo lo más específico posible.
- «Roleplay» o ejercicios de simulación: en este tipo de ejercicios se simula una situación de la vida real que puede tener lugar dentro de la organización. Por ejemplo, podemos simular una consulta de PAAF, con rol de especialista, lo que nos permite observar de forma objetiva la naturaleza de ciertas personas en una situación artificial (antes o después de enfrentarse a la misma situación real), las formas de relacionarse, actitudes y ciertos comportamientos.
- Presentaciones (sesiones de casos, de revisión bibliográfica): pueden evaluarse competencias como la capacidad de organización, expresión oral, argumentación, conocimiento del tema e inteligencia emocional. Es de bastante utilidad para evaluar la capacidad del candidato para comunicar sus ideas con claridad frente a un grupo de personas.

Evaluación estructurada: metodología Assessment-Development Center. Combina distintas metodologías buscando conocer y profundizar en el perfil competencial individual de la persona que participa con el objetivo de favorecer el desarrollo individual y colectivo de la persona dentro del entorno laboral. Es una herramienta de evaluación basada en un sistema integrado de casos y simulaciones que sirven de estímulo para generar comportamientos similares a los que se requieren en un puesto de trabajo. Nos permiten observar potenciales, habilidades y diversas manifestaciones conductuales, que se convierten en evidencias para validar el trabajo de los individuos.

La metodología de un Development consiste en resolver ejercicios, que permiten a los observadores detectar los niveles de las competencias evaluadas, a través de los comportamientos de los participantes en cada prueba.

Los ejercicios son:

- Ejercicios individuales: presentaciones individuales, resolución de pruebas, etc.
- Ejercicios interactivos: dinámica de grupo, role-play, resolución de problemas, tareas, etc.

Autoevaluación: permite que los residentes evalúen su desempeño, puedan reflexionar y tomar conciencia de su aprendizaje y de los factores que intervienen, y se establezcan metas. Es sabido que el proceso de aprendizaje en los adultos es más complejo y heterogéneo que en los niños, por lo que el conocimiento y la regulación de los propios procesos cognitivos son la clave para favorecer la capacidad de «aprender a aprender». En general, son evaluaciones bastante subjetivas, y también están sujetas a sesgos. Es frecuente que comparando la evaluación que el residente hace de su propio desempeño con la percepción de otros profesionales, la propia esté bastante por debajo, o por encima. Para las competencias transversales, se evalúa mediante una encuesta con valoración numérica sobre determinadas capacidades y comportamientos del residente.

Evaluación 360º: es una técnica de desarrollo general. Se basa en las relaciones que tiene el profesional con el resto del equipo. La metodología propuesta para su aplicación comprende la elaboración de un cuestionario con las competencias observables definidas y el análisis de los informes para dar retroalimentación al residente. Hay que garantizar que el personal que emite el juicio evaluativo pueda confiar en que sus aportes son totalmente confidenciales. Los encuestados deberían ser como mínimo 6 sujetos de distinta categoría que hayan estado relacionados con el trabajo del evaluado en el período analizado. El tutor tiene la responsabilidad de sostener una entrevista con el residente evaluado, a fin de comunicarle cuáles han sido las apreciaciones registradas.

Portafolio: es una recopilación de información y documentación en la que es posible encontrar evidencias que reflejan que un proceso de aprendizaje ha sido realizado y/o que se han alcanzado los objetivos docentes previstos, por lo tanto, su marco es el POE y su finalidad es guiar la formación del residente hacia la competencia profesional. Debe utilizarse como una herramienta de evaluación formativa, no sumativa, aunque hay metodologías de «portafolio semiestructurado» que recogen una orientación sobre las competencias que el residente debería dominar y una serie de indicadores operativos sobre el modo de evaluarlas, que podrían convertir este método también en un tipo de evaluación sumativa [27,28]. Permite al que aprende mostrar qué ha aprendido y cómo lo ha aprendido de una forma muy personal y completa, documentándolo con material representativo. Estaría ubicado en el vértice de la pirámide de Miller [21], ya que observa y aporta pruebas de lo que se hace en la práctica real. Aporta información del residente [29]: sobre sus experiencias de aprendizaje, su capacidad para plantear y resolver preguntas sobre la práctica clínica, la progresión en la resolución de problemas, las actitudes ante los dilemas que plantea el ejercicio profesional, la inquietud para investigar, el hábito de planificar el crecimiento personal y profesional mediante la formulación de objetivos propios de formación y mejora. No es la simple acumulación o descripción de tareas, incluye el proceso de reflexión y aprendizaje que ha motivado el análisis de dichos elementos, sobre la base de cuestiones como: ¿qué he aprendido? ¿cómo lo he aprendido? ¿cómo lo he aplicado? ¿qué me falta por aprender? ¿qué haré para aprenderlo?

Aporta al proceso de tutorización del residente:

- El valor del análisis de la propia práctica.
- El hábito de aportar pruebas, tareas o evidencias, que muestran la consecución de objetivos formativos.
- La autorresponsabilización de la propia formación, centrada en las necesidades del residente en cada momento de su trayectoria.
- La base para desarrollar una interrelación de mejora entre el tutor y el residente, encaminada a la excelencia profesional.

Entrevista de incidentes críticos/Entrevista por competencias: hacen referencia al pasado, exponen al profesional a diversas situaciones en las que se ha encontrado a lo largo de su trayectoria y nos hacemos una idea de cómo ha resuelto la situación, y cómo actuará en un futuro. Algunos ejemplos:

- Experiencia crítica en «Gestión estratégica orientada a resultados». Se pide al residente que explique una experiencia en la que demuestre que ha actuado con «Planificación y gestión flexible».
- Experiencia crítica en «Relaciones Humanas». Se pide al residente que explique una experiencia en la que demuestre que ha inspirado al equipo, que ha actuado siendo un referente.
- Experiencia crítica en «Transformación y digitalización». Se pide al residente que explique una experiencia en la que demuestre que ha liderado un cambio o una mejora con componente de transformación digital.

Sesgos de evaluación

Existen distintos sesgos de evaluación:

- Efecto Halo (sesgo positivo)/Efecto Horn (sesgo negativo): es un sesgo cognitivo por el cual tendemos a hacer que nuestra opinión y valoración global de una persona surja a partir del modo en el que juzgamos y valoramos propiedades y características específicas de esa persona.
- Tendencia central vs Polarización positiva/negativa: debemos evitar la tendencia a evaluar a todos los residentes tendiendo a la media, al igual que la tendencia a evaluaciones siempre positivas o negativas.
- Contraste: es la tendencia a evaluar en positivo o negativo a uno de nuestros residentes comparándolo con los otros.
- Semejanza: tenemos en general tendencia a evaluar de forma positiva a las personas que tienen características similares a las propias del evaluador.

El feedback

El feedback es la herramienta docente clave que utilizan los profesionales con responsabilidades de formación. Para los residentes es importante recibir feedback, ya que lo identifican como un signo de calidad docente [30].

El feedback continuo: es más eficaz cuando la situación es reciente [31]. El residente suele estar más receptivo cuando ha detectado un problema o ha realizado cualquier intervención relevante, y cuanto más se demore el feedback, más difícil es recordar los detalles y vivencias. Siempre debe ser respetuoso con la autoestima del profesional en formación. La cantidad de feedback que damos como tutores, debe ajustarse a las necesidades de aprendizaje. Al principio del periodo de residencia suele ser necesario proporcionar un feedback más básico y frecuente, mientras que, a medida que las habilidades y la experiencia de los residentes son mayores, probablemente será más espaciado y sofisticado. Se empieza reconociendo y reforzando el comportamiento que es adecuado, ya que así respaldamos las buenas prácticas, motivamos al residente para que repita su actuación y facilitamos su disposición a recibir más feedback. Después, se pueden aportar las sugerencias que vengan al caso para mejorar, que sean concretas y que pueda llevar a cabo el residente.

Preparación de la entrevista de feedback:

- Debe incluir la autoevaluación del evaluado y la evaluación de este por el inmediato superior (colaborador docente o tutor). El tutor debe preparar la entrevista basándose en la información previa obtenida del evaluado.
- Debe desarrollarse en un marco distendido y sin interrupciones ni «ruidos». Lo ideal es que tenga una duración entre una y dos horas.

- Debe enfocarse desde la perspectiva constructiva, siempre centrada en hechos.

La comunicación es el factor clave en el proceso, algunas habilidades que nos ayudan en el proceso de evaluación son la escucha activa, asertividad y empatía.

- Hay que comunicar los objetivos de la entrevista.
- La entrevista es un intercambio, una conversación abierta, donde es más importante escuchar que hablar. Para ello hay que saber preguntar.
- Empezar por lo positivo.
- Hay que posicionarse de forma sincera y objetiva.
- Hay que demostrar coherencia y ejemplaridad.
- Hay que saber resumir.
- Hay que cerrar compromisos.
- Hay que recordar que vamos a seguir trabajando juntos.
- Hay que ofrecer ayuda.
- Hay que prestar atención a la comunicación no verbal: mantener en todo momento un tono cordial tanto en lenguaje verbal como en lenguaje corporal y evitar las tensiones.

Realizar la entrevista:

- Contacto inicial.
- Valoración evaluado:
 - Revisión de hechos del ejercicio anterior.
 - Intercambio de puntos de vista acerca de los principales hechos acaecidos durante el período transcurrido desde la entrevista anterior.
 - Revisión de competencias personales.
- Valoración de objetivos y competencial:
 - Puntos fuertes y áreas de mejora.
 - Inquietudes de futuro.
- Plan de acción:
 - Necesidades de desarrollo del periodo siguiente: un plan de desarrollo profesional es una descripción de lo que una persona ha de hacer para mejorar su desempeño.
 - Consensuar los objetivos de desarrollo de las competencias, porque los objetivos impuestos por el evaluador difícilmente tienen capacidad de provocar un cambio.
 - Evitar la ambigüedad focalizada en objetivos de mejora, ya que las metas concretas y definidas tienen más posibilidades de ser conseguidas.
- Cierre y compromisos posteriores:
 - Resumir los principales puntos de lo que se ha tratado en la entrevista.
 - Centrar la atención en los aspectos de mejora para el próximo ejercicio.
 - Dejar bien definido el resultado de la evaluación e intentar cerciorarse de la aceptación de la evaluación.
 - Ofrecer ayuda y demostrar confianza en el futuro.
 - Hacer comentarios positivos que ayuden a la autoconfianza.
 - No hacer promesas que no pueda cumplir.
 - Preguntar cómo quiere que se haga el seguimiento para el próximo año.

Casos difíciles

En todos los entornos laborales podemos encontrar personas que creen tener un desempeño muy superior al que realmente demuestran. Desde la perspectiva del tutor, es muy útil la evaluación 360° en estos casos, ya que la valoración del desempeño no dependerá únicamente de un evaluador (el tutor)

y esto debe minimizar los sesgos y hacer que el resultado de la evaluación sea más aceptado porque permite al residente entender las diferencias de cómo se ve a sí mismo y como lo perciben los demás.

En los casos de personas que se resisten al cambio, aquellas que reconocen que tienen áreas de mejora, pero no son capaces de asumirlas y desarrollarlas, debemos tener más flexibilidad y pactar la forma en que se van a desarrollar, ya que es más fácil provocar un cambio si las actividades o tareas encaminadas a la mejora las eligen por ellos mismos, además de sentirse más implicados en el proceso de formación.

RESPONSABILIDAD DEL MIR, TUTORES Y DOCENTES

Para la realización de este apartado, nos hemos basado principalmente en el texto «Responsabilidad de residentes en Ciencias de la Salud, Tutores y Especialistas» publicado por la Organización Médica Colegial [2], en su edición del 2022 y 2018; la Ley 44/2003, del 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias (LOPS) [6], junto con los RD 1146/2006 [7] y el 183/2008 [8] y algunos artículos del código penal [32].

Vemos la necesidad de crear este apartado como una guía de apoyo para los tutores, tratando algunos puntos que consideramos importantes, sin desestimar otros que, por espacio en este capítulo, no hemos podido analizar. Recomendamos de manera reiterada la lectura del texto «Responsabilidad de residentes en Ciencias de la Salud, Tutores y Especialistas» de ambas ediciones, porque permite clarificar acciones que en muchas ocasiones podemos pensar que no son factibles. No obstante, tal y como explican los autores del texto, debemos tener en cuenta que las leyes actuales son muy garantistas, sobreprotegen al residente y pueden dejar sin base de acción a los tutores y comisiones de docencia para la toma de ciertas decisiones.

Antes de entrar en materia, nos parece interesante recordar ciertos conceptos necesarios, como lo es el concepto de profesión; según la RAE se define como «Empleo, facultad u oficio que alguien ejerce y por el que percibe una retribución» [33]. En términos empresariales, el personal contratado debería cumplir además varias de las características específicas para una adecuada ejecución del trabajo y lograr el «éxito»: proactividad, pragmatismo, trabajo en equipo, adaptación a los cambios, aprendizaje **constante, compromiso, comunicación, creatividad...**

De hecho, parte de estas características o aptitudes son evaluadas durante el desarrollo de la residencia como competencias transversales y se deben adquirir para poder completar la formación especializada. Con esto queremos enfatizar, como ya hemos visto en apartados anteriores, que no solo son necesarios los conocimientos teóricos, sino que se requieren otras habilidades, motivos y valores para el desempeño profesional. Sin embargo, estas cualidades en gran medida vendrán **predeterminadas en la persona (rasgos de personalidad, antecedentes psicológicos...)** y **difícilmente** van a poder ser modulados, sobre todo en ciertas ocasiones.

Ley Orgánica de Profesiones Sanitarias

En las secciones anteriores, hacemos mención del artículo 15 de esta ley [6], quedando claro que el objetivo de la formación especializada es «dotar a los profesionales de los conocimientos, técnicas, habilidades y actitudes propios de la correspondiente especialidad, de forma simultánea a la progresiva asunción por el interesado de la responsabilidad inherente al ejercicio autónomo de la misma».

Se entiende que los licenciados en medicina que entran a especializarse están habilitados para realizar actividades básicas de su formación, por ejemplo, atención de pacientes, realizar una historia **clínica, tomar tensión arterial... entre otras cosas, es decir que pueden ser INDEPENDIENTES y AUTÓNOMOS**. Por lo tanto, tanto los hospitales como los servicios de anatomía patología propiamente asumimos que los MIR que han pasado el proceso selectivo tienen sus capacidades físicas, intelectuales y psicológicas dentro de lo esperado, lo que permitirá la evolución y el aprendizaje del residente en el

tiempo establecido actual. Por lo general, el residente que escoge plaza es más o menos consciente de las características de la especialidad, aunque existe un porcentaje no despreciable que se sorprende del contenido de nuestra especialidad, de la carga laboral y de todas las actividades que se realizan (en la encuesta realizada en 2020 sobre las causas de abandono de la residencia, el 56 % contestó que la especialidad «no era lo que esperaban»). Al mismo tiempo, este desconocimiento sobre la especialidad unido al escaso contacto directo con el paciente se ha visto como una «opción/solución» para aquellos licenciados que presenten alguna patología psiquiátrica, dificultades de aprendizaje o de interrelación personal, que en otras especialidades serían manifiestas inmediatamente.

El segundo artículo al que queremos hacer referencia nuevamente en este documento es el artículo 22: «...al menos, un siete por ciento de la totalidad de las plazas ofertadas en cada una de ellas sean cubiertas entre personas con discapacidad, considerando como tales las definidas en el apartado 2 del artículo 1 de la Ley 51/2003, de 2 de diciembre, de igualdad de oportunidades, no discriminación y accesibilidad de las personas con discapacidad, siempre que superen el proceso selectivo, acrediten la discapacidad y la compatibilidad con el desempeño de las funciones correspondientes a la especialidad a la que se opta».

Queda explícito en el artículo que el residente debe acreditar la discapacidad para poder compatibilizar su desempeño en los servicios. Sin embargo, el cumplimiento del artículo se hace de manera irregular, por no decir que no se cumple en los casos más complejos. Según lo estipulado en el Código Penal, la falta a la verdad de estos documentos correspondería a un delito de falsedad documental y supondría la inmediata rescisión del contrato del residente (artículos 390 a 399 del Código Penal, dentro del Capítulo II «De las falsedades documentales» pertenecientes al Título XVIII) [32].

Lo establecido es que exista de manera obligatoria un examen médico previo, para comprobar que el residente no padece enfermedad, ni limitación incompatible con las actividades profesionales que exige el correspondiente programa formativo de la especialidad elegida. Esto no se trata de una vulneración del derecho a la intimidad del trabajador, contemplado en la orden SSI/81/2017, de 19 de enero, por el que se aprueba el protocolo mediante el que se determinan pautas básicas destinadas a asegurar y proteger el derecho a la intimidad del paciente por los alumnos y residentes en Ciencias de la Salud [34], sino de comprobar si su estado de salud pueda resultar una amenaza para él mismo, o para otras personas. Esto significa que los servicios de riesgos laborales también están en la obligación de hacer una evaluación completa e informar sobre patologías que podrían convertirse en no subsanables acorde con el programa formativo del residente, o que no permita siquiera su contratación por parte del centro receptor [2].

Según los artículos 407 a 409 del Código Penal, dentro del Capítulo II «Del abandono de destino y de la omisión del deber de perseguir delitos» pertenecientes al Título XIX [32], la ausencia o valoración incompleta podría corresponder a una dejación de funciones por parte de estos servicios en los que se evalúan a los residentes. Esto supondría una responsabilidad disciplinaria que se podría exigir tanto al centro receptor como al servicio específico que se haya ocupado de la valoración de dicho residente. Sobre los regímenes disciplinarios aparecen redactados en las leyes de empleo público de cada CCAA: «Las Administraciones públicas competentes adoptarán las medidas necesarias, para que, tanto en las pruebas de acceso como en los puestos en los que se formen los adjudicatarios de plaza en formación, se lleven a cabo las adaptaciones y ajustes razonables a las necesidades de las personas con discapacidad».

En el caso de anatomía patológica, existen puntos en la estructura de funcionamiento del servicio y/o espacios físicos que son adaptables: sillas/microscopios especiales, despachos **individuales/compartidos, horario de trabajo flexible...**, pero es imposible adaptar otras funciones como por ejemplo la no utilización de material cortopunzante. Como todos sabemos, la valoración macroscópica y tallado significa al menos el 50 % de nuestro trabajo y del aprendizaje del residente, por lo que no es posible realizar un «ajuste razonable» de estas áreas. Las adaptaciones que se deban realizar

para la integración de estos residentes debe ser una decisión de la UNIDAD DOCENTE porque no es exclusiva responsabilidad del tutor o del jefe de servicio.

Debemos tener en cuenta que además cuando estos ajustes no sean posibles o razonables, la integración de este residente puede interferir en los derechos de otros residentes, afectando al entorno formativo de estos y suponiendo un riesgo adicional para toda la plantilla e incluso para los pacientes. Los responsables finales de una biopsia vamos a ser los especialistas y en caso de que se origine un problema judicial con un diagnóstico final, podríamos no sólo tener que responder ante ese error, sino que podríamos incurrir en un delito de falta al deber de cuidado por no haber evitado una actuación de un residente que no estaba capacitado. Por ello, queremos resaltar que es importante comunicar a las unidades o comisiones de docencia sobre aquellos casos en los que observamos irregularidades, cambios de comportamiento o actitudes que salgan de la norma. En la última parte de esta sección comentaremos acciones que se pueden utilizar en los casos complejos.

La contratación del residente

«El contrato que firma el residente le obliga a formarse, por ello, son necesarias las prácticas profesionales guiadas y supervisadas» [2].

Los residentes:

- Son alumnos que están sometidos, por tanto, a normas administrativas de evaluación y obtención de título.
- Son trabajadores, que tienen un contrato sometido al Derecho laboral, como cualquier otro trabajador, en lo referente a horarios, vacaciones y condiciones de trabajo.
- Desarrollan una labor asistencial, de la que se deriva una responsabilidad que está directamente vinculada a la docente o formativa.

A pesar de tener muy definido lo que es un residente, «el límite de la responsabilidad profesional no siempre es nítido». Esta afirmación nos obliga como tutores y docentes a ser cuidadosos y exigentes con los procesos previos que tienen que ver con las valoraciones médicas previas a la contratación, con la colaboración que debemos recibir de parte de nuestros compañeros docentes y la que debemos dar como tutores [2].

La existencia de un contrato supone un ejercicio profesional, y desde ese mismo instante se le demanda al MIR una responsabilidad acorde a sus conocimientos. Por lo tanto, tenemos que insistir en la responsabilidad que se corresponde con la obligación de responder del alcance de un acto. Para los médicos, sería la obligación que tienen de reparar y satisfacer las consecuencias de sus actos, omisiones y errores voluntarios e involuntarios, cometidos en el ejercicio de su profesión. Cada vez más son los casos que llegan a juicio por errores médicos, o los que se han considerado errores, y además están interviniendo muchos factores como:

- Un mejor conocimiento, por parte del paciente, de cuáles son sus derechos y el requerimiento de que éstos se cumplan.
- La creencia, con frecuencia engañosa, de que el gran desarrollo tecnológico experimentado por la medicina necesariamente va a producir resultados favorables en casi todos los casos.
- Información errónea, por la que se piensa que es fácil que prosperen las demandas y se obtengan cuantiosas indemnizaciones.

Responsabilidad por culpa

Debemos tener unos conocimientos básicos sobre la responsabilidad penal y la responsabilidad civil. La primera tiene como objeto castigar una infracción y está tipificada en el Código Penal. La responsabilidad civil se refiere a reparar el daño.

En el caso de responsabilidad penal sanitaria, se requieren de ciertas acciones para poder sancionar al o los responsables de los delitos cometidos en la práctica asistencial. Las acciones son:

- Existencia de acción u omisión, siendo la segunda la causante del mayor número de denuncias. La conducta imprudente consistiría en no realizar el comportamiento debido, omitir el deber de cuidado exigido, de lo que se derivará la producción del resultado lesivo, no querido pero que debió prevenirse y evitarse
- La negligencia
- Infracción de un deber objetivo de cuidado, que el sujeto debió observar en su conducta para evitar el resultado. Se requiere hacer un juicio comparativo entre la conducta que hubiese ejecutado una persona prudente y cuidadosa y la conducta que se analiza, que, en el caso de la práctica de la Medicina, viene en gran parte determinado por la *lex artis* profesional (son las reglas generales que rigen el ejercicio de determinadas profesiones u oficios).
- Existencia de un daño
- Relación de causalidad entre la actuación negligente y el daño.
- Que el daño sea consecuencia del comportamiento que se analiza (imputación objetiva del resultado).

Los criterios que principalmente son utilizados de forma reiterativa por la doctrina jurisprudencial son:

- No es punible el simple error diagnóstico, salvo cuando cualitativa o cuantitativamente resulte de extrema gravedad.
- No es punible la carencia por el facultativo de una pericia extraordinaria o de cualificada especialización
- No se puede acudir a planteamientos o fórmulas generales, sino que hay que analizar cada caso en particular.
- No es punible si la falta de material o instrumental médico, no le son imputables.
- La culpabilidad se produce en los casos en que el facultativo pudo evitar el comportamiento causante del daño

Es importante saber en qué casos el residente puede incurrir en un delito. Para el tutor y los docentes es fundamental el conocimiento de los mismos, especialmente para dar todo el apoyo y orientación necesarios que deba recibir el residente. Aunque la conducta más habitual es la imprudencia o negligencia, siendo esta una acción en la que se considera que no existe intención de daño, está relacionada con aquellas situaciones en las que el residente actúa o funciona de manera autónoma no acorde a su nivel de conocimiento y responsabilidad, o que se ve en la obligación de tomar decisiones, como en situaciones de urgencia, en los casos por obligación en el deber de socorro o por el código deontológico. En los casos de errores diagnóstico o de tratamiento, en la capacidad para emitir altas, (este punto lo mencionaremos en un apartado), responsabilidad patrimonial, el deber de cuidado, y en menor medida como cooperador en errores del trabajo en equipo.

Consideramos importante hacer mención al «deber de cuidado». Su infracción es la base fundamental de la imprudencia. Debe ser un objetivo de enseñanza en la formación del residente, por lo que el MIR debe ser capaz de reconocer peligro, acción en la que interviene directamente la parte subjetiva del sujeto (cuidado interno) y el deber de realizar un comportamiento correcto (cuidado externo). Es necesario tener presente las acciones que están amparadas en la Ley, reglamentos y experiencias de vida.

Para el residente, estos elementos jurídicos son principalmente:

- La LOPS [6] y los Reales Decretos 1146/2006 [7] y 183/2008 [8].
 - Supervisión y progresiva asunción de conocimientos y responsabilidades.
 - Plan de formación.
 - Instrucciones del Hospital.
- Reglas generales del cuidado: denominadas por la jurisprudencia como *lex artis*, que lógicamente habrá que concretar para cada supuesto (*ad hoc*): «habrá de estarse a la determinada situación real en que se aplican los conocimientos médicos».

Todas estas acciones o situaciones están directamente relacionadas con los niveles de responsabilidad del residente.

Niveles de responsabilidad

Existen tres niveles de responsabilidad según el año de especialización del MIR:

- Mínima: Para los residentes de primer año. Puede realizar algún acto de nivel 2. El residente sólo asiste u observa los actos realizados por el tutor o los distintos facultativos.
- Media: Para el segundo y/o tercer año. Se ejecutan de forma directa los actos bajo supervisión directa. Si se actúa imprudentemente en un acto, estando capacitado para ese acto, el MIR será responsable penalmente y no su tutor, ya que la responsabilidad penal es personal y no se puede transferir. Sí podría exigirse al tutor una responsabilidad por culpa in vigilando, exigible a todo el que deba responder por otra persona.
- Máxima: Para el tercer, cuarto y quinto año. El residente puede realizar un acto médico, del que es responsable en su totalidad, y posteriormente, informará al tutor o facultativo correspondiente, que se mantendrá disponible.

Para determinar la responsabilidad del residente en aquellos casos en los que se produzca un daño por imprudencia, se utilizarán los siguientes elementos en el caso:

- Programas de la especialidad
- Plan individual de formación
- Protocolos de las comisiones docentes
- Evaluación anual

Debemos recordar que, para poder conocer la responsabilidad del MIR, es fundamental conocer cuáles son sus derechos y deberes, los cuales están recogidos en las normas que regulan su formación. Los MIR tienen la obligación de prestar servicios profesionales (función asistencial) así como tienen una parte formativa obligatoria, con una asunción progresiva de responsabilidades y un nivel decreciente de supervisión, a medida que se avanza en el grado de responsabilidad inherente al ejercicio autónomo de la profesión sanitaria de especialista. Esta asunción progresiva de responsabilidades es considerada como un principio rector de la formación MIR.

Deber general de supervisión

El deber general de supervisión es obligación de todos los profesionales, que además están obligados a informar a los tutores. La responsabilidad progresiva del residente es considerada como un principio rector en su formación. En aplicación de este, los residentes se someterán a las indicaciones de los especialistas que presten servicios en los distintos dispositivos del centro o unidad, sin perjuicio de plantear a dichos especialistas y sus tutores cuantas cuestiones se susciten como consecuencia de dicha relación [8].

El sistema formativo supone la asunción progresiva de responsabilidades en la especialidad que se esté cursando y un nivel decreciente de supervisión, a medida que se avanza en la adquisición de las competencias previstas en el programa formativo, hasta alcanzar el grado de responsabilidad inherente al ejercicio autónomo de la profesión sanitaria de especialista.

En el RD 183/2008 [8] además se especifica que la supervisión directa del residente de primer año será de presencia física y se revisarán por escrito las altas, bajas y demás documentos relativos a la actividad asistencial. Esto probablemente surge de la problemática de los servicios de urgencias y la firma de altas.

La supervisión a partir del segundo año es de carácter decreciente, aunque el residente podrá recurrir y consultar a los profesionales de la unidad en la que preste sus servicios cuando lo considere necesario, no necesariamente de presencia física.

Podemos distinguir tres etapas en la actividad y formación del MIR [2]:

- Observación directa e inactiva
- Intervención directa con presencia física del formador
- Intervención directa, sin presencia física del formador, que se mantendrá disponible.

Capacidad de dar altas, el equivalente a firmar estudios realizados.

Con el RD183/2008 [8], se clarifica la independencia del residente sobre el tema de «dar altas». Se deduce de este decreto que el residente a partir del segundo año sí puede emitir altas, siempre que el tutor considere que le pueda atribuir esa responsabilidad según su proceso individual de adquisición de competencias.

En la actualidad, los residentes de AP no firman de manera autónoma ningún estudio realizado, que podría considerarse un acto equivalente a firmar un alta. Es la única especialidad en la que el residente es tutelado al 100 % hasta el último día de su formación. Aunque no existe ningún documento que regule de manera precisa esto, entendemos que, si el residente adquiere niveles de responsabilidad y conocimientos, podría estar habilitado a firmar algunos estudios según su nivel formativo. Desde luego, esto sería un tema interesante de discusión por parte de nuestra Sociedad de Anatomía Patológica. Quizás esto permitiría que los residentes pudieran adquirir y percibir de manera más tangible su responsabilidad frente a una biopsia y les daría más confianza una vez terminada la formación.

Acciones para considerar en los casos difíciles: lo que nadie quiere hacer y de lo que no se quiere hablar

Tanto en la edición del 2017 como la del 2022 del texto «Responsabilidad de residentes en Ciencias de la Salud, Tutores y Especialistas» [2] existe un apartado sobre qué hacer con los residentes que presenten problemas graves. A nuestro juicio, este apartado debería ser analizado más profundamente y no quedarse en el mero hecho de hacerse preguntas como las que señalan en la edición del 2022, como el tipo de problema de si el residente está pasando por una situación difícil o un trastorno de salud, solucionarlo con la entrevista trimestral. Consideramos que sería necesario tener unas pautas claras de acción en los casos complejos, como los que comentamos en la parte inicial de este apartado y que habitualmente tiene que ver con patologías psiquiátricas en nuestros residentes.

Sin tener resultados estadísticos, todos conocemos o en algún momento hemos pasado por una situación difícil con algún residente. No es un secreto que nuestra especialidad, al tener muy escaso contacto con pacientes, muchas personas la consideran «inocua» o con menos riesgo de hacer «daño». Un ejemplo sencillo es cuando un residente se presenta acompañado de padres o representantes a su puesto de trabajo. Esto deja de manifiesto de manera evidente que no es una persona autónoma. Con este ejemplo, por desgracia real y cada vez más frecuente, queremos poner en relieve la visión errónea

que se tiene en nuestro país sobre nuestra especialidad por parte de otros especialistas, de docentes universitarios y de quienes forman a los estudiantes antes del examen nacional, ya que en alguna parte se les ha enseñado ese concepto de «especialidad tranquila, inofensiva y fácil».

A esta verdad incómoda se agrega la responsabilidad que muchos colegas no quieren asumir, especialmente porque es más sencillo hacer responsable exclusivo al tutor en la solución de estos inconvenientes cuando es un asunto de la UNIDAD DOCENTE y entre todos se deben tomar medidas.

Pero ¿tenemos alguna opción de resolver estos problemas? En nuestra experiencia, en la mayoría de los casos tal y como nos comentó un abogado especialista en derecho sanitario, es complicado. Un proceso de este tipo puede durar todo el 1er año de residencia y prolongarse hasta el segundo año, muy especialmente en casos con patologías psiquiátricas graves donde por desgracia, estas personas están acostumbradas a estos procesos y contrarrestarán nuestras medidas a través de denuncias por acoso laboral entre otras. Sin embargo, queremos motivar a los tutores y docentes a ejercer acciones y presión constante en estos casos. Sobre todo, consideramos necesarias reuniones y sesiones con especialistas en derecho sanitario que nos puedan dar pautas claras de acción en estas arenas movedizas.

¿Qué podríamos hacer?

- Antes que nada, ser valientes y funcionar como un EQUIPO. Si todos los miembros del servicio no están de acuerdo es difícil que se consiga resolver el problema.
- Contar con el apoyo de un abogado experto en derecho sanitario, al menos para asesoramiento.
- Inmediatamente reconocido el problema, hacer un escrito a la Comisión de Docencia de las características y problemas que tiene el residente, redactando detalladamente la situación. En muchos casos se va a «obligar por ley» que el residente deba tener los tiempos formativos y que se apliquen los criterios de valoración necesarios para confirmar que el residente no puede continuar. Bajo ese mismo criterio, se debe exigir al resto de servicios intervinientes que hagan una valoración médica completa del residente.
- No es recomendable establecer una relación con responsables/padres/tutores legales de estos residentes. En ocasiones estas personas están acostumbradas a litigar y podemos caer en su dialéctica y en la emocionalidad. Debemos mantenernos lo más asépticos posibles.
- Los patólogos estamos habilitados para dar un diagnóstico de una patología psiquiátrica que no sea subsanable e interfiera con la formación especializada. Debemos recordar que somos médicos con formación suficiente para valorar a un paciente. Otra cosa es especificar exactamente el trastorno, pero sí podemos afirmar que el residente está padeciendo un trastorno. Esto no es intrusismo, ya que también estamos capacitados para decir que alguien sufre un infarto o un ACV, lo mismo es aplicable con otras patologías.
- En los casos en que el residente se encuentre de baja y se haya solicitado valoración por un servicio externo, podrían no realizarla alegando que no es posible por estar de baja. En estos casos, sí se puede hacer valoración de las acciones y problemas previos a la baja.
- En casos en los que no encontraremos el apoyo del resto de servicios encargados de la valoración del residente, el servicio de anatomía patológica en pleno tendría que hacer una sesión diagnóstica, para realizar una valoración lo más completa, exhaustiva y depurada posible, considerando en todo momento el riesgo que para la salud de las personas supone que alguien en esa situación puede generar y si debe decidir respecto a pacientes. Esta acción es absolutamente legal y daría legitimidad al proceso, especialmente porque la cantidad de horas conviviendo y compartiendo con este residente tendrá más peso específico que una consulta de una hora.
- La mejor estrategia pasa por una actuación conjunta de todo el equipo de AP y Comisión Docente, que se vea una unidad de criterio objetivo, motivado y justificado en razonamientos objetivos de docencia e interés público por la salvaguarda de la salud de las personas y la

formación del resto de Residentes que conforman el grupo. En todos los escritos que se deban emitir, hay que hacer hincapié en que la continuación del residente podría poner en riesgo la vida y la salud de los pacientes. Ese debe ser el interés superior en todo momento.

- Debemos tener formación en derecho sanitario, cursos, seminarios, asesorías, en especial los que asumimos papel de tutores.

Con estas opiniones y comentarios solo queremos dar unas pautas generales de acción a tutores y residentes, basándose sobre todo en el conocimiento de los deberes y derechos de ambos. Necesitamos poner en común situaciones que se hayan presentado, cómo se han manejado y las resoluciones finales. Cada caso es único y ante la duda recomendamos solicitar ayuda experta a abogados de derecho médico.

SER TUTOR EN LA TERCERA DÉCADA DEL SIGLO XXI

Concepto y dedicación de la persona que ejerce la tutoría

La persona que ejerce la tutoría [13] es aquel profesional con título de especialista en Ciencias de la Salud y en servicio activo que, estando nombrado por el órgano directivo correspondiente, tiene la misión de planificar y participar activamente en el aprendizaje de las competencias del personal especialista en formación a fin de garantizar el cumplimiento del programa formativo de la especialidad de que se trate.

Será el primer responsable del proceso de enseñanza-aprendizaje del personal especialista en formación, por lo que mantendrá con éste un contacto continuo y estructurado, cualquiera que sea el dispositivo de la unidad docente en el que se desarrolle el proceso formativo en cada momento.

Con la finalidad de seguir dicho proceso de aprendizaje, el tutor mantendrá entrevistas periódicas con colaboradores docentes y demás profesionales que intervengan en la formación del personal especialista en formación, con quienes analizará el proceso continuado de aprendizaje y los correspondientes informes de evaluación formativa, que incluirán las de las rotaciones realizadas.

Conforme a lo previsto en el artículo 11.3 del Real Decreto 183/2008, de 8 de febrero [8], la persona que ejerce la tutoría, que será la misma durante todo el período formativo, salvo causa justificada o situaciones específicas derivadas de la incorporación de criterios de troncalidad en la formación de especialistas, tendrá asignadas hasta un máximo de cinco personas especialistas en formación.

Las comunidades autónomas adoptarán las medidas necesarias para asegurar una adecuada dedicación de los tutores a su actividad docente, ya sea dentro o fuera de la jornada ordinaria.

Nombramiento de la persona que ejerce la tutoría y finalización de su desempeño

La designación de las personas que ejercerán la tutoría se realizará por la Dirección/Gerencia de la entidad titular de la unidad docente, a propuesta de la Comisión de Docencia y previo informe de la persona responsable de la unidad asistencial de la especialidad correspondiente, de acuerdo con lo establecido en la Orden SCO/581/2008, de 22 de febrero [35].

La Comisión de Docencia propondrá mediante convocatoria pública las plazas vacantes o necesarias para no superar una ratio de 5 personas especialistas en formación por persona que ejerza la tutoría.

En la convocatoria pública se determinará el perfil correspondiente. Serán requisitos imprescindibles poseer el título de especialista en Ciencias de la Salud de la misma especialidad que

esté cursando el personal especialista en formación que deberá tutorizar, una experiencia mínima de un año en el centro, servicio o unidad desempeñando una actividad asistencial específica de su especialidad y prestar servicios en cualquiera de los dispositivos que integran la unidad docente.

A los efectos de la selección de las personas que ejerzan la tutoría se valorará la actividad profesional asistencial, investigadora y docente, la acreditación vigente del nivel de la competencia profesional, el desarrollo de la actividad profesional en régimen de exclusividad, así como la formación previa en competencias docentes y la experiencia como personal colaborador docente.

Una vez concluido el procedimiento expuesto, la comisión de docencia realizará la valoración oportuna y, oída la dirección de la unidad asistencial correspondiente, propondrá a la Dirección/Gerencia de los centros hospitalarios, distritos o áreas de gestión sanitaria titulares de la unidad docente, el nombramiento de las personas tutoras de su ámbito.

La Comisión de Docencia, previo informe de la unidad asistencial correspondiente y oída la persona tutora, podrá proponer a la dirección de la entidad titular de la unidad docente el cese como persona tutora de la persona designada, cuando ésta haya dejado de cumplir sus obligaciones o de reunir las condiciones necesarias para su función docente.

De igual modo, el desempeño de la tutoría finalizará en los siguientes supuestos:

- Petición propia.
- Pérdida de su vinculación profesional con la entidad titular a la que se adscribe la Comisión de Docencia, que implique no estar en situación de servicio activo o equivalente.
- Fallecimiento.

Funciones de la persona que ejerza la tutorización.

Las funciones de la persona que ejerce la tutorización de personal especialista en formación serán las contempladas en la normativa básica estatal [8], y en particular:

- Planificar y colaborar de forma activa en el aprendizaje de las competencias del personal especialista en formación, facilitando y supervisando su asistencia a las actividades formativas que le permitan adquirir las competencias contempladas en el programa oficial de la especialidad correspondiente, competencias transversales y específicas.
- Elaborar un plan de formación individualizado para el desarrollo de sus competencias docentes que debe llevarse a cabo durante el periodo de tutorización.
- Realizar el seguimiento de la actividad formativa del personal especialista en formación a través de las entrevistas trimestrales, el libro del personal especialista en formación, las fichas de evaluación de las rotaciones y cualquier otro instrumento de evaluación necesario.
- Evaluar de manera continuada y con objetividad al personal especialista en formación que tutorice, aportando un informe anual de evaluación y participando en los comités de evaluación.
- Utilizar cualquier otro soporte informático que determine la Consejería competente en materia de salud para registrar las actividades relacionadas con sus funciones [13].

Las personas que ejerzan la tutoría desempeñarán el conjunto de sus funciones docentes de acuerdo con las directrices de la comisión de docencia a la que pertenezca.

Evaluación, incentivación y mejora de competencias del tutor

De acuerdo con lo recogido en el Real Decreto 183/2008 [8], las funciones de tutoría tienen la consideración de funciones de gestión clínica. Tendrá un reconocimiento en el modelo de acreditación

profesional, en los baremos de la carrera profesional, en los procesos selectivos y de provisión de puestos de trabajo y a los efectos de evaluación del complemento al rendimiento profesional (CRP) [13].

Las CCAA, con la finalidad de garantizar la idoneidad y el mantenimiento de las competencias de los tutores, regularán procedimientos de evaluación para su acreditación y reacreditación periódica. A estos efectos la Comisión de Docencia evaluará periódicamente el desempeño de la labor desarrollada por las personas que ejerzan la tutorización en sus unidades docentes [13]. Se tendrán en cuenta, entre otros factores, la experiencia profesional continuada como especialista, la experiencia docente, las actividades de formación continuada, la actividad investigadora y de mejora de calidad, la formación específica en metodologías docentes, así como el resultado de las evaluaciones de calidad y encuestas sobre el grado de satisfacción alcanzado [8].

De conformidad con lo previsto en el artículo 10.4 de la Ley 44/2003, de 21 de noviembre [6], las comunidades autónomas regularán sistemas de reconocimiento específico de la acción tutorial en sus respectivos servicios de salud. En los mencionados procedimientos se reconocerán las funciones de tutoría llevadas a cabo en las unidades y centros acreditados para la formación de especialistas en el ámbito de todo el sistema sanitario.

Las Administraciones Sanitarias, a fin de facilitar la mejora de su competencia en la práctica clínica y en las metodologías docentes, favorecerán que los tutores realicen actividades de formación continuada sobre aspectos tales como los relacionados con el conocimiento y aprendizaje de métodos educativos, técnicas de comunicación, metodología de la investigación, gestión de calidad, motivación, aspectos éticos de la profesión o aspectos relacionados con los contenidos del programa formativo.

CONCLUSIONES

La mayoría de los patólogos lo somos por auténtica vocación y trabajamos en nuestra especialidad con entusiasmo, aunque puede que algunos nunca hayan tenido especial interés por la docencia y su relación con la misma sea obligada o impuesta. Otros patólogos, en cambio, son verdaderos apasionados de la faceta docente de su trabajo, pero a veces su labor se desarrolla en un entorno que no favorece el aprendizaje (alta carga laboral, falta de colaboración de compañeros o jefes, desamparo **ante problemáticas de índole legal...**).

En cualquier caso, hay que tener en cuenta que la formación del especialista MIR es la continuación lógica e imprescindible de la formación universitaria en Medicina y, queramos o no, todos aquellos que trabajamos en hospitales universitarios tenemos un deber para con los médicos en formación, seamos o no tutores. Nuestros residentes se merecen la mejor formación posible que esté en nuestras manos proporcionarles, porque ellos serán el futuro de la patología española y el reflejo más claro y duradero de nuestro trabajo con ellos.

No podemos, pues, dejar morir aquel impulso ilusionado que nos llevó a elegir nuestra especialidad y conviene tener siempre presentes las palabras del filósofo brasileño Rubem Alves en su libro «La alegría de enseñar» [36]: «Enseñar es un ejercicio de inmortalidad. De alguna forma seguimos viviendo en aquellos cuyos ojos aprendieron a ver el mundo a través de la magia de nuestra palabra. Así, el profesor no muere nunca...».

Bibliografía

1. Ley de 20 de julio de 1955 sobre Enseñanza, título y ejercicio de las Especialidades médicas. BOE núm. 202, de 21 de julio de 1955, páginas 4440 a 4442. BOE-A-1955-10411
2. Francisco Moreno Madrid. 2022. Responsabilidad de los residentes de Ciencias de las Salud, tutores y especialistas. Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos (CGCOM). 5ª edición.
3. Real Decreto 2015/1978, de 15 de julio por el que se regula la obtención de títulos de especialidades médicas. BOE» núm. 206, de 29 de agosto de 1978, páginas 20172 a 20174. BOE-A-1978-22162.
4. Real Decreto 127/1984, de 11 de enero, por el que se regula la formación médica especializada y la obtención del título de Médico Especialista. BOE núm. 26, de 31 de enero de 1984, páginas 2524 a 2528. BOE-A-1984-2426. <https://www.boe.es/eli/es/rd/1984/01/11/127>
5. Orden de 22 de junio de 1995 por la que se regulan las Comisiones de Docencia y los sistemas de evaluación de la formación de Médicos y de Farmacéuticos Especialistas. BOE núm. 155, de 30 de junio de 1995, páginas 19793 a 19799. BOE-A-1995-15886. [https://www.boe.es/eli/es/o/1995/06/22/\(3\)](https://www.boe.es/eli/es/o/1995/06/22/(3))
6. Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias. BOE núm. 280, de 22 de noviembre de 2003, páginas 41442 a 41458. BOE-A-2003-21340. <https://www.boe.es/eli/es/l/2003/11/21/44>
7. Real Decreto 1146/2006, de 6 de octubre, por el que se regula la relación laboral especial de residencia para la formación de especialistas en Ciencias de la Salud. BOE núm. 240, de 7 de octubre de 2006, páginas 34864 a 34870. BOE-A-2006-17498. <https://www.boe.es/eli/es/rd/2006/10/06/1146>
8. Real Decreto 183/2008, de 8 de febrero, por el que se determinan y clasifican las especialidades en Ciencias de la Salud y se desarrollan determinados aspectos del sistema de formación sanitaria especializada. BOE núm. 45, de 21 de febrero de 2008, páginas 10020 a 10035. BOE-A-2008-3176. <https://www.boe.es/eli/es/rd/2008/02/08/183>
9. Martínez-Clares, P., Martínez-Juárez, M., Muñoz-Cantero, J. M. Formación basada en competencias en educación sanitaria: aproximaciones a enfoques y modelos de competencia. RELIEVE. Revista Electrónica de Investigación y Evaluación Educativa. 2008;14: 1-23. http://www.uv.es/RELIEVE/v14n2/RELIEVEv14n2_1.htm
10. Morán-Barrios J, Ruiz de Gauna-Bahillo P. ¿Reinventar la formación de médicos especialistas?: Principios y retos. Nefrología. 2010; 30:604-612. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952010000600002&lng=es.
11. McClelland D. Testing for Competence rather than for Intelligence. Am Psychol 1973;28:1-14.
12. Bunk GP. Teaching Competente in Initial and Continuing Vocational Training in the Federal Republic of Germany. Vocat Train Eur J 1994;1:8-14.
13. Morán-Barrios, J. La evaluación del desempeño o de las competencias en la práctica clínica. 1.ª Parte: principios y métodos, ventajas y desventajas. Educación Médica. 2016;17: 130-139.
14. Real Decreto 589/2022 de 19 de julio, por el que se regulan la formación transversal de las especialidades en Ciencias de la Salud. «BOE» núm. 173, de 20 de julio de 2022, páginas 102998 a 103025.
15. Decreto 62/2018, de 6 de marzo, por el que se ordena el sistema de formación sanitaria especializada en Ciencias de la Salud en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. BOJA 48-2018.

16. World Economic Forum. The future of jobs report 2020. Retrieved from Geneva.
17. Ariza Fernández, A. El nuevo rumbo de la docencia de residentes: ¿hacia dónde y por qué?. *Rev. esp. Patol.* 2021;54:22-28.
18. Orden SCO/3107/2006, de 20 de septiembre, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Anatomía Patológica.
19. Idoate Gastearena, MA. Cómo dar un nuevo impulso a la docencia de la Anatomía Patológica. *Rev. esp. Patol.* 2021;54:1-3.
20. Orden SSI/81/2017, de 19 de enero, por el que se aprueba el protocolo mediante el que se determinan pautas básicas destinadas a asegurar y proteger el derecho a la intimidad del paciente por los alumnos y residentes en Ciencias de la Salud.
21. Guía del residente de formación sanitaria especializada 2018, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. <https://www.hospitaluvrocio.es/wp-content/uploads/2018/12/GuiadeResidente.pdf>.
22. Resolución de 21 de marzo de 2018, de la Dirección General de Ordenación Profesional, por la que se aprueban las directrices básicas que deben contener los documentos acreditativos de las evaluaciones de los especialistas en formación. BOE-A-2018-5385.
23. Cunill López ME, Curbelo Alfonso L. El proceso de evaluación del desempeño en las especialidades médicas. *Educación Médica Superior.* 2020;34, e2242.
24. Delgado Ramírez M, Gómez-Restrepo C. Evaluación en educación médica. *Revista Colombiana de Psiquiatría.* 2012;41(Supl. 1):79-86.
25. EJ Brown. *Pathology: PreTest Self-Assessment and Review.* 2010. McGraw-Hill/Appleton & Lange.
26. G. Khanna. *Concise Pathology for exam preparation.* 2016. Elsevier.
27. Llamas JS, Garre MNM, Delgado MES, Navarro MAM, Hernández ML, Sabio SB et al. Evaluación formativa mediante el portafolio de 4 promociones de residentes de medicina de familia y comunitaria de la Unidad Docente de Murcia. *Aten Primaria.* 2013;45:297-306.
28. Schlatter, J. Experiencias del uso del portafolio para residentes de la Clínica Universidad de Navarra. *FEM: Revista de la Fundación Educación Médica.* 2013;16:59-62.
29. Casanova JM, Soria X, Borrego L, De Argila D, Ribera M, Pujol RM. Portfolios: a tool for the training and assessment of residents in dermatology, part 2. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2011;102: 325-335
30. Romero Rodríguez E., Leiva-Cepas F, Pérula de Torres, LA. Feedback en la formación médica. *Educación Médica.* 2019;20: 264-NA.
31. Rodríguez JJ, Arbonés JC. El feedback como herramienta docente en la formación clínica. 1ª parte. *Educ. med.* 2018;19:120-124.
32. Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal. BOE núm. 281, de 24 de noviembre de 1995, páginas 33987 a 34058. BOE-A-1995-25444. <https://www.boe.es/eli/es/lo/1995/11/23/10>
33. Real Academia Española. (s.f.). Profesión. En *Diccionario de la lengua española.* Recuperado en 22 de enero de 2023, de <https://dle.rae.es/profesión>

34. Orden SSI/81/2017, de 19 de enero, por el que se aprueba el protocolo mediante el que se determinan pautas básicas destinadas a asegurar y proteger el derecho a la intimidad del paciente por los alumnos y residentes en Ciencias de la Salud.
35. Orden SCO/581/2008, de 22 de febrero, por la que se publica el Acuerdo de la Comisión de Recursos Humanos del Sistema Nacional de Salud, por el que se fijan criterios generales relativos a la composición y funciones de las comisiones de docencia, a la figura del jefe de estudios de formación especializada y al nombramiento del tutor.
36. Alves, Rubem (1996). La alegría de enseñar. Ediciones Octaedro.

RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE
TRABAJO DE PATOLOGÍA
INTERVENCIONISTA DE LA SEAP

Patología Intervencionista. Fundamentos básicos y recomendaciones iniciales

Karen Villar Zarra¹, María del Mar Olmo Fernández¹, Héctor Enrique Torres Rivas², Luis Manuel Fernández Fernández², Jesús M. Nieves Alonso³, Santiago Nieto Llanos¹

1. *Hospital Universitario del Henares. Coslada.*
2. *Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.*
3. *Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.*

La punción-aspiración con aguja fina es una prueba mínimamente invasiva que permite la toma de muestra de lesiones superficiales palpables o no y aporta una gran cantidad de información diagnóstica.

La rentabilidad de este proceso se maximiza cuando el patólogo está directamente implicado en el proceso de toma de muestra, triaje del material y su interpretación [1-3].

La realización de la PAAF se inició en los Servicios de Anatomía Patológica y fue parte de nuestro trabajo diario durante mucho tiempo [4,5]. Poco a poco su realización fue trasladándose a los servicios de radiodiagnóstico ante la emergencia de una nueva herramienta que haría la técnica más segura sin riesgo de radiación ionizante para el paciente: la ecografía.

El ultrasonido se utiliza desde hace décadas en medicina. Las aplicaciones médicas fueron mejorando de la mano del avance de las técnicas de imagen y el aumento del uso de ecografía con fines intervencionistas, para permitir desde el simple drenaje de lesiones quísticas, hasta la guía de biopsias percutáneas y terapias mínimamente invasivas [6].

La ecografía Intervencionista se ha convertido en una práctica habitual en muchas especialidades médicas y dado el incremento significativo en la seguridad del paciente en los procedimientos, se seguirá expandiendo su utilización a un mayor número de procedimientos [6].

Con la expansión del uso del ecógrafo y las mejoras en la tecnología, se han abaratado los costes de las máquinas de ultrasonido, incluso en modelos actuales con gran eficiencia y portabilidad. Actualmente existen dispositivos portables muy accesibles económicamente y que pueden constituir una puerta de entrada al uso de ecografía y a la práctica intervencionista si se quiere.

Ante esta disminución de los precios de los equipos de ultrasonido y la expansión de su utilización por múltiples especialidades médicas, ha ocurrido una salida bastante lógica del ultrasonido de los despachos de radiodiagnóstico de la mano de un nuevo concepto: el Point-of-Care Ultrasound (POCUS) o Ultrasonido en el punto de atención del paciente.

El POCUS se define como la ultrasonografía llevada al paciente y realizada por el profesional sanitario en tiempo real [7]. Este concepto permite obtener imágenes dinámicas que contribuyen a mejorar la correlación con la clínica del paciente y es utilizada por una amplia variedad de especialidades médicas con distintos fines.

Si entendemos la ecografía como un examen macroscópico dinámico, en tiempo real y en pantalla, nos encontramos que una especialidad por naturaleza macroscopista como Anatomía Patológica, podría fácilmente aprender a utilizar esta tecnología para el beneficio de la práctica diaria, especialmente en el área de punciones, con aguja fina e incluso con aguja gruesa.

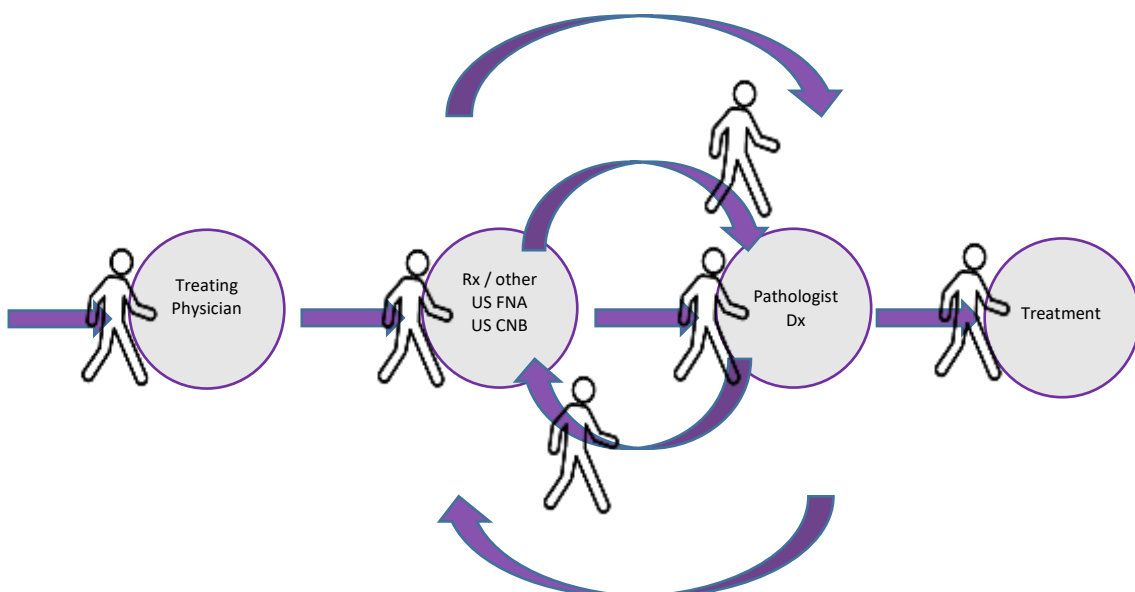
El interés en procedimientos intervencionistas por parte de los patólogos ha ido en aumento desde hace unos años y, conociendo los fundamentos de física e instrumentación del ultrasonido [8], podemos incorporar de forma muy intuitiva los hallazgos ecográficos de las lesiones en el conjunto de datos interpretados durante el proceso diagnóstico de una punción o biopsia percutánea o bien utilizarla como guía para realizar estos procedimientos de forma segura y confiable para el paciente [9], abandonando así definitivamente la práctica a ciegas que nos deja sin saber dónde realizamos la punción, qué estructuras anatómicas se encuentran en el trayecto de la aguja, si nuestra lesión es única o múltiple o si se trata de un quiste o un nódulo sólido.

La experiencia en Ecografía Intervencionista en Anatomía Patológica en España ha ido creciendo desde 2017, cuando se empezaron a crear programas formativos dirigidos específicamente para Patólogos con aval científico por parte de la Sociedad Española de Anatomía Patológica [10] y de la mano de dos centros pioneros en el área a nivel nacional: el Hospital Universitario del Henares en Madrid y el Hospital Universitario Central de Asturias [11,12].

MODELOS DE TRABAJO EN PATOLOGÍA INTERVENCIONISTA. FLUJO DE TRABAJO DE ALTA RESOLUCIÓN O DE UNA VISITA (ONE-STOP).

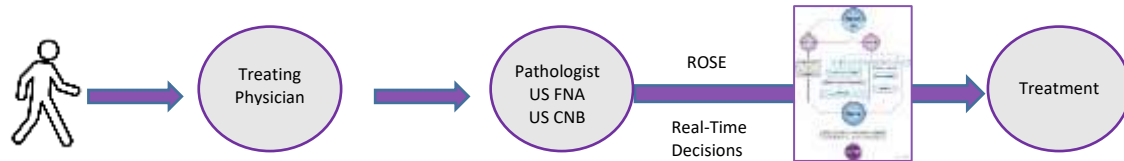
El flujo de trabajo tradicional implica, no de forma infrecuente, la realización de múltiples visitas al hospital por parte del paciente. En este circuito habitual, la punción se realiza por otro servicio, generalmente radiodiagnóstico, y tras obtener la muestra, debe ser valorada por un patólogo para evaluar la suficiencia («in situ» o en diferido) y así poder dar un diagnóstico. En caso de que la muestra resulte insuficiente o el paciente requiera una biopsia, éste debe volver en una nueva cita para realizar la prueba. Este circuito se repite hasta que se consigue la muestra necesaria para llegar al diagnóstico final, que incluye en el caso de lesiones tumorales, un diagnóstico molecular que permite la práctica de una medicina personalizada (Figura 1).

Figura 1. Flujo de Trabajo Tradicional en Punciones y Biopsias ecoguiadas. El paciente realiza múltiples visitas al hospital para realización de punción ecoguiada y biopsia percutánea y debe volver en caso de muestra insuficiente (Nieto y cols [9]).



Si el patólogo toma parte activa en la toma de muestras de lesiones superficiales (fuera del tórax y abdomen), sean palpables o no, es posible optimizar este circuito para disminuir el número de visitas al hospital y optimizar el uso de las agendas médicas en un nuevo circuito eficiente que resulta satisfactorio para la práctica del patólogo y que mejora el uso de los recursos hospitalarios (Figura 2), mediante la realización de punción ecoguiada (EcoPAAF) con valoración inmediata de la muestra (ROSE). Esto permite un triaje eficaz del material obtenido y una gestión eficiente de las agendas de consulta por medio de la realización de biopsia percutánea al momento si el paciente lo requiere.

Figura 2. Circuito One-Stop de consulta de una sola visita. En la misma visita al hospital se realiza punción ecoguiada con ROSE y biopsia si así lo requiere (Nieto y cols [9]).



La biopsia con aguja gruesa (BAG) ecoguiada es considerada por algunos autores como la PAAF 2.0 [13], ya que se trata de una técnica segura y que no resulta muy distinta a realizar una PAAF ecoguiada. Nosotros la hemos llamado «el bloque celular 2.0» pues al comenzar a realizar este procedimiento, hemos sustituido la realización de bloques celulares por cilindros de biopsia. Únicamente consideramos la realización de bloque celular cuando no es posible obtener una BAG.

Al incluir en la práctica de punciones la realización de BAG, se evita la realización de procedimientos de biopsia diagnóstica quirúrgica y se puede obtener una muestra suficiente y representativa para diagnóstico, hasta la última molécula necesaria para un tratamiento de medicina personalizada.

Existen distintos tipos de dispositivos, que en general pueden ser de un solo uso (desechables) o recargables (reutilizables con fungibles estériles), de avance manual o de disparo automático y de distintos calibres y longitudes. Cada calibre tiene un código de color que va acorde al grosor para que sea más sencilla su identificación, por ejemplo, azul 12 Gauge (G), verde 14 G, morado 16 G, etc. (Figura 3).

Figura 3. Dispositivos de Biopsia percutánea. Distintos dispositivos de biopsia de un solo uso, automáticos y de avance manual, con calibres variables (12, 20 y 14 G en la imagen, con códigos de color azul, amarillo y verde respectivamente) y de distintas longitudes (20 y 10 cm).



Debemos seleccionar el dispositivo más adecuado para cada sitio de punción, para cada tipo de nódulo y para cada paciente según las necesidades. Por ejemplo, en caso de biopsia muscular percutánea recomendamos los calibres más gruesos disponibles como 11 y 12 G [14], caso contrario de lesiones más pequeñas, donde quizás un calibre 18 o 16 G pueda resultar suficiente.

La consulta de patología intervencionista dispone de muchas herramientas, todas ellas adaptables a la práctica diaria de cada centro y a las necesidades de cada institución. Los circuitos de consulta pueden ser, como se ha comentado en este apartado, de tipo «una visita» o de alta resolución sin cita previa y directamente desde el especialista, o con cita previa en días específicos si así resulta más oportuno. En todo caso constituirá una mejora al circuito tradicional, no sólo en cuanto a número de visitas del paciente, sino a la eficiencia diagnóstica del proceso y el manejo de los recursos institucionales.

Manejo de los Anestésicos Locales

Es importante para el patólogo intervencionista conocer los aspectos básicos del manejo de los anestésicos locales (AL), así como la técnica de administración segura para evitar efectos secundarios.

Los AL son fármacos seguros utilizados en múltiples procedimientos en piel y tejidos subcutáneos para bloquear el estímulo doloroso en la zona intervenida.

En patología intervencionista, lidocaína y mepivacaína son los fármacos de elección debido a su baja latencia (inicio de acción rápido) y alto margen de seguridad. El uso de mezclas de AL con adrenalina disponibles comercialmente son útiles ya que la adrenalina produce vasoconstricción de los tejidos circundantes disminuyendo sangrado y formación de hematoma tras la punción.

Si las concentraciones plasmáticas de AL se elevan, se puede producir intoxicación al afectar los canales de sodio cardiacos o de las neuronas tálamo-corticales en el sistema nervioso central (SNC). Los dos mecanismos principales para la producción de intoxicación son:

- Punción intravascular inadvertida
- Infiltración con dosis superiores al nivel de seguridad

No todos los AL tienen el mismo riesgo de producir intoxicación, siendo éste directamente proporcional a la potencia del AL. Por esta razón las dosis máximas de AL que pueden ser utilizadas para infiltración de tejidos varían en función del fármaco [15,16] (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Dosis máxima de los principales anestésicos locales (Villar y cols [10]).

Anestésico local	Dosis máxima sin adrenalina (mg/kg)	Dosis máxima con adrenalina (mg/kg)
Lidocaína	4,5	7
Mepivacaína	5	7
Ropivacaína	3	3,5
Bupivacaína	2,5	3

Tabla 2. Dosis máxima de AL según el peso del paciente (Villar y cols [10]).

Anestésico local	Dosis máxima en mL (sin adrenalina/con adrenalina)				
	50 Kg	60 Kg	70 Kg	80 Kg	90 Kg
Lidocaína 1 %	22,5/35	27/42	31/49	36/56	40/63
Lidocaína 2 %	11/17	13/21	15/24	18/28	20/31
Mepivacaína 1 %	25/35	30/42	35/49	40/56	45/63
Mepivacaína 2 %	12/17	15/21	17/24	20/28	22/31

Para evitar esta infrecuente pero potencialmente peligrosa complicación de los AL se recomiendan las siguientes estrategias [15]:

- La dosis máxima de anestésico local debe calcularse en base al peso magro y no al peso real. Esto es mucho más importante en los pacientes obesos que en los delgados.
- Aspiración previa a la inyección: Antes de infiltrar, la aspiración suave del émbolo de la jeringa puede ayudar a identificar punción intravascular si se observa que refluye sangre. En este caso se debe retirar la aguja y realizar nueva punción.
- Uso de ultrasonidos: Reduce el riesgo de punción vascular mediante la visualización de los vasos sanguíneos y del recorrido de la aguja de forma simultánea.

En caso de sospecha por toxicidad se debe solicitar ayuda experimentada en el manejo de esta entidad y/o en el manejo de pacientes inestables (Servicio de Anestesiología o Cuidados Intensivos).

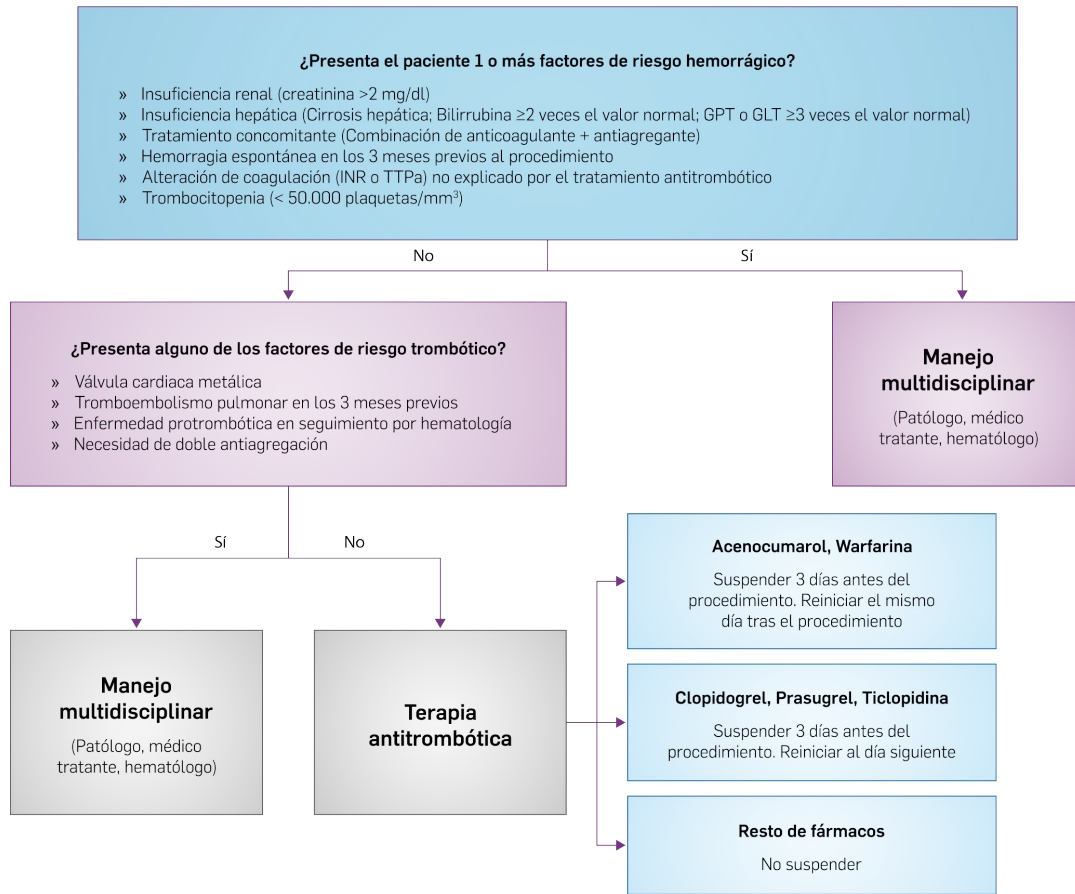
Manejo de la Terapia Antitrombótica

Tras revisión de las principales guías en el manejo de la terapia antitrombótica en procedimientos intervencionistas guiados por imagen [17-20], presentamos un algoritmo de toma de decisiones basado en las recomendaciones y en nuestra experiencia en el ámbito de la patología intervencionista (Figura 4).

En el algoritmo se valora de forma inicial el riesgo trombotico y hemorrágico del paciente. Si alguno de los dos es elevado, preferimos la toma de decisiones de forma multidisciplinar, juntamente con los especialistas involucrados en el manejo clínico del paciente. Por el contrario, si ambos son bajos, como sucede en la mayoría de los casos, tomamos nosotros la decisión en función del fármaco.

En la mayoría de los casos no es necesario suspender la terapia antitrombótica para realizar procedimientos de patología intervencionista, siendo las excepciones los pacientes en tratamiento con cumarínicos (acenocumarol y warfarina) o tienopiridinas (clopidogrel, prasugrel y ticlopidina).

Figura 4. Algoritmo de toma de decisiones para pacientes con terapia antitrombótica programados para punción aspiración por aguja fina/biopsia por aguja gruesa ecoguiada (Villar y cols [10]).



Simulación aplicada a Patología Intervencionista

La simulación se refiere a la replicación artificial de un número de elementos suficientes de un escenario del mundo real, con el fin de lograr un objetivo establecido. Es una técnica bien conocida en industrias como la aviación y vuelos espaciales por ejemplo. El desarrollo exponencial de la tecnología en los últimos años ha permitido a otras disciplinas, como la Medicina, adoptar simuladores para el desarrollo seguro de su actividad. La introducción de la simulación en el área médica surgió en la década de los 80 de la mano de David Gaba (Anestesiólogo de la Universidad de Stanford) y su equipo, quienes importaron de la aviación el concepto de recurso de manejo de Crisis o CRM por sus siglas en inglés (Crisis Resource Management) [21].

Las técnicas de simulación se pueden aplicar en casi todos los ámbitos de la salud. En el ámbito de Anatomía Patológica la simulación permite el aprendizaje seguro de técnicas intervencionistas como la punción aspiración con aguja fina (PAAF) y biopsia con aguja gruesa (BAG) ecoguiadas, a través de simuladores de tipo «Entrenador de Tarea Particular» (PTT – Part Task Trainer) [22]. Los PTT son dispositivos de entrenamiento que están diseñados para la enseñanza de solo una tarea particular. Estos entrenadores permiten la práctica repetida de una habilidad específica. Existen por ejemplo, PTT dedicados al estudio de patología ecográfica y punción de órganos como la mama (Figura 5) y el tiroides, así como otros modelos que simulan nódulos internos a distintas profundidades y de distintos tamaños para práctica de procedimientos ecoguiadas de punción (Figura 6).

Es posible la «fabricación» de estos últimos con materiales caseros de una forma relativamente sencilla y económica. En nuestro caso, con frecuencia utilizamos PTTs también llamados fantasmas o Phantoms de tipo animal para el entrenamiento en EcoBAG. Se realizan rellenando, por ejemplo, pechugas de pollo con aceitunas y colocándolos dentro de un guante de nitrilo (Figura 7). Otros

fantomas pueden realizarse con gelatinas neutras y espesantes con aceitunas u otros objetos que simulen nódulos a la exploración [23, 24].

La simulación en patología intervencionista permite un primer contacto en el manejo de un ecógrafo y en la realización de punciones y biopsias en tejidos superficiales aunque no sean palpables, permite un aprendizaje seguro para el paciente y el alumno, una buena transferencia del conocimiento y la destreza del aula a la práctica clínica y proporciona un alto nivel de satisfacción de alumnos e instructores.

Figura 5. Ultrasound Breast Phantom (Cortesía de CAE Healthcare ®)



Figura 6. Simulador tipo PPT (Part Task Trainer) para punción ecoguiada de nódulos. (Cortesía de BIOTME®)



Figura 7. Fantoma de tipo animal con pechuga de pollo y aceitunas.



PROPUESTA DE INFORME ESTANDARIZADO

El reporte de los hallazgos debe ser lo más completo posible. Según las recomendaciones del Colegio Americano de Patólogos [25], y nuestra propia experiencia [26], nuestra propuesta de protocolo de informe debe incluir al menos:

- Datos clínicos:
 - Identificación del paciente.
 - Fecha.
 - Médico solicitante de la prueba.
 - Nombre del patólogo.
 - Antecedentes médicos.

- Datos del procedimiento:
 - Uso de anestésicos.
 - Tipo de aguja.
 - Uso de técnicas de imagen.
 - Lugar de la punción.
 - Número de pases.
 - Número de cristales.

- Hallazgos del examen físico:
 - Hallazgos de la exploración ecográfica (POCUS): Tamaño de la lesión.
 - Forma.
 - Localización.
 - Descripción de los bordes.
 - Presencia o no de calcificaciones.
 - Grado de vascularización.
 - Imágenes del ultrasonido que ilustren el tipo de lesión y la aguja en relación a la misma durante el procedimiento.

- Hallazgos microscópicos.

- Suficiencia del material:
 - Debe documentarse si el material obtenido es suficiente, y en caso contrario, se debe dejar por escrito en una nota el motivo.

- Comentarios y recomendaciones cuando esté indicado:
 - Por ejemplo, si el diagnóstico final va acorde o no con la sospecha clínica.
 - En algunos casos, si no es posible un diagnóstico definitivo, incluir diagnósticos diferenciales posibles y de ser posible bibliografía recomendada (p.ej. artículos recientes).
 - Diagnóstico final (que incluya localización de la punción y método utilizado).

PAPEL DEL TÉCNICO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DENTRO DEL FLUJO DE TRABAJO

Las competencias del técnico en la consulta intervencionista van de la mano con las responsabilidades de la consulta y según las preferencias del patólogo intervencionista a cargo del caso [10]. Podemos resumirlas según el momento de la consulta:

- Antes de la exploración:
 - Recibir al paciente y entregar consentimiento informado.
 - Explicar el procedimiento e interrogar sobre posibles alergias y medicación antitrombótica.
 - Posicionar al paciente y situarse de forma de no interferir con el campo de visión del patólogo y la pantalla del ecógrafo.
 - Introducir los datos del paciente en el ecógrafo y seleccionar la sonda más apropiada según el órgano a muestrear.
 - Preparar el instrumental necesario (para citología y para biopsia si fuese necesario).
- Durante el procedimiento:
 - Desinfectar el área de punción con clorhexidina acuosa
 - Manejo básico del ecógrafo: capturar imágenes, clips, ajustar controles básicos de imagen y Doppler color.
 - Extensión del material y tinción rápida para su valoración por ROSE por parte del patólogo.
 - Preparación del material necesario para el triaje de la muestra según la sospecha diagnóstica: citología en medio líquido, Papanicolau, medio salino fisiológico para microbiología y citometría de flujo, etc.
 - En caso de ser necesario realizar una biopsia, comenzar a preparar la instrumentación necesaria: anestésico local, bisturí, dispositivo de biopsia según indicaciones del patólogo, steri-strips®, envase con formol y apósito. Preparar campo y guantes estériles y cubrir la sonda con una funda protectora.
 - Aplicar compresión local post punción.
- Al finalizar el procedimiento:
 - Sentar al paciente si estaba tumbado y verificar que esté en condiciones de abandonar la consulta.
 - Descartar el material utilizado y desinfección de equipos.

El flujo de trabajo entre el Patólogo Intervencionista y el Técnico Especializado en este tipo de consulta, resulta un proceso perfectamente engranado en el cual el concurso de estos dos profesionales, genera una consulta fluida y eficiente en beneficio del paciente.

Bibliografía

1. Grohs HK. Starting Out: The Interventional Cytopathologist: A New Clinician/Pathologist Hybrid. *American Journal of Clinical Pathology*. 1988; 90:351---4.
2. Rollins, S. D. The interventional cytopathologist and ultrasound-guided fine-needle aspiration. In *Modern Techniques in Cytopathology 2020*; (Vol. 25: pp. 1-5). Karger Publishers.
3. Davey, D. D. Bridging the Gap: Training and Education in the Pathology and Cytopathology Sphere. *Cancer Cytopathology* 2017; 125(6): 371-372.
4. Linsk JA. Aspiration cytology in Sweden: the Karolinska group. *Diagnostic Cytopathology*. 1985; 1:332---5.
5. Frable WJ. Needle aspiration biopsy: past, present, and future. *Human pathology*. 1989; 20:504--17.
6. McGahan, J. P. The history of interventional ultrasound. *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2004; 23(6): 727-741.
7. Moore, C. L., & Copel, J. A. Point-of-care ultrasonography. *New England Journal of Medicine* 2011; 364(8): 749-757.
8. Lieu, D. Ultrasound physics and instrumentation for pathologists. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2010; 134(10): 1541-1556.
9. Nieto Llanos, S., & Villar Zarra, K. Interventional pathology: One small step for the pathologist, one big leap for the speciality. *Rev. esp. Patol* 2022; 73-76.
10. Villar Zarra K, Nieto Llanos S, Torres Rivas H, Fernández Fernández LM, Nieves Alonso J, Olmo Fernández, M. *Ecografía intervencionista para patólogos*. Madrid-España. ISBN: 978-84-09-42051-3
11. Villar Zarra K, Nieto Llanos S. Una nueva figura en la anatomía patológica actual: el patólogo intervencionista [The interventional pathologist: A new role in modern pathology]. *Rev Esp Patol*. 2016;49:94---5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.patol.2015.12.003>.
12. Torres Rivas H, Fernández Fernández L. El patólogo intervencionista. Punción aspiración con aguja fina «ecoguiada» realizada por citopatólogo. Una realidad en España [The interventional pathologist. Ultrasound guided fine needle aspiration performed by cytopathologists. Now a reality in Spain]. *Rev Esp Patol*. 2017;50(2):72---81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.patol.2016.10.002>
13. Lieu, D. FNA 2.0: Value of cytopathologist-performed ultrasound-guided core-needle biopsy. In *Seminars in Diagnostic Pathology* 2022; june. WB Saunders.
14. Rivas HET, Zarra KV, Fernández LMF, Mesa LP, Vega IF, Gutiérrez MDLPG, González AA. Biopsia percutánea muscular mínimamente invasiva realizada por patólogo intervencionista en el estudio de miopatías. Veinte años de experiencia. *Revista Española de Patología* 2021;54:156-164.
15. **Miller, Ronald D.** *Miller's Anesthesia*. New York: Elsevier/Churchill Livingstone, 2014. Print. Chapter 36 Local anesthetics
16. **Gadsden, J.** *Local anesthetics: clinical pharmacology and rational selection. Hadzic's Peripheral nerve blocks and anatomy for ultrasound-guided regional anesthesia*. 2nd ed. McGraw-Hill, 2012:29-40.
17. Patel, I. J., Rahim, S., Davidson, J. C., Hanks, S. E., Tam, A. L., Walker, y col. Society of Interventional Radiology consensus guidelines for the periprocedural management of thrombotic and

- bleeding risk in patients undergoing percutaneous image-guided interventions— part II: recommendations: endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2019;30:1168-1184.
18. Abbas, M. S., Abbas, M. S., Harb, A. N., Kakos, R. K., Loveridge, K., & Abujudeh, H. H. Periprocedural Anticoagulation and Antiplatelet Medications Management for Interventional Radiology Procedures. *Current Radiology Reports* 2021;9:1-13.
 19. Balcones, D. V., Roldán, I., Comes, R. F., Marín, F., Schilling, V. R., Tello-Montoliu, A. y col. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU. *Revista española de cardiología* 2018;71:553-564.
 20. Sierra, P., Gómez-Luque, A., Castillo, J., & Llau, J. V. Guía de práctica clínica sobre el manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardíaca (Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación). *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* 2011;58:1-16.
 21. **Miller, Ronald D. Miller's Anesthesia. New York: Elsevier/Churchill Livingstone, 2014. Print.** Chapter 8. Patient simulation
 22. A.I. Levine et al. (eds.), *The Comprehensive Textbook of Healthcare Simulation*, Springer Science+Business Media New York 2013. Chapter 15. Mannequin Based simulators.
 23. Abraham, D. A method using superconcentrated gelatin and a novel phantom suspension system for ultrasound-guided thyroid biopsy training. *Thyroid* 2014;24:1662-1663.
 24. Jug, R. Creating Custom Phantoms for Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy Training. *AJSP: Reviews & Reports* 2018;23:176- 179.
 25. College of American Pathologists. *Ultrasound-guided fine needle aspiration advanced practical pathology program (AP3). Manual.* College of American Pathologists; 2015.
 26. Villar Zarra, K., Torres Rivas, H. E., Rollins, S. D., Fernández Fernández, L. M., & Nieto Llanos, S. (2019). Systematized protocol for interventional pathology reports. Pathology report paradigm for pathologist-performed ultrasound guided fine needle aspiration (USFNA) and ultrasound guided core needle biopsy (USCNB). *Rev. esp. Patol* 2019;52:163-166

RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE TRABAJO DE AUTOPSIAS DE LA SEAP

Patrones de lesión placentaria. Consenso de Ámsterdam

Rita María Regojo Zapata¹, Eva Manuela Pena Burgos²

1. *Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

2. *Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid).*

INTRODUCCIÓN

La placenta es la «caja negra» de la gestación y su estudio puede ayudar a explicar resultados obstétricos adversos, identificar lesiones con riesgo de recidiva y guiar los cuidados en siguientes gestaciones.

En 2016 se publicó el «Consenso de Ámsterdam» [1] en el que expertos en patología perinatal y placentaria de distintos países definieron las bases de una clasificación de la patología placentaria basada en patrones, que aporta estandarización y claridad. Esto ha permitido avanzar en el conocimiento de la patología placentaria. Este consenso nació con la intención de servir de guía para el diagnóstico tanto de las placentas procedentes de gestaciones con muertes perinatales como de las placentas de nacidos vivos con alguna complicación durante la gestación. Este consenso culminó, años después, con la publicación de varios libros de texto que incluyen la clasificación por patrones [2,3] y está siendo el soporte de numerosas investigaciones en patología placentaria.

El patólogo general debe enfrentarse a la patología placentaria, como a otras patologías «funcionales», con una serie de conceptos básicos para que sus diagnósticos pasen de ser meramente descriptivos a clínicamente relevantes. Una de las dificultades a las que se enfrenta el patólogo es la falta de familiarización con la clínica y terminología perinatal.

Los objetivos de este capítulo son: orientar al patólogo general sobre qué placentas se deben estudiar en un servicio de Anatomía Patológica, exponer los pasos a seguir en el diagnóstico placentario y describir los patrones más importantes de lesión placentaria.

¿QUÉ PLACENTAS SE DEBEN ESTUDIAR? INDICACIONES DE ESTUDIO PLACENTARIO

Se calcula que aproximadamente entre el 20 y el 40 % de todas las placentas deben ser estudiadas por el patólogo. Cada centro, en colaboración con el Servicio de Obstetricia, suele elaborar sus propias indicaciones sobre qué placentas se deben enviar al servicio de Anatomía Patológica. Estas indicaciones están basadas en la guía del Colegio Americano de Patología (CAP) [4]. El colegio británico de patología (RCP) actualiza sus guías cada dos años y agrupa las indicaciones de estudio placentario en aquellas cuyo examen es esencial, en las que el examen es deseable y en las que su estudio no aporta información relevante [5]. En la Tabla 1 se resumen las principales indicaciones de envío de placentas a estudio anatomopatológico (adaptación de la guía de la CAP).

Tabla 1. Indicaciones de envío de placentas a un Servicio de Anatomía Patológica, adaptación de la CAP.

Indicaciones MATERNAS	<ul style="list-style-type: none"> • Historia de abortos de repetición o de muerte anteparto • Hipertensión crónica o preeclampsia grave no controlada • Diabetes pregestacional, diabetes gestacional no controlada • Trombofilia o enfermedad autoinmune complicada • Fiebre periparto, bolsa rota prolongada • Sangrado anteparto • Tumores
Indicaciones FETALES	<ul style="list-style-type: none"> • Muerte anteparto/muerte intraparto • Crecimiento intrauterino retrasado (CIR) <p10 • Prematuridad < 34 semanas (OPCIONAL 34-36 semanas) • Hidrops fetal. Anemia fetal • Malformaciones congénitas. Tumores fetales • Gestación múltiple complicada. Discordancia de pesos >20 %
Patología del NEONATO con posible origen intrauterino	<ul style="list-style-type: none"> • Signos de daño neurológico • Signos de infección (neumonía, sepsis) • Muerte en periodo neonatal inmediato
Indicaciones PLACENTARIAS	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones del cordón: muy corto o muy largo, nudo verdadero, hiper/hipo espiralización, trombos, inserción marginal, velamentosa o furcata • Placenta demasiado pequeña o demasiado grande • Hematomas/infartos/masas/exceso de fibrina

Las investigaciones en patología placentaria de las últimas décadas han puesto de manifiesto la necesidad de actualizar estas guías ya que con frecuencia recibimos placentas cuyo estudio no aporta información relevante, con la sobrecarga de trabajo que eso supone, y se dejan de enviar otras que deberían haberse estudiado, perdiéndose una información muy valiosa. Se está trabajando en unas nuevas recomendaciones que se publicarán en breve [6,7].

En el anexo 1 proponemos un ejemplo de póster similar al que hay en los paritorios de los hospitales australianos para recordar a matronas y obstetras las indicaciones de estudio placentario (adaptado al castellano, con el permiso de la Dra. Jane Dalhstrom, Canberra).

APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO PLACENTARIO EN CINCO PASOS

Proponemos una aproximación al diagnóstico placentario en cinco pasos (Tabla 2), basada en el artículo del Dr. Redline de 2021 [8].

Tabla 2. Pasos que seguir en la evaluación de la patología placentaria.

1	Revisión de datos clínicos relevantes
2	Estudio macroscópico: orientación hacia el patrón más probable
3	Estudio histológico (campo de poco aumento): identificación del patrón predominante
4	Estudio histológico (campo de gran aumento): detección del grado (severidad) y estadio (duración) del patrón predominante. Detección de otras lesiones
5	Elaboración de informe anatomopatológico estandarizado. Correlación clínica

Debemos comenzar revisando los datos de la historia clínica e identificar aquellos que sean relevantes. Con ello podremos hacer una orientación inicial hacia el patrón más probable. A continuación, debemos hacer una evaluación macroscópica protocolizada. Seguidamente, en el examen histológico, debemos identificar el patrón predominante con un objetivo de poco aumento y confirmar su extensión, grado, estadio y otros patrones asociados con un objetivo de mayor aumento. En último lugar, debemos hacer un informe con los hallazgos más relevantes, con correlación clínica.

ORIENTACIÓN DEL ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO SEGÚN DATOS CLÍNICOS

El estudio anatomopatológico de la placenta es verdaderamente útil y puede ayudar a explicar algunos resultados perinatales adversos como el CIR, el parto prematuro espontáneo o inducido, la encefalopatía neonatal, la muerte intrauterina o las pérdidas gestacionales recurrentes.

Hay situaciones clínicas en las que es menos probable que encontremos alteraciones histológicas relevantes en la placenta como son los casos de patología materna controlada durante la gestación (diabetes mellitus o hipertensión), colestasis intrahepática materna, anomalías congénitas, gestaciones gemelares normoevolutivas, bradicardia fetal o cesáreas, en especial si ha sido un parto a término con Apgar/pH normal y con peso adecuado del recién nacido y de la placenta.

En conclusión, no todos los malos resultados obstétricos se reflejan en la placenta, especialmente si ha sido un evento agudo, ni todas las lesiones placentarias tienen consecuencias clínicas [7].

Dedicar unos minutos a resumir los datos clínicos es esencial para una adecuada interpretación de los hallazgos histológicos. Los más relevantes quedan reflejados en la Tabla 3.

Tabla 3. Datos clínicos para tener en cuenta en la evaluación de la patología placentaria.

Datos maternos	Edad materna, enfermedad pregestacional (obesidad, diabetes, enfermedades autoinmunes, trombofilia, tumores), enfermedades relacionadas con la gestación (diabetes gestacional, preeclampsia, colestasis intrahepática)
Datos gestacionales	Tipo de concepción (espontánea, técnicas de reproducción asistida con o sin donación), serologías, controles ecográficos, sangrado
Datos fetales	Complicaciones fetales (CIR con o sin redistribución, hidrops, anemia, malformaciones, disminución de movimientos fetales, muerte anteparto o intraparto) En gestaciones gemelares: síndrome de transfusión feto-fetal, discordancia de pesos, muerte de un gemelo, tratamiento fetal (láser de anastomosis u oclusión del cordón)
Datos del parto	Semanas de gestación, tipo de parto (espontáneo o inducido, instrumental, cesárea programada o urgente), abrupcio de placenta, percentil neonatal al nacer, pH del cordón, test de Apgar

ESTUDIO MACROSCÓPICO DE LA PLACENTA

Para el estudio macroscópico protocolizado de la placenta aconsejamos leer el capítulo «Examen histopatológico de la placenta» de las Dras. Carlota Rovira y Silvia Planas en el Libro Blanco de la Anatomía Patológica (2017) [9] basado en las recomendaciones del consenso de Ámsterdam.

GRANDES SÍNDROMES OBSTÉTRICOS. ESTUDIO HISTOLÓGICO DE LA PLACENTA. LOS CUATRO PRINCIPALES PATRONES DE LA PATOLOGÍA PLACENTARIA

Nuestros compañeros obstetras lidian diariamente con los «grandes síndromes obstétricos»: parto prematuro espontáneo, CIR, daño neurológico y muerte fetal. Estos síndromes presentan síntomas y signos claros para su diagnóstico, pero en muchos casos desconocen las causas, el origen y los mecanismos que los producen, por lo que debemos seguir investigando para poder prevenirlos.

El estudio histológico de la placenta es clave en estas gestaciones. El éxito reproductivo requiere una adaptación importante de dos sistemas: el cardiovascular y el inmunológico. Debido a esto, los dos grandes procesos patológicos responsables de los resultados gestacionales adversos son de naturaleza vascular e inflamatoria.

Los cuatro principales patrones de afectación placentaria, descritos en el Consenso de Amsterdam [1], se exponen en la Tabla 4.

Tabla 4. Cuatro principales patrones de la patología placentaria.

Malperfusión vascular materna (MVM)
Malperfusión vascular fetal (MVF)
Corioamnionitis aguda (CAA)
Villitis de significado incierto (VUE)

En función del síndrome obstétrico y las semanas de gestación hay unos patrones de afectación placentaria que son más frecuentes que otros [7], como muestra la Tabla 5.

Tabla 5. Patrones de afectación placentaria más frecuentes en función del síndrome obstétrico y las semanas de edad gestacional.

Parto prematuro espontáneo	< 34 semanas de edad gestacional	Corioamnionitis aguda
		Abruptio marginal
		Deciduitis crónica linfoplasmocitaria
		Malperfusión vascular materna
	> 34 semanas de edad gestacional	Malperfusión vascular materna
		Corioamnionitis aguda
		Corioamnionitis crónica

Crecimiento intrauterino retardado	< 34 semanas de edad gestacional	Malperfusión vascular materna
		Abruptio crónico o secuencia de oligoamnios
		Depósito masivo de fibrina perivellositaria
		Vellosidades dismórficas sugestivas de anomalía del desarrollo
	> 34 semanas de edad gestacional	Malperfusión vascular materna
		Villitis crónica de etiología desconocida
Malperfusión vascular fetal		
Daño neurológico	< 34 semanas de edad gestacional	Corioamnionitis aguda con respuesta inflamatoria fetal intensa o con trombos en vasos coriónicos
		Edema vellositario difuso
	> 34 semanas de edad gestacional	Malperfusión vascular fetal
		Villitis crónica de etiología desconocida con lesiones obliterativas de vasos fetales
		Corioamnionitis aguda con respuesta inflamatoria fetal intensa
		Mionecrosis de vasos del cordón inducida por meconio
Hallazgos patológicos consistentes con evento centinela		
Muerte fetal	< 34 semanas de edad gestacional	Malperfusión vascular materna
		Abruptio placentae
		Vellosidades dismórficas sugestivas de anomalía del desarrollo
		Infección congénita
		Hidrops fetal
	> 34 semanas de edad gestacional	Malperfusión vascular fetal
		Hemorragia fetomaterna
		Retraso madurativo vellositario o defecto de la maduración placentaria

Hay que prestar especial atención a aquellos patrones que tienen riesgo de recidiva en gestaciones posteriores, ya que su detección supondrá un cambio en el manejo de futuras gestaciones por parte de los obstetras. Quedan reflejadas en la Tabla 6 [7,10,11].

Tabla 6. Entidades con riesgo de recidiva en gestaciones posteriores, riesgo de recidiva en %.

Poco frecuentes	Intervillitis crónica histiocitaria	75 – 90 %
	Depósito masivo de fibrina (infarto del suelo materno)	30 – 60 %
Más frecuentes	Villitis de etiología desconocida	25 – 50 %
	Placenta accreta	10 - 25 %
	Malperfusión vascular materna severa	10 – 25 %
	Parto pretérmino espontáneo con histología de corioamnionitis	10 – 25 %

Uno de los mayores retos al que nos enfrentamos es la búsqueda de biomarcadores en sangre materna capaces de predecir precozmente estos grandes síndromes para poder prevenirlos. El grupo del Dr. R. Romero (Detroit) [12] propone una nueva clasificación de los síndromes obstétricos que incorpore información de la patología placentaria, lo que ayudará a entender los mecanismos que los producen y facilitará el descubrimiento de biomarcadores cuya implementación en la práctica clínica mejoraría la predicción y prevención de estos síndromes. El estudio de la placenta es nuestra aportación fundamental.

Los cuatro principales patrones de afectación placentaria se describen a continuación:

Patrón de Malperfusión Vascular Materna (MVM)

Se debe a un compromiso del flujo materno (hipoperfusión o hiperflujo) que ocasiona alteraciones difusas en el crecimiento placentario y de la morfología de la vellosidad distal causado por remodelación defectuosa de las arteriolas espirales [13].

- Manifestaciones clínicas: El espectro de manifestaciones clínicas de este patrón es muy amplio. En los casos más leves puede haber clínica de preeclampsia con CIR asociado y Doppler fetal normal. En los más graves el CIR puede ser severo con alteración del Doppler fetal, desprendimiento de placenta, parto prematuro e incluso muerte anteparto si no se hace una cesárea urgente.

Los grados de afectación placentaria también presentan un espectro variable, desde placentas histológicamente normales en los casos más leves a placentas ampliamente afectadas en los casos más graves. En ocasiones es difícil de cuantificar por lo que el diagnóstico puede ser subjetivo si solo tenemos en cuenta los hallazgos histológicos. Se aconseja correlacionarlos con los datos clínicos y macroscópicos.

- Características macroscópicas: Los hallazgos macroscópicos más específicos de este patrón son:
 - Hipoplasia placentaria (peso < p10 para edad gestacional) [14]
 - Índice peso fetal/peso placentario elevado (el peso de la placenta se afecta más que el fetal)
 - Infartos placentarios

También hay otros datos menos específicos y que aislados no son diagnósticos: cordón fino, hemorragia o hematoma retroplacentario. En casos de abruptio agudo la placenta puede ser macroscópicamente normal.

- Características microscópicas: Las alteraciones histológicas placentarias definitorias del patrón de MVM son:
 - Hipoplasia vellositaria distal (inicio más precoz, mayor duración y severidad) y maduración acelerada de las vellosidades (en casos de inicio más tardío).
 - Infartos subagudos o crónicos, infarto-hematomas (indican mayor severidad).
 - Existen otras alteraciones que apoyan el diagnóstico de MVM, pero que por sí mismas no establecen el diagnóstico de MVM:

- Arteriopatía decidual (en las membranas) en forma de hipertrofia mural y necrosis fibrinoide con o sin aterosclerosis aguda.
- Sitio de implantación superficial, definido como abundante decida basal que contiene células gigantes del trofoblasto extravelositario y/o persistencia de la capa muscular en vasos espirales en placa basal.
- Incremento de nudos sincitiales.

No hay consenso en lo relativo a la gradación de la MVM. Se ha publicado una propuesta que define la MVM de alto grado cuando hay maduración acelerada de las vellosidades asociado a una o más de las siguientes alteraciones: peso placentario menor a percentil 3, infartos múltiples o hipoplasia vellositaria distal [6].

Tabla 7. Resumen de los aspectos más importantes del patrón de MVM [8].

Características definitivas	<ul style="list-style-type: none"> • Maduración acelerada de las vellosidades o hipoplasia vellositaria distal
Hallazgos asociados	<ul style="list-style-type: none"> • Peso placentario bajo. Ratio Feto/placentario elevado • Infartos/infarto-hematomas • Arteriopatía decidual: hipertrofia mural, necrosis fibrinoide, aterosclerosis aguda • Cordón umbilical fino (<8mm a término) • Sitio de implantación superficial: arterias muscularizadas en placa basal, células gigantes trofoblásticas en placa basal
Alto grado (provisional)	<ul style="list-style-type: none"> • MVM con peso placentario <p3, infartos múltiples o hipoplasia vellositaria distal
Diagnósticos diferenciales/pitfalls	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento focal de nudos sincitiales (aislado) • Retraso madurativo vellositario • Vellosidades dismórficas • Depósito de fibrina perivellositaria focal • Depósito masivo de fibrina (infarto del suelo materno)

Estudios recientes apoyan la teoría de que la MVM se desarrolla debido a un fallo del huésped (la madre) a la hora de proporcionar las señales necesarias para que el trofoblasto extravelositario fetal invada adecuadamente el útero y remodele las arterias espirales. Este fallo se cree que se debe a disfunción de células deciduales, endoteliales y células natural killer, pero la disfunción del trofoblasto fetal también podría intervenir en algunos casos. Esta remodelación defectuosa de las arterias espirales es la responsable de la perfusión anómala del espacio intervilloso causando estrés oxidativo, una maduración vellositaria defectuosa y, en ocasiones, la liberación de mediadores antiangiogénicos a la circulación materna produciendo daño endotelial en la madre con la consiguiente clínica de preeclampsia.

Debemos tener en cuenta que algunas placentas con lesiones de MVM y CIR fetal no asocian clínica de preeclampsia y algunas pacientes con preeclampsia sin CIR no muestran lesiones placentarias de MVM. Además, el diagnóstico de MVM es muy poco probable en casos de peso neonatal mayor al percentil 50 salvo que asocien diabetes, obesidad mórbida materna o ganancia excesiva de peso materno.

Patrón de Malperfusión Vascular Fetal (MVF)

Representa la alteración del flujo fetal en el cordón umbilical por oclusión crónica o parcial intermitente del cordón por nudo verdadero, hiperespiralización o aplanamiento por circular apretada. Otros factores de riesgo menos frecuentes son las condiciones que predisponen a trombosis (estasis, hipercoagulabilidad y activación endotelial) como la diabetes materna, el síndrome antifosfolípido, anticuerpos antiplaquetarios, anomalías cardíacas, policitemia o trombofilias fetales. Esta obstrucción del flujo causa incremento de la presión venosa intraplacentaria y estasis circulatorio, lo que ocasiona lesiones estructurales en vasos coriónicos, vasos de troncos y capilares vellositarios [12].

- Manifestaciones clínicas: Son poco específicas, como disminución de los movimientos fetales o desaceleraciones cardíacas fetales por lo que es difícil de predecir y de prevenir. Las complicaciones obstétricas asociadas son el CIR leve y la muerte anteparto. Las complicaciones neonatales son alteraciones neurológicas como encefalopatía neonatal, parálisis cerebral, trombos viscerales y plaquetopenia. La MVF no causa parto pretérmino ni pérdidas reproductivas recurrentes [15,16].
- Características macroscópicas: Los hallazgos macroscópicos que se asocian al patrón de MVF son:
 - Cordón umbilical «de riesgo»: hiperespiralización (>3 vueltas en 10 cm), cordón largo (>70 cm a término), inserción velamentosa, marginal o furcata y disminución de la gelatina de Wharton. Hay datos que apoyan, pero que deben ser referidos por los clínicos en el momento del alumbramiento, como es la circular no reducible o el nudo verdadero.
 - Peso normal o elevado de la placenta debido a la congestión crónica, con un peso fetal normal y un índice peso fetal/peso placenta bajo.
 - Otros hallazgos menos frecuentes son: trombo oclusivo en vasos del cordón o en vasos coriónicos, área pálida consolidada en el parénquima placentario. Ectasia venosa de vasos coriónicos en casos de muertes anteparto.
- Características microscópicas: Las alteraciones histológicas placentarias definitivas del patrón de MVF son:
 - Vellosidades con cariorexis estromal-vascular y/o vellosidades fibrosas y avasculares. Puede verse un patrón global o un patrón segmentario.

Otras lesiones que podemos encontrar son:

- Trombosis coriónica.
- Obliteración de vasos coriónicos o de vasos de troncos vellositarios con o sin recanalización.
- Fibrina intramural con o sin calcificación distrófica.

Hay otros hallazgos frecuentes, pero inespecíficos, como áreas de retraso madurativo vellositario, edema vellositario parcheado y las células nucleadas de la serie roja circulantes que nos indican un evento hipóxico subagudo o crónico.

Existen dos patrones de afectación:

- Segmentaria: se debe a la oclusión irreversible de un vaso coriónico o de un tronco vellositario, ocasionando lesiones de los capilares de las vellosidades que irriga (>15 vellosidades por preparación).
- Global: se debe a la oclusión parcial o intermitente del flujo umbilical, que ocasiona ectasia venosa, depósito de fibrina intramural no oclusiva y focos pequeños de vellosidades fibrosas y avasculares (<15 vellosidades por preparación).

Tabla 8. Resumen de los aspectos más importantes del patrón de MVF [8].

Características definitorias primarias	Patrón segmentario: focos grandes de vellosidades fibrosas-avasculares/cariorexis estromal vascular Patrón global: focos pequeños/intermedios de vellosidades fibrosas-avasculares/cariorexis estromal vascular
Características definitorias secundarias	Cordón umbilical «de riesgo» de compresión: Por el patólogo: hiperespiralización, torsiones profundas, cordón largo (>70cm a término), inserción marginal, velamentosa o furcata, banda amniótica en inserción placentaria Por el clínico: circular no reducible (al cuello o bandolera), nudo verdadero Lesiones en grandes vasos fetales: Patrón global: fibrina intramural y/o ectasia venosa Patrón segmentario: trombos en grandes vasos fetales y/o obliteración de vasos troncos vellositarios
Alto grado (provisional)	MVF con trombosis de grandes vasos o >15 vellosidades afectas por preparación
Diagnósticos diferenciales/pitfalls	Cambios involutivos de la muerte fetal anteparto Villitis crónica «quemada» con grandes focos de vellosidades avasculares Vellosidades degeneradas rodeadas de fibrina Fibrina intervallositaria con reepitelización por trofoblasto

Las lesiones histológicas características de la MVF se pueden ver en placentas de nacidos vivos y de muertes anteparto. Ante lesiones de MVF en nacidos vivos debemos tener en cuenta que las lesiones de bajo grado son frecuentes en placentas a término normales y que las de alto grado ponen en riesgo al neonato para lesiones neurológicas y problemas en el neurodesarrollo [17] que los neonatólogos deben monitorizar. En los casos de muerte anteparto es difícil asegurar si estas lesiones son la causa del óbito (obstrucción del cordón o trombofilia) o son fenómenos involutivos tras el cese del flujo fetal. En estos casos es aconsejable su discusión en el comité de mortalidad perinatal con una correlación clínico-patológica. La trombosis de vasos umbilicales o coriónicos se debe considerar siempre un fenómeno premortem.

Patrón de Corioamnionitis Aguda (CAA)

Durante la gestación, para proteger el desarrollo fetal y evitar el rechazo, el útero está poco preparado para controlar las infecciones bacterianas y fúngicas que llegan por vía ascendente. En la CAA los neutrófilos maternos salen de las vénulas deciduales y migran por el espacio intervallositario, atraviesan la placa coriónica y el amnios en respuesta a factores quimiotácticos de los microorganismos procedentes del líquido amniótico. Esta respuesta inflamatoria materna puede desencadenar el parto prematuro. Si el estímulo continúa le sigue la respuesta inflamatoria fetal, con neutrófilos que migran desde los grandes vasos fetales (del cordón y de la placa coriónica) hacia el líquido amniótico. Esta respuesta inflamatoria fetal puede dañar órganos como el SNC, los pulmones y el intestino por elevación de citoquinas, con repercusión en la vida neonatal.

La CAA representa la reacción inflamatoria en respuesta a una infección del líquido amniótico y se manifiesta con inflamatoria aguda y difusa que afecta a las membranas, placa coriónica y cordón umbilical. La corioamnionitis histológica no es equivalente a la corioamnionitis clínica. Es más frecuente en placentas de partos previables (menos de 23 semanas) hasta la semana 32 [18].

- Manifestaciones clínicas: Los hallazgos clínicos que nos deben hacer pensar en este patrón son la rotura prematura y prolongada de membranas, la fiebre materna, el sangrado vaginal por desprendimiento marginal de la placenta, la insuficiencia cervical y el parto prematuro espontáneo. En el neonato puede asociar daño neurológico, pulmonar e intestinal en los casos de respuesta inflamatoria fetal severa (funisitis) o en presencia de trombos en vasos coriónicos [8].
- Características macroscópicas: Los hallazgos macroscópicos que nos deben hacer sospechar en la presencia de CAA son un color opaco o amarillento del amnios (cara fetal). La presencia de placas amarillentas en el cordón sugiere infección por *Cándida* y la presencia de abscesos placentarios sugiere infección por *Listeria*.
- Características microscópicas: La afectación de las membranas y de la placa coriónica forma parte de la respuesta inflamatoria materna mientras que la afectación de los vasos del cordón umbilical y de la gelatina de Wharton se considera respuesta inflamatoria fetal. En la Tabla 9 se reflejan los estadios y grados de respuesta inflamatoria aguda materna y fetal. El grado indica la severidad y el estadio la duración.

Tabla 9. Estadios y grados de respuesta inflamatoria aguda materna aguda y fetal.

Respuesta inflamatoria materna	
Estadios	Grados
<ol style="list-style-type: none"> 1. Subcorionitis o corionitis aguda 2. Corioamnionitis aguda: polimorfonucleares (PMN) dentro del corion y/o amnios 3. Corioamnionitis necrotizante: cariorrexis de PMN, necrosis del amnios y/o hipereosinofilia de la membrana basal del amnios 	<ol style="list-style-type: none"> 1. No severa 2. Severa: PMN confluentes o con microabscesos subcoriónicos
Respuesta inflamatoria fetal	
Estadios	Grado
<ol style="list-style-type: none"> 1. Vasculitis coriónica o flebitis umbilical (sólo vena) 2. Afectación de la vena umbilical y una o más arterias umbilicales 3. Funisitis necrotizante extensión a la gelatina 	<ol style="list-style-type: none"> 1. No severa 2. Severa: PMN intramurales confluentes con atenuación de la capa de músculo liso vascular

Tabla 10. Resumen de los aspectos más importantes del patrón de CAA [8].

Características definitivas	<ul style="list-style-type: none"> • Subcorionitis aguda Y neutrófilos en corion y/o amnios
Respuesta materna	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio (duración): 1 subcorionitis, 2 corioamnionitis, 3 necrosis del amnios/abscesos y fragmentación PMN • Alto grado (severo): microabscesos subcoriónicos
Respuesta fetal	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio (duración): 1 PMN en vena umbilical/vasos coriónicos, 2 PMN en vena y arteria umbilical, 3 PMN concéntrico en gelatina de Wharton • Alto grado (severo): PMN confluentes en vasos fetales con lesiones de la pared de vasos coriónicos
Diagnósticos diferenciales/pitfalls	<ul style="list-style-type: none"> • Subcorionitis aguda aislada (no corioamnionitis) o respuesta inflamatoria fetal (sin respuesta inflamatoria materna) • Corioamnionitis crónica (linfocitaria) • Hiperplasia histiocítica de la placa coriónica • Vasculitis eosinofílica/células T fetal • Daño isquémico de células deciduales • Apoptosis de las células de músculo liso de vena o arteria umbilical en muerte fetal intraútero

Patrón de Villitis de Significado Incierto (VUE)

El consenso de Ámsterdam propone el uso de VUE para aquellos casos de villitis en los que no se conoce la causa, por lo que las villitis crónicas de causa infecciosa (TORCH) quedan excluidas. La VUE representa una respuesta inflamatoria materna de linfocitos T contra antígenos fetales desconocidos del estroma vellositario y se manifiesta en forma de inflamación crónica centrada en la vellosidad distal y de distribución generalmente parcheada [19]. La fisiopatología de la VUE es desconocida. Estudios recientes sugieren que, al menos un grupo de VUE podría ser debidos a virus desconocidos o a estados proinflamatorios maternos relacionado con mecanismos tipo «rechazo» con base inmunológica.

- Manifestaciones clínicas: La VUE se asocia con CIR, alteraciones del neurodesarrollo y muerte fetal anteparto. Tiene un riesgo de recurrencia de aproximadamente un 25-50 % en gestaciones posteriores. Las condiciones que predisponen a la aparición de VUE son gestaciones conseguidas mediante técnicas de reproducción asistida (especialmente la ovodonación), enfermedades autoinmunes maternas, obesidad materna y el consumo materno de sustancias tóxicas.
- Características macroscópicas: Macroscópicamente no existen datos específicos que sugieran la presencia de VUE. Las placentas pueden ser pequeñas con una ratio feto/placenta normal. Ocasionalmente pueden verse al corte áreas blanquecinas por depósito de fibrina.
- Características microscópicas: A poco aumento se ven áreas de vellosidades más «azules» debido a la presencia de los linfocitos T en el estroma vellositario, que contrasta con áreas normales con vellosidades adecuadamente vascularizadas sin inflamación. Las zonas de vellosidades con villitis pueden colapsar y depositarse gran cantidad de fibrina, simulando un infarto. Si la inflamación afecta a los troncos vellositarios podemos ver fenómenos oclusivos de vasos de los troncos y lesiones de cariorexis-estromal vascular en vellosidades distales, incluso grupos de vellosidades fibrosas y avasculares. Cuando la villitis afecta a las vellosidades basales suele asociar deciduitis crónica con células plasmáticas. Otras lesiones asociadas a VUE son la corioamnionitis crónica y la vasculitis eosinofílica/de células T [20].

La VUE se debe gradar en:

- Bajo grado: puede ser focal (< 10 vellosidades contiguas por foco, al menos dos focos) y multifocal (< 10 vellosidades contiguas por foco, en varias preparaciones). La presencia de focos pequeños y aislados de villitis crónica en placentas a término es frecuente y probablemente fisiológica.
- Alto grado: se divide en parcheada (múltiples focos, al menos uno con > 10 vellosidades contiguas) y difusa (más de 10 vellosidades por foco, > 30 % de las vellosidades distales).

Tabla 11. Resumen de los aspectos más importantes del patrón de VUE [8].

Características definitivas	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos pequeños en el estroma de las vellosidades distales
Extensión	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo grado: focal (< 10 vellosidades contiguas por foco, al menos dos focos), multifocal (< 10 vellosidades contiguas por foco, en varias preparaciones) • Alto grado: parcheada (múltiples focos, al menos uno con > 10 vellosidades contiguas), difusa (más de 10 vellosidades por foco, > 30 % de las vellosidades distales) • No gradable, posiblemente alto grado: un foco único de > 10 vellosidades
Variante	<ul style="list-style-type: none"> • Villitis basal (solo) con o sin deciduitis linfoplasmática
Hallazgos especiales	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrina perivellositaria extensa • Obliteración de vasos principales asociados con focos grandes de vellosidades avasculares
Diagnósticos diferenciales/pitfalls	<ul style="list-style-type: none"> • Villitis crónica infecciosa (TORCH) • Intervillitis crónica histiocitaria • Aumento de células de Hofbauer en las vellosidades

Hay algunos datos histológicos que nos pueden orientar hacia un origen infeccioso de la villitis como la presencia de granulomas (toxoplasma, treponema, hongos o micobacterias), focos de necrosis vellositaria con micro y/o macroabscesos (listeria) o la presencia de numerosas células plasmáticas e inclusiones virales en «ojos de buho» (CMV).

Otros patrones pendientes de consenso: Intervillitis Crónica Histiocitaria (ICH)

Esta entidad se caracteriza por la ocupación del espacio intervellitario por celularidad inflamatoria crónica materna, constituida fundamentalmente por histiocitos (CD68 positivos) en un 80 % y linfocitos T en un 20 %, acompañado de cantidad variable de fibrina perivellitaria [21]. Se cree que representa una respuesta inmune innata materna a antígenos paternos del trofoblasto vellositario. Se debe **descartar una causa infecciosa (Malaria, Dengue, listeria, Zika, CMV, SARScov2...)**.

- Manifestaciones clínicas: Si se descarta la causa infecciosa, la ICH se asocia a abortos de repetición con cariotipo normal, a CIR precoz, a patología autoinmune materna y a elevación de fosfatasa alcalina. La ICH presenta un riesgo de recidiva de un 75 - 90 % en gestaciones posteriores.
- Características macroscópicas: Suelen ser placentas pequeñas y al corte pueden verse áreas blanquecinas por incremento de la fibrina intervellitaria.
- Características microscópicas: A poco aumento se ven zonas «más azules» entre las vellosidades. A mayor aumento se reconocen acúmulos de histiocitos y linfocitos ocupando el espacio intervellitario y adheridos al trofoblasto vellositario. En algunos casos predomina el depósito de fibrina que ocluye el espacio intervellito, simulando un infarto. Se ha descrito la presencia de depósito del complemento C4d en el trofoblasto, pero su interpretación y significado está en estudio [22]. Se puede gradar en focal (< 10 % del espacio intervellitario afectado), moderada (10 – 50 %) o masiva (> 50 %).

Otros patrones pendientes de consenso: Espectro depósito masivo de fibrina/infarto del suelo materno

Al igual que la VUE y la ICH, el depósito masivo de fibrina se considera una patología inflamatoria idiopática. Se postula un origen autoinmune o aloinmune por lesión extensa del trofoblasto que precipita la aposición de material fibrinoide que ocluye el espacio intervellitario, interfiriendo en el intercambio vellositario y contribuyendo a la disfunción placentaria [23].

- Manifestaciones clínicas: Se ha demostrado asociación con abortos de repetición, CIR y muerte anteparto. Presenta un riesgo de recurrencia de un 40 - 60 % en gestaciones posteriores [24]. Se ha visto en relación con enfermedades autoinmunes maternas como el síndrome antifosfolípido, la dermatomiositis o el síndrome de Sjögren.
- Características macroscópicas: Se observa un engrosamiento de color blanquecino-amarillento de la superficie materna. Al corte, el parénquima muestra un aspecto atigrado en forma de tractos o placas de blanquecinas por el depósito de fibrina. El depósito de fibrina perivellitaria es frecuente al final de la gestación, pero el diagnóstico de depósito masivo de fibrina puede hacerse solo cuando se afecte más del 20 % del volumen placentario. Macroscópicamente se puede gradar su extensión en: leve (20-32 %), moderada (33-50 %) o severa (>50 %) [25].
- Características microscópicas: A poco aumento es característico la ocupación del espacio intervellitario por un depósito de material fibrinoide entremezclado con células del trofoblasto que deja islas de vellosidades conservadas. En ocasiones se asocia a ICH. Se cree que pueden tener un mismo origen.
- Diagnóstico diferencial/pitfalls: El patólogo poco experimentado puede confundirlo, tanto macro como microscópicamente, con un infarto vellositario masivo en el contexto de MVM. Es importante reconocer esta entidad ya que estas pacientes deben ser valoradas por los servicios de medicina interna e inmunología para estudio de enfermedades inmunológicas y planificación de futuras gestaciones.

Otros patrones pendientes de consenso: Retraso madurativo vellositario

El desarrollo normal de la placenta a lo largo de la gestación consiste en la maduración de del árbol vellositario que culmina, al final del tercer trimestre, con la formación de las membranas vasculosincitiales necesarias para el óptimo intercambio gaseoso y de nutrientes entre la sangre materna (espacio intervellositario) y la sangre fetal (capilares vellositarios).

Denominamos retraso madurativo vellositario al defecto en la maduración vellositaria al final del tercer trimestre (placentas de más de 36 semanas) que puede ocasionar hipoxia fetal y muerte anteparto [26].

- Manifestaciones clínicas: Suelen ser embarazos de curso normal con adecuado crecimiento intrauterino, con controles normales de primer y segundo trimestre, incluso con fetos grandes sin complicaciones. En algunos casos se observa descenso de la curva de crecimiento al final del tercer trimestre, cordones hiperespiralizados y, en ocasiones, registros fetales alterados durante el parto y con un gran índice de cesáreas urgentes [27]. Como complicaciones obstétricas, el retraso madurativo vellositario se ha relacionado con un mayor riesgo de muerte anteparto a término. Aunque menos frecuente, también se han descrito casos asociados a CIR y a cardiopatía congénita. Clínicamente se ha visto relación con intolerancia a la glucosa en gestantes con diabetes, obesidad y aumento excesivo de peso durante la gestación.
- Características macroscópicas: Suelen ser placentas grandes (> p90) y con una ratio feto/placenta bajo (<p5). Al corte suelen tener un aspecto pálido.
- Características microscópicas: Las vellosidades son medianas, con tamaños parecidas entre sí, más grandes de lo esperado para una vellosidad a término. Tienen abundante estroma, capilares centrados y persistencia del citotrofoblasto, lo que origina una marcada reducción del número de membranas vasculosincitiales.

La valoración histológica es muy subjetiva, con gran variabilidad inter e intraobservador, lo que hace poco reproducible su diagnóstico. En 2014 se describió un nuevo marcador inmunohistoquímico endotelial de inmadurez vellositaria, el CD15 [28]. Publicaciones posteriores han demostrado su utilidad y reproducibilidad en el diagnóstico histológico del retraso madurativo vellositario [26].

Bibliografía

1. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2016;140(7):698-713. doi:10.5858/arpa.2015-0225-CC
2. Khong TY, Mooney EE, Nikkels PGJ, Morgan TK, Gordijn SJ, eds. *Pathology of the Placenta A Practical Guide*. Springer Nature; 2019.
3. Redline RW, Boyd TK, Roberts DJ, eds. *Placental and Gestational Pathology Hardback with Online Resource (Diagnostic Pediatric Pathology)*. Cambridge University Press; 2018.
4. Langston C, Kaplan C, Macpherson T, et al. Practice guideline for examination of the placenta: developed by the Placental Pathology Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121(5):449-476.
5. G108 Tissue pathway for histopathological examination of the placenta For Publication.docx (rcpath.org).
6. Zhou YY, Ravishankar S, Luo G, Redline RW. Predictors of High Grade and Other Clinically Significant Placental Findings by Indication for Submission in Singleton Placentas From Term Births. *Pediatr Dev Pathol*. 2020;23(4):274-284. doi:10.1177/1093526620904801
7. Redline RW, Roberts DJ, Parast MM, et al. Placental pathology is necessary to understand common pregnancy complications and achieve an improved taxonomy of obstetrical disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(2):187-202. doi:10.1016/j.ajog.2022.08.010
8. Redline RW, Ravishankar S, Bagby CM, Saab ST, Zarei S. Four major patterns of placental injury: a stepwise guide for understanding and implementing the 2016 Amsterdam consensus. *Mod Pathol*. 2021;34(6):1074-1092. doi:10.1038/s41379-021-00747-4
9. Rovira C, Planas S. Examen histopatológico de la placenta. In: *Libro Blanco de La Anatomía Patológica En España*. 5a Ed. Sociedad Española de Anatomía Patológica; 2017:519-532.
10. Chen A, Roberts DJ. Placental pathologic lesions with a significant recurrence risk - what not to miss! *APMIS*. 2018;126(7):589-601. doi:10.1111/apm.12796
11. Cornish EF, McDonnell T, Williams DJ. Chronic Inflammatory Placental Disorders Associated With Recurrent Adverse Pregnancy Outcome. *Front Immunol*. 2022;13:825075. doi:10.3389/fimmu.2022.825075
12. Romero R, Jung E, Chaiworapongsa T, et al. Toward a new taxonomy of obstetrical disease: improved performance of maternal blood biomarkers for the great obstetrical syndromes when classified according to placental pathology. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(4):615.e1-615.e25. doi:10.1016/j.ajog.2022.04.015
13. Redline RW, Boyd T, Campbell V, et al. Maternal vascular underperfusion: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol*. 2004;7(3):237-249. doi:10.1007/s10024-003-8083-2
14. Pinar H, Sung CJ, Oyer CE, Singer DB. Reference values for singleton and twin placental weights. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1996;16(6):901-907. doi:10.1080/15513819609168713
15. Redline RW, Ariel I, Baergen RN, et al. Fetal vascular obstructive lesions: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol*. 2004;7(5):443-452. doi:10.1007/s10024-004-2020-x
16. Redline RW, Ravishankar S. Fetal vascular malperfusion, an update. *APMIS*. 2018;126(7):561-569. doi:10.1111/apm.12849

17. Gardella B, Dominoni M, Caporali C, et al. Placental features of fetal vascular malperfusion and infant neurodevelopmental outcomes at 2 years of age in severe fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(4):413.e1-413.e11. doi:10.1016/j.ajog.2021.03.037
18. Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, et al. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol.* 2003;6(5):435-448. doi:10.1007/s10024-003-7070-y
19. Redline RW. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Hum Pathol.* 2007;38(10):1439-1446. doi:10.1016/j.humpath.2007.05.025
20. Fraser RB, Wright JR. Eosinophilic/T-cell chorionic vasculitis. *Pediatr Dev Pathol.* 2002;5(4):350-355. doi:10.1007/s10024-001-0128-9
21. Brady CA, Williams C, Sharps MC, et al. Chronic histiocytic intervillitis: A breakdown in immune tolerance comparable to allograft rejection? *Am J Reprod Immunol.* 2021;85(3):e13373. doi:10.1111/aji.13373
22. Bendon RW, Coventry S, Thompson M, Rudzinski ER, Williams EM, Oron AP. Significance of C4d Immunostaining in Placental Chronic Intervillitis. *Pediatr Dev Pathol.* 2015;18(5):362-368. doi:10.2350/14-12-1582-OA.1
23. Faye-Petersen OM, Ernst LM. Maternal Floor Infarction and Massive Perivillous Fibrin Deposition. *Surgical Pathology Clinics.* 2013;6(1):101-114. doi:10.1016/j.path.2012.10.002
24. Romero R, Whitten A, Korzeniewski SJ, et al. Maternal floor infarction/massive perivillous fibrin deposition: a manifestation of maternal antifetal rejection? *Am J Reprod Immunol.* 2013;70(4):285-298. doi:10.1111/aji.12143
25. Lampi K, Papadogiannakis N, Sirotkina M, Pettersson K, Ajne G. Massive perivillous fibrin deposition of the placenta and pregnancy outcome: A retrospective observational study. *Placenta.* 2022;117:213-218. doi:10.1016/j.placenta.2021.12.013
26. Jaiman S, Romero R, Pacora P, et al. Placental delayed villous maturation is associated with evidence of chronic fetal hypoxia. *Journal of Perinatal Medicine.* 2020;48(5):516-518. doi:10.1515/jpm-2020-0014
27. Stallmach T. Rescue by birth: defective placental maturation and late fetal mortality. *Obstetrics & Gynecology.* 2001;97(4):505-509. doi:10.1016/S0029-7844(00)01208-4
28. Seidmann L, Suhan T, Kamyshanskiy Y, Nevmerzhitskaya A, Gerein V, Kirkpatrick CJ. CD15 – A new marker of pathological villous immaturity of the term placenta. *Placenta.* 2014;35(11):925-931. doi:10.1016/j.placenta.2014.07.018

Anexo 1. Ejemplo de cartel para colocar en los paritorios.



ANTES DE DESECHAR LA PLACENTA

COMPRUEBA:

Por favor pesa al RN antes de desechar la placenta.

- CIR (< 10th percentil) (**) (*)
- PREMATURIDAD (<32sem) (*)
- MUERTE PERINATAL . (*/**) (*)
- ROTURA MEMBRANAS(> 18 HRS) (*)
- HIDROPS FETAL, ANEMIA FETAL.
- PRE-ECLAMPSIA GRAVE.
- SOSPECHA INFECCIÓN MATERNA/FETAL (¿BACTERIAS/VIRUS?) . (*/**)
- HIPERTENSION NO CONTROLADA.
- DIABETES NO CONTROLADA.
- INDICE MASA CORPORAL (BMI) > 40
- PLACENTA PREVIA/ACCRETA/ DPPNI
- EMBARAZO MULTIPLE COMPLICADO
- INGRESO DEL RECIEN NACIDO EN UCI. (*/**) (*)
- NEOPLASIA Y GESTACIÓN.

PESO DEL RECIEN NACIDO

37/40	< 2.4 kg
38/40	< 2.6 kg
39/40	< 2.8 kg
40/40	< 3.0 kg
41/40	< 3.2 kg
42/40	< 3.3 kg




-RELLENAR SOLICITUD DE ESTUDIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA Y ENVIAR PLACENTA EN FORMOL SALVO ESTUDIO PLACENTA MONOCORIAL EN FRESCO.

¡NO OLVIDAR ENVIAR TODO EL CORDÓN UMBILICAL CON LA PLACENTA!

+/- ESTUDIO MICROBIOLÓGICO.

(*) Bacterias Frotis subamniótico

(**) Virus: fragmento 1cm³ Suero (PCR)

+/- ESTUDIO GENÉTICO

(*) : fragmento 1 cm³ placenta en mortinato / sangre cordón en RN vivo .

¡RECUERDA!:

¡ LA PLACENTA ES EL DIARIO DEL EMBARAZO!

RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE TRABAJO DE PATOLOGÍA OCULAR

Bases morfológicas para el diagnóstico de la patología corneal

Francesc Tresserra Casas¹, Isabel Casado Fariñas¹, María Jesús Fernández-Aceñero¹

1. *Hospital Universitario Dexeus. Barcelona.*

2. *Hospital Clínico San Carlos. Madrid.*

HISTOLOGIA CORNEAL

La córnea es una estructura semiesférica, a modo de cúpula, transparente y avascular, situada en la parte anterior del ojo.

Mide unos 12mm (horizontal) x 11 mm (vertical) y tiene un espesor variable, que oscila entre 0,5 mm en la parte central más delgada y casi 1 mm en la periferia próxima a la esclerótica.

La córnea tiene una potencia de refracción de unas 43 dioptrías, superior al cristalino, siendo esencial para la correcta visión

Esta estructura madura durante el primer año de vida, momento en el cual es más grande proporcionalmente.

La histología clásica diferencia 5 capas (Figura 1)[1-7]:

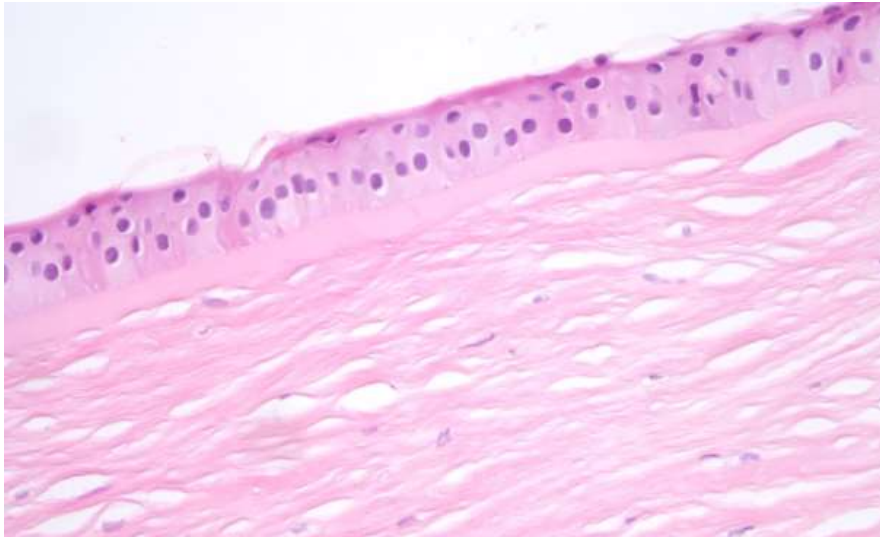
Figura 1. Imagen a pequeño aumento de la córnea, en la que se reconocen las 5 capas clásicas: epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio (H-E, x40).



Epitelio corneal (anterior)

Capa más externa constituida por 5-7 capas de células escamosas no queratinizadas en la zona central y 8-10 en la periferia. Las células se solapan unas con otras mediante interdigitaciones y se unen con desmosomas y uniones estrechas, lo que dificulta el paso de líquido a su través. En la parte basal son cúbicas y hacia la superficie se aplanan. Mide unas 50 micras (10 % del espesor corneal). Se renueva cada 4-7 días durante toda la vida a partir de células madre del limbo esclerocorneal. Se trata de una estructura ricamente inervada, lo que explica el dolor que producen los trastornos corneales. Reposasobre la membrana basal a la que se une mediante hemidesmosomas (Figura 2).

Figura 2. Imagen a mayor aumento del epitelio escamoso no queratinizado corneal (H-E, x100).



Membrana de Bowman

Zona acelular, de 10-14 micras de grosor, situada por debajo del epitelio y constituida por fibras de colágeno. Su parte anterior se encuentra en contacto con la membrana basal del epitelio y la posterior se entremezcla de forma imperceptible con el estroma corneal, del cual no resulta posible separarla. No regenera.

Estroma

Representa un 90 % del espesor corneal. Llamada también sustancia propia, no contiene vasos linfáticos ni sanguíneos. Un 80 % es agua y el resto corresponde a fibras de colágeno (16 %), células estromales (queratocitos; 4 %) y sustancia fundamental (glucoproteínas y mucoproteínas). Las fibras de colágeno se sitúan todas a la misma distancia y disponen en mallas paralelas a la superficie corneal (unas 200 laminillas orientadas que se entrecruzan en ángulo recto). Es normal ver hendiduras entre las laminillas estromales.

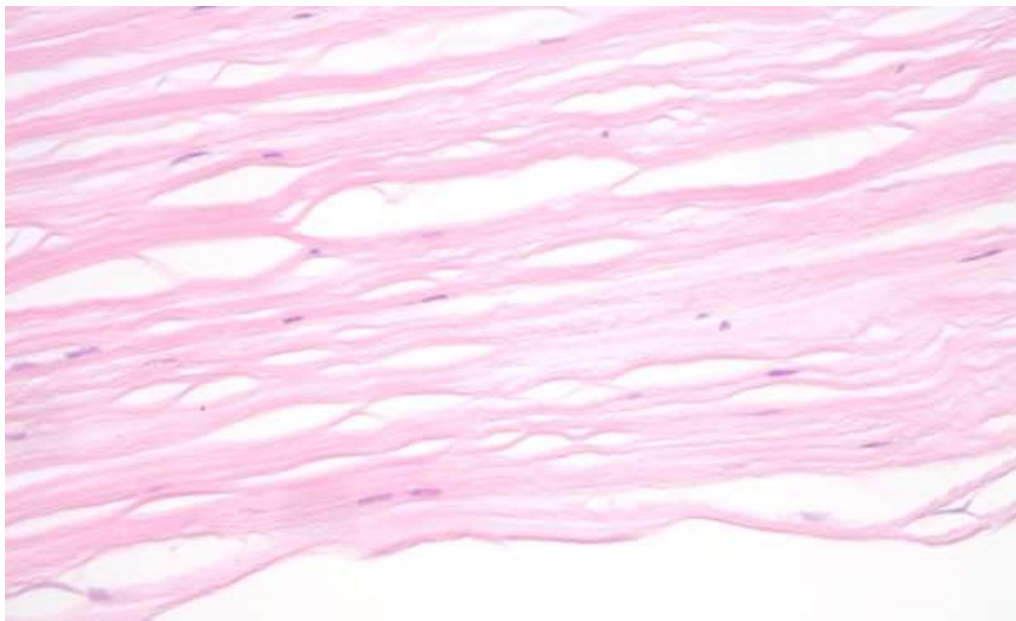
Membrana de Descemet

Capa claramente delimitada (a diferencia de la membrana de Bowman), de unas 3-4 micras en el recién nacido y que crece 1 micra/año hasta alcanzar las 10-12 micras de grosor del ojo adulto. Es una membrana basal gruesa, que separa el estroma del endotelio. Se tiñe intensamente con la técnica de PAS. La línea de Schwalbe marca el final de esta membrana de Descemet a nivel del ángulo iridocorneal. Tiene capacidad regenerativa.

Endotelio

Única capa de células aplanadas hexagonales de origen mesodérmico, sin relación con el endotelio (expresan S100 por derivar de la cresta neural). Su número es variable. No tienen capacidad regenerativa y disminuye el número con la edad (desde 3.800/mm² en los niños a 1.900/mm² en los adultos). La pérdida se compensa por estiramiento de las restantes. Es el responsable fundamental de mantener la transparencia de la córnea al evitar el paso de líquido al estroma. Solo se garantiza si hay 500-700/mm² [8] (Figura 3)

Figura 3. Imagen a mayor aumento del estroma profundo y la membrana de Descemet. El endotelio no se reconoce con facilidad.



En muchos textos se recoge que la córnea consta de 6 capas, sin que exista acuerdo entre la considerada como sexta capa. Para algunos autores, la sexta capa corneal es la membrana basal del epitelio, que otros incorporan como parte de la membrana de Bowman. Otra corriente defiende la existencia de la llamada capa de Dua, situada entre la última capa del estroma y la membrana de Descemet y descrita en 2013, considerada esencial para el mantenimiento del equilibrio hídrico del estroma [9].

La córnea se nutre por la difusión del humor acuoso, dado que es avascular. Existe un plexo arterial en la unión entre la córnea y la esclerótica.

INCLUSION DE LAS MUESTRAS Y TINCCIONES BASICAS

Las muestras de córnea pueden ser de dos tipos fundamentales:

Biopsia corneal

La córnea puede ser biopsiada con un sacabocados de 1 mm. Es infrecuente recurrir a este tipo de muestras, que se reservan para casos de queratitis que no responden al tratamiento o en las que existen dudas sobre el origen. Una vez introducido el sacabocados, se rota entre el pulgar y el índice de la mano para obtener la muestra, que debe ser manejada con mucho cuidado con una pinza con dientes para no artefactuarla.

Resección de espesor parcial o completo de la córnea para trasplante:

Es el tipo de muestra que con más frecuencia se recibe. Existen múltiples alternativas:

Resección de espesor parcial o completo de la córnea para trasplante: Queratoplastia penetrante

Cirugía de espesor completo en la que se extirpa todo el grosor de la córnea enferma, generando un pequeño disco de tejido corneal llamado botón corneal, que se remite para estudio.

Resección de espesor parcial o completo de la córnea para trasplante: Queratoplastia endotelial

Cirugía de espesor parcial en la que solo extirpa la parte posterior de la córnea. Hay dos técnicas fundamentales:

- Queratoplastia endotelial por arrancamiento de la membrana de Descemet (DSEK): sustituye hasta 1/3 de la córnea del receptor por la de donante
- Queratoplastia endotelial de la membrana de Descemet (SMEK): sustituye una capa mucho más delgada de córnea; más difícil, pero se emplea con mucha frecuencia (Figura 4).

Figura 4. Muestra de resección de la membrana de Descemet y el endotelio. El manejo de estas muestras debe ser muy cuidadoso, dada su transparencia y pequeño tamaño.



Resección de espesor parcial o completo de la córnea para trasplante: Queratoplastia laminar anterior (ALK)

Cirugía de espesor parcial en la que solo extirpa la parte anterior de la córnea. Hay dos técnicas fundamentales:

- Queratoplastia laminar superficial anterior (SALK): Solo sustituye las capas anteriores. Propia para procesos que respetan la parte profunda del estroma
- Queratoplastia laminar anterior profunda (DALK): Extirpa la parte más profunda del estroma

Resección de espesor parcial o completo de la córnea para trasplante: Queratoprótesis:

Cuando el paciente no recibe una córnea de donante, sino una artificial.

Todas las biopsias corneales se deben recibir fijadas en formol para inclusión en parafina. Si fueran precisas técnicas de microscopía electrónica por alguna sospecha diagnóstica específica, se deberían remitir en glutaraldehído para el procesamiento pertinente, aunque actualmente es posible realizar estudios de microscopía electrónica a partir de material fijado en formol e incluido en parafina.

Un aspecto importante de las biopsias corneales es que el estudio macroscópico del patólogo se ve reemplazado por las imágenes de la exploración oftalmológica con lámpara de hendidura u otras técnicas. En ese sentido la descripción macroscópica de las piezas suele limitarse a medir los tamaños, ver si hay zonas opacas u oscuras y tenemos que valorar muy bien la información clínica para poder abordar el estudio histológico del material y solicitar las técnicas complementarias pertinentes.

Las biopsias corneales son pequeñas y se pueden incluir sin seccionarlas.

Cuando se recibe un botón corneal de espesor parcial o completo, se suelen realizar secciones transversales, orientando los fragmentos de forma que se puedan ver todas las capas de la córnea.

En las muestras que solo contienen membrana de Descemet y endotelio con escaso estroma (DMEK) existe alto riesgo de no visualizar el material a simple vista, dado que es un tejido transparente, muy delgado y además se suele plegar sobre sí mismo. Los patólogos inexpertos pueden considerar que no hay material para estudio. Nuestra experiencia sobre este tipo de material nos dice que la mejor forma de identificarlo y no informar por error la biopsia como «envase vacío» es echar unas gotas de colorante azul (azul de metileno o Giemsa) al envase con formol y posteriormente filtrar el contenido en un colador de poro fino, si es posible sobre un papel de filtro o superficie que retenga las muestras (gradilla). Al terminar de eliminar todo el fijador, será posible identificar una pequeña lámina de tejido, teñida, que corresponde al endotelio corneal reseca. Dependiendo del tamaño, será posible seccionar el material o incluirlo en su totalidad sin hacer secciones previas.

El correcto estudio de la patología corneal no es posible sin la realización de una serie de técnicas que permiten una clasificación adecuada de la patología corneal, sobre todo de las distintas distrofias.

Además del estudio con hematoxilina-eosina convencional, las muestras corneales deben teñirse sistemáticamente con:

- Azul de Prusia (hierro Perls), para valorar los depósitos de hierro en los márgenes de un queratocono (Figura 5)
- Tricrómico de Masson, para valorar el colágeno y los depósitos que se tiñen rojos con esta tinción (Figura 6)
- Rojo Congo, para valorar el material amiloide que caracteriza algunos depósitos corneales (Figura 7)
- PAS, para poner de manifiesto la membrana basal del epitelio y la membrana de Descemet, además de visualizar depósitos PAS positivos y también la irregularidad típica de la distrofia de Fuchs (Figura 8)
- Técnicas para identificación de mucopolisacáridos, como el azul Alcán o el hierro coloidal (mucinas ácidas), que permiten valorar la sustancia fundamental del estroma y los depósitos de las mismas. Las mucinas ácidas simples no sulfatadas son positivas con azul Alcán a pH 2,5 y hierro coloidal y con PAS, mientras que las mucinas ácidas simples mesenquimales (ácido hialurónico) son positivas con azul Alcán y hierro coloidal, pero negativas con PAS. Las mucinas neutras se tiñen con PAS y son negativas con azul Alcán y hierro coloidal (Figura 9).
- Otras técnicas según la sospecha diagnóstica: elásticas, Ziehl-Neelsen, Gram, etc

El uso de técnicas inmunohistoquímicas es mucho menos habitual y dependerá de la sospecha diagnóstica (inmunotinción para herpes, citoqueratinas, etc).

Figura 5. Imagen de un depósito de hierro teñido con azul de Prusia

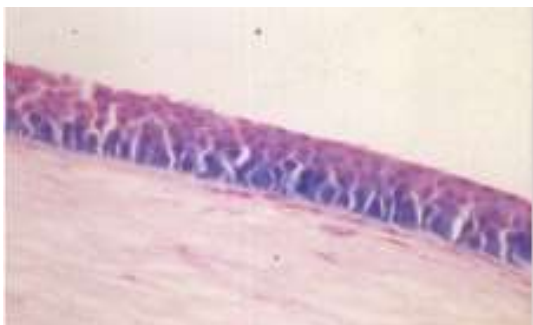


Figura 6. Imagen de una sección de córnea teñida con tricómico de Masson. Observe el color azul del estroma y rojizo del epitelio. Esta técnica permite ver los depósitos.



Figura 7. Imagen de una sección de córnea teñida con rojo Congo. En condiciones normales es negativa.



Figura 8. Imagen de una sección de córnea teñida con PAS.

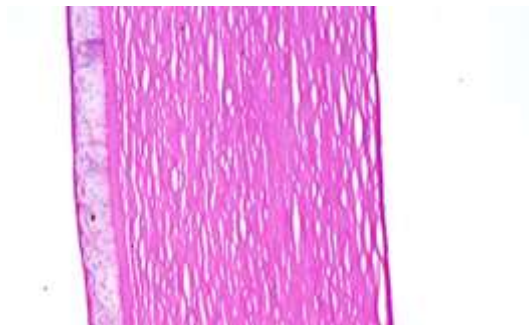
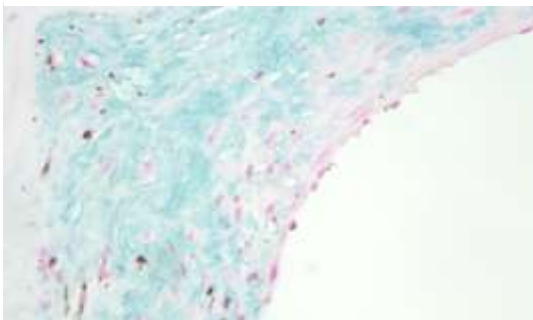


Figura 9. Imagen de una sección de córnea con depósitos de mucopolisacáridos (tinción con hierro coloidal)



MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Criptoftalmos:

Cuadro autosómico recesivo, que cursa con ausencia congénita de córnea. En este cuadro no se forma el pliegue parpebral y la córnea se metaplasia a piel, sin presencia de pestañas ni cejas. Puede ser uni o bilateral. Asociado a malformaciones oculares(10).

Microcórnea:

Córnea con diámetro inferior a 10 mm con un ojo normal. Si el ojo también fuera pequeño, sería un microftalmos(11). Puede asociarse a hipermetropía y glaucoma (20 % de adultos afectados).

Megalocórnea:

Córnea con un diámetro de 13 mm o más. No se asocia a glaucoma y no es progresiva.

Esclerocórnea:

Opacidades no inflamatorias no progresivas. Puede ser central, periférica o total. Se asocia a neovascularización y, en los casos graves totales, obliga al trasplante corneal.

Embriotoxon posterior:

Alteración congénita sin repercusión visual, caracterizada por una línea de Schwalbe prominente y desplazada en sentido anterior. Frecuente asociación al síndrome de Axenfeld-Rieger.

Síndrome de Axenfeld-Rieger:

Es una alteración que se transmite de forma autosómica dominante y es una alteración en el desarrollo de los elementos tisulares de la cámara anterior. Se considera una disgenesia iridocorneal. Puede asociarse a afectaciones sistémicas como alteraciones cardiovasculares, malformaciones craneofaciales y alteraciones en la pituitaria que pueden llegar a causar anormalidades endocrinológicas severas (12,13). En ella aparece un embriotoxon que es un desplazamiento central o anterior de la línea de Schwalbe que es la porción más interna de la membrana de Descemet que limita con el endotelio. Histológicamente se manifiesta como un edema de la membrana de Descemet (7,12,13).

Un 50 % desarrollan glaucoma. Asocia alteraciones cardiovasculares, dentales y craneofaciales (13).

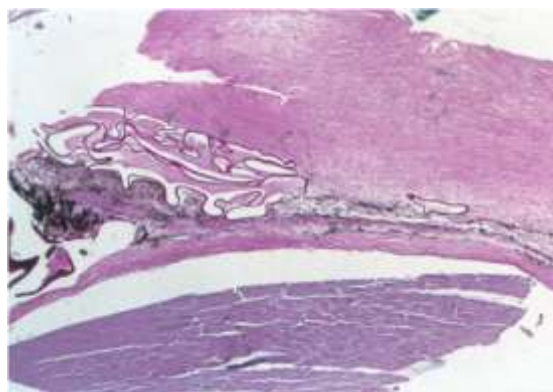
Anomalía de Peters:

Malformación congénita por un trastorno del desarrollo del globo ocular entre las semanas 10 y 16 de gestación. Cursa con una opacidad central de la córnea con grados variables de alteración visual. Múltiples genes implicados según el tipo (PAX 6, FOXC1, CYP1B1, entre otros). Puede ser uni o bilateral (más frecuente). Puede asociar malformaciones faciales(14,15) (figs. 10 y 11).

Figura 10. Anomalia de Peters: área geográfica pigmentada en la córnea.



Figura 11. Anomalia de Peters: adherencias iridocorneales con pigmentación del epitelio.



Dermoides corneales:

Coristoma que aparece como una masa sólida blanca redondeada. Se suele localizar en el limbo inferotemporal, pero puede hacerlo a cualquier nivel. Histológicamente es idéntico al descrito en la conjuntiva

Queratoglobo:

Enfermedad poco frecuente, bilateral, que se caracteriza por un adelgazamiento generalizado de todo el grosor de la córnea, que puede llegar a ser solo un 20 % del normal. Riesgo de rotura corneal traumática o de hidrops si se rompe la membrana de Descemet(16).

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA POR ESTRUCTURAS HISTOLÓGICAS: EPITELIO-MEMBRANA BASAL

Queratopatía bullosa

La queratopatía bullosa es un trastorno ocular caracterizado por la formación de ampollas llenas de líquido en la superficie corneal [17]. Se denomina también queratopatía edematosa y se produce por una disfunción endotelial, que permite el paso de humor acuoso al estroma corneal.

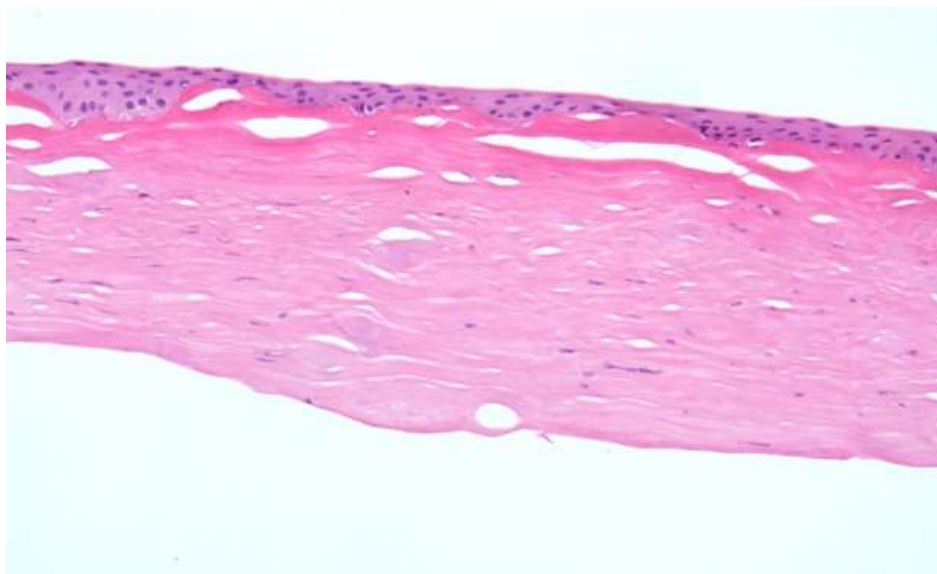
Se caracteriza por visión borrosa, inicialmente por las mañanas al despertarse y luego mantenida. Si las bullas se rompen, aparece intenso dolor por las úlceras.

Las causas son variadas, destacando por su frecuencia la secundaria a un traumatismo causado por una cirugía (principalmente de cataratas). Las distrofias congénitas del endotelio (sobre todo la de Fuchs) también produce queratopatía bullosa pseudofáquica.

Histológicamente se observan bullas llenas de líquido, inicialmente limitadas a la parte superficial del estroma corneal (Figura 12).

Suele tratarse con trasplante corneal y, si no se puede, existe un tratamiento conservador con lentes de contacto terapéuticas para que se reabsorba el edema.

Figura 12. Imagen de una queratopatía bullosa que muestra edema en el estroma superficial (H-E, x100).



Distrofia de mapas-puntos y huellas

Llamada también distrofia de la membrana basal epitelial o distrofia microquística de Cogan, esta enfermedad se caracteriza por el desarrollo de puntos grisáceos muy pequeños en el epitelio de revestimiento corneal, que en conjunto adquieren un aspecto de mapa de puntos y huellas (lo que justifica su nombre).

Solo un 10 % de los pacientes desarrollan síntomas, principalmente sensación de cuerpo extraño, fotofobia, visión borrosa y erosiones de repetición.

Histológicamente destaca la presencia de microquistes rellenos de detritos celulares en el seno del epitelio (que explican los puntos) y prolongaciones de la membrana basal hacia el epitelio (que explican las líneas). La rotura de los quistes puede producir las erosiones.

La morfología es inespecífica y pueden encontrarse cambios similares en ancianos normales (hasta un 75 %) y en otras distrofias.

Muchos pacientes con la variante hereditaria de la enfermedad se diagnostican en la cuarta década y no tienen antecedentes familiares. Existen casos autosómicos dominantes, algunos vinculados con el gen del TGFB1, que también está alterado en otras distrofias [18].

Distrofias microquísticas

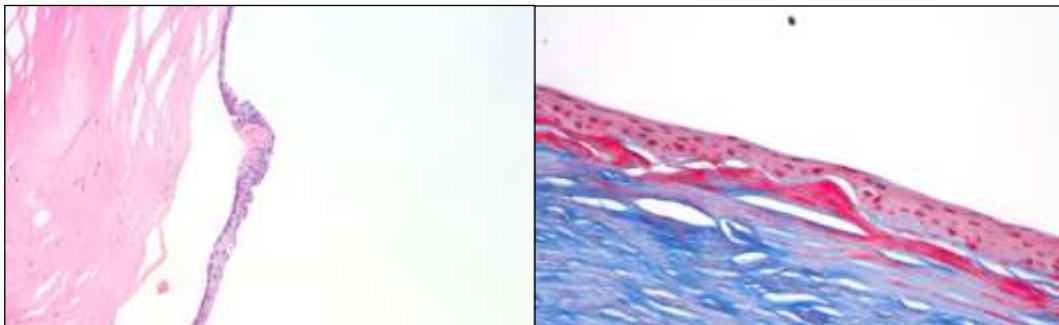
Existen una serie de distrofias corneales caracterizadas por la aparición de quistes en el epitelio. Dentro de este grupo cabe destacar:

- Distrofia corneal de Meesmann: Trastorno que afecta al epitelio y su membrana basal. Debuta de forma precoz con fotofobia e irritación. Puede ser asintomático y en general no compromete mucho la visión. Aparecen quistes, que se concentran sobre todo en la región interparpebral. Se caracteriza por quistes con un contenido PAS positivo en la zona del epitelio próxima a la membrana basal. Suele haber engrosamiento de la membrana basal, pero la membrana de Bowman no se afecta. Cuadro autosómico dominante causado por mutaciones de las queratinas específicas de la córnea, en concreto las queratinas 3 y 12 [19]. Existe una

variante muy parecida a nivel clínico y morfológico por mutación de la queratina 14 (distrofia de Stocker-Holt) [20].

- Distrofia epitelial de Lisch: La única de las distrofias corneales anteriores que no se asocia a erosiones corneales. El único trastorno del grupo que se hereda ligado al cromosoma X, aunque la mutación se comporta de forma dominante y afecta igual a ambos sexos. La mayor parte de los pacientes conservan la visión en la ancianidad. Macroscópicamente aparecen opacidades plumosas en la córnea con patrón en banda o arremolinado. Aparece una vacuolización confluyente en el epitelio corneal, que conforma microquistes, pero en esta entidad están vacíos de contenido [21]. Se trata con un desbridamiento del epitelio, pero la enfermedad recidiva.
- Distrofia anterior de Reis-Bucklers: Denominada también distrofia corneal de Bowman de tipo I y distrofia granular corneal de tipo III, se trata de una distrofia corneal anterior que afecta al epitelio y la membrana de Bowman. Aparecen opacidades en forma de líneas y puntos en la parte central de la córnea, que respetan la periferia. Pueden erosionarse y producir dolor y pérdida de visión, que es más importante que en otras distrofias. Histológicamente se caracteriza por depósitos subepiteliales granulares en banda positivos con Masson y cuerpos en forma de bastón (parecidos a la distrofia granular) (Figura. 13). Trastorno autosómico dominante, causado por mutaciones sin sentido del gen de TGFBI en el cromosoma 5, con un cambio Arg124Leu [22].

Figura 13. Depósito subepitelial eosinófilo con H-E (imagen A) y rojo con tricrómico de Masson en una distrofia de Reis-Bucklers (A: Hematoxilina-eosina; x200; B: Tricrómico de Masson, x200).



- Distrofia anterior de Thiel-Behnke: Denominada también distrofia corneal de Bowman de tipo II, se trata (igual que la anterior) de una distrofia que afecta al epitelio y la membrana de Bowman. Se caracteriza por erosiones corneales de repetición, que determinan un engrosamiento irregular del epitelio con cambios degenerativos en la membrana basal y la membrana de Descemet. El patrón de opacidades es típico en panal de abejas. También predomina en la parte central y respeta la periferia. El estudio histológico revela microquistes llenos de detritos celulares y también degeneración (e incluso pérdida) de la membrana basal epitelial. El microscopio electrónico identifica las típicas fibrillas de colágeno onduladas, propias de esta entidad. Se transmite de forma autosómica dominante y hay dos genes candidatos, el más importante el de TGFBI (igual que la distrofia de Reis-Buckler), pero el cambio es Arg555Gln [22]. Rara vez necesita trasplante. Suele necesitar tratamiento sintomático.

Depósitos de hierro

El hierro es un elemento esencial para la vida, pero un exceso puede resultar útil tóxico para los tejidos.

El hierro se deposita en la córnea normal con el envejecimiento, pero también puede hacerlo en procesos patológicos, como el pterigium y el queratocono, y después de múltiples cirugías o impacto de cuerpos extraños metálicos. Además, evidencias recientes indican una potencial implicación en procesos como la degeneración macular asociada a la edad y la patología del nervio óptico.

El hierro se deposita en las células epiteliales basales de la córnea y se visualiza con la lámpara de hendidura. En estos depósitos se observa abundante ferritina.

Existen diversas hipótesis que explican el depósito corneal de hierro, incluida la vinculada al estrés celular y mediada por el receptor de lactoferrina (23)

Hay seis tipos fundamentales de depósitos de hierro en la córnea:

- Línea de Hudson-Stähli: Línea horizontal formada en el tercio inferior del ojo, que aparece con la edad en córneas sanas. Puede asociarse a ojo seco. Se deposita hierro en el citoplasma de las células epiteliales.
- Anillo de Fleischer: El queratocono se asocia a un adelgazamiento de la parte central de la córnea, que en su base tiene un anillo de depósito de hierro, llamado anillo de Fleischer (Figura 9).
- Línea de Stocker: Línea vertical formada en el frente de avance del pterigium. Parece asociarse al daño oxidativo del epitelio.
- Línea de Ferry: Línea asociada a la cirugía del glaucoma.
- Anillo blanco de Coats: Depósito subepitelial o en la membrana de Bowman. Se creía constituido por calcio, pero ahora se sabe que es hierro. Parece secundario a un traumatismo.
- Degeneración nodular de Salzmann: Proceso degenerativo poco frecuente, que cursa con la aparición de nódulos blanco-azulados en la córnea. Líneas pigmentadas con hierro en el epitelio profundo y la membrana de Bowman (ver más adelante en degeneraciones estromales).

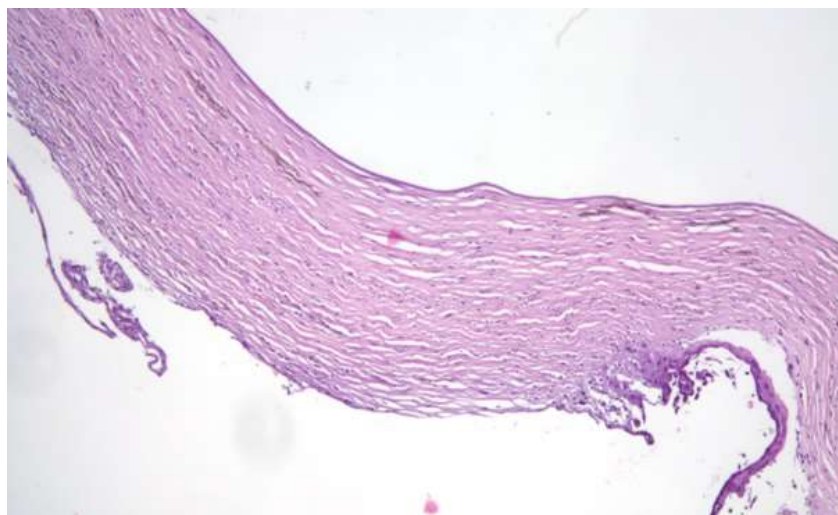
Pannus degenerativo e inflamatorio

El pannus se define como una vascularización y cicatrización superficial de la córnea periférica por inflamación, que puede ser infecciosa (herpes, tracoma) o autoinmune [24].

El pannus es un tejido fibrovascular situado entre el epitelio y la membrana de Bowman (Figura 14) y se describen dos tipos:

- Inflamatorio: destrucción de la membrana de Bowman por inflamación.
- Degenerativo: se conserva la membrana de Bowman, pero se calcifica.

Figura 14. Tejido inflamatorio de predominio polinuclear (H-E, x100).



Úlceras-erosiones

Los defectos del epitelio corneal se clasifican en función de la profundidad que afectan en:

- Abrasiones: pérdida del epitelio de superficie corneal
- Erosiones: se afecta el epitelio y la membrana basal del mismo
- Úlceras: el defecto alcanza el estroma

Las causas son múltiples, destacando los traumatismos por cuerpos extraños, pero muchas distrofias también las producen igual que algunas infecciones.

El diagnóstico se realiza por anamnesis y exploración con lámpara de hendidura y el tratamiento suele ser tópico con lubricantes, analgésicos, antibióticos y parches oculares [25].

En ocasiones pueden complicarse con infección, perforación, pérdida de visión y astigmatismo irregular.

Traumatismos

Los traumatismos oculares son frecuentes y pueden alterar la capacidad visual, llevando incluso a la ceguera. A menudo afectan a pacientes jóvenes, sobre todo varones, y con frecuencia guardan relación con la actividad laboral/profesional practicada sin las medidas de protección adecuadas [26].

Los traumatismos corneales representan unos 2/3 de todos los traumatismos oculares.

Por su fisiopatología los traumatismos corneales se clasifican en:

- Cerrados o contusos
- Penetrantes

El diagnóstico es clínico y el tratamiento depende del grado de afectación.

En la córnea se distinguen:

- Traumatismos que afectan al epitelio: abrasiones, erosiones puntiformes, defectos epiteliales. Puede cuerpos extraños. Si se afecta el eje pupilar, puede alterarse la visión.
- Edema corneal: si existen erosiones extensas o defectos endoteliales, se produce edema en el estroma corneal y repliegues de la membrana de Descemet.
- Erosiones corneales de repetición (queratactalgia de repetición): se suele asociar a arañazos. Se desprende el epitelio de la membrana de Descemet.
- Desgarro corneal, de espesor parcial o completo (v. más adelante)
- Cicatriz corneal: suele producirse 2-3 meses después de un traumatismo.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA POR ESTRUCTURAS HISTOLÓGICAS: MEMBRANA DE BOWMAN

Queratocono

Trastorno ocular bilateral, asimétrico y lentamente progresivo, que se caracteriza por un adelgazamiento y protrusión de la córnea, que adopta forma cónica. Aunque antes se consideraba no inflamatorio, actualmente se describen variantes asociada a inflamación.

La causa se desconoce. Se suele diagnosticar en la adolescencia y progresa hasta la cuarta década. puede asociarse a alteraciones importantes de la visión, por astigmatismo irregular y miopía.

Todas las capas de la córnea sufren cambios, pero estos típicamente afectan más a la parte central que periférica y predominan en la parte anterior con escasa afectación de la membrana de Descemet y el endotelio. Histológicamente se caracteriza por (Figura. 15):

- Roturas en la membrana de Bowman
- Adelgazamiento del estroma corneal
- Alteraciones del epitelio, con degeneración de la capa basal y menor densidad de células basales.
- Roturas del epitelio que se asocian a la entrada de células basales a la membrana de Bowman
- Acumulación de hierro entre y dentro de las células epiteliales (anillo de Fleischer), sobre todo basales
- Menos frecuente hierro en células superficiales y cicatrices

El tratamiento depende de la gravedad y la cirugía se limita para las formas graves [27].

Figura 15. Queratocono. Observe adelgazamiento marcado del espesor del epitelio y el estroma



Degeneración corneal marginal pelúcida

La degeneración corneal marginal pelúcida es una de las enfermedades corneales ectásicas. Se trata de un cuadro infrecuente, no inflamatorio, que produce ectasia corneal. Se caracteriza por una estrecha banda de adelgazamiento corneal, que afecta típicamente a la parte inferior y periférica de la córnea y adopta forma de semiluna. Se separa del limbo corneal por un área conservada de 1-2 mm de anchura.

Afecta más a varones entre los 10 y 50 años y tiene una gravedad variable. En fases avanzadas se puede confundir con un queratocono, queratoglobo y otras formas de degeneración corneal.

El diagnóstico es clínico. La exploración con lámpara de hendidura descarta inflamación y la topografía revela un patrón típico en pinza de cangrejo, pero no es exclusivo de esta enfermedad y se debe complementar con la paquimetría [28].

Queratopatía en banda

La queratopatía en banda es una enfermedad corneal degenerativa asociada a inflamación crónica, alteraciones sistémicas o, con menos frecuencia, a una mutación primaria de los dos alelos de SLC4A4.

Se caracteriza por opacidades corneales debidas al depósito de calcio en la membrana de Bowman por diversos mecanismos.

El tratamiento es variable, incluido el desbridamiento mecánico, la quelación y la queratectomía con láser excimer [29] (Figuras 15-17).

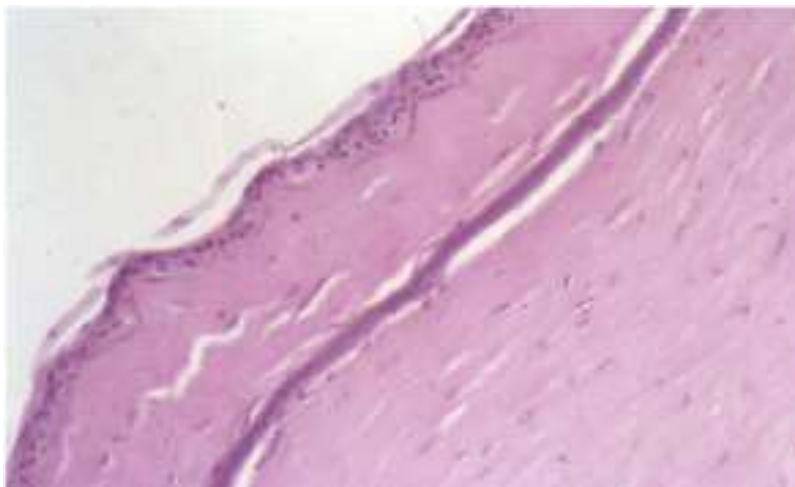
Figura 15. Aspecto macroscópico de una córnea con queratopatía en banda.



Figura 16. Radiografía de una córnea con queratopatía en banda mostrando opacidades.



Figura 17. Queratopatía en banda. Calcificación lineal de la capa de Bowman.



Degeneración esferoidal

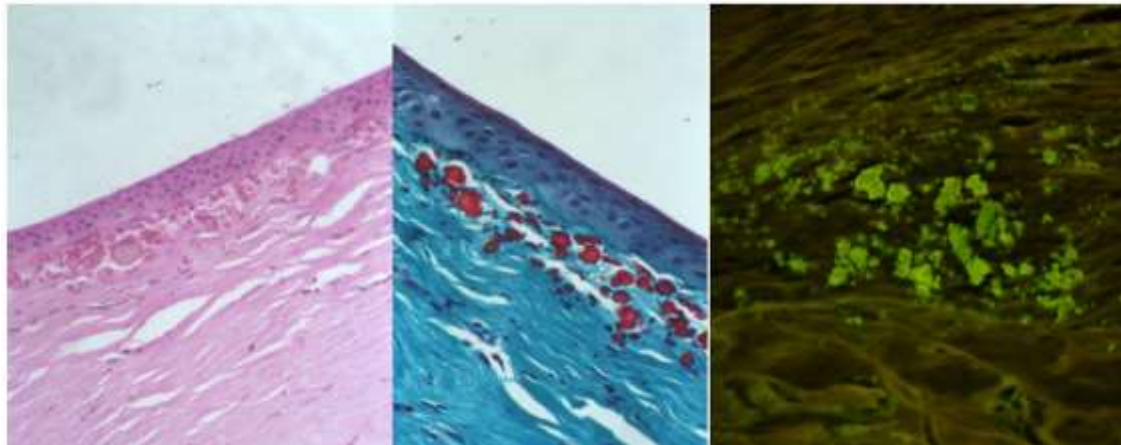
La degeneración esferoidal de la córnea y/o la conjuntiva se caracteriza por la presencia de esférulas translúcidas de coloración ambarina homogénea en el estroma corneal, la membrana de Bowman y a nivel subepitelial.

Este cuadro aparece más en regiones de clima extremo, con altas temperaturas, poca humedad, vientos intensos y presencia de arena. La predisposición hereditaria es muy rara y se suele asociar al envejecimiento. Su prevalencia es dudosa, pero parece más frecuente de lo que se creía, porque algunos casos no tienen repercusión clínica.

El estudio histológico revela depósitos de proteínas amorfos, de aspecto hialino en la parte anterior del estroma. El material se tiñe con la tinción para elásticas de Van Gieson. Además, en el estroma superficial hay un aumento del número de fibras elásticas (Figura 18).

El tratamiento depende de la gravedad, desde lubricación del ojo y protección frente a la luz UV a cirugía con queratoplastia penetrante (30).

Figura 18. Degeneración esferoidal. Esférulas traslúcidas subepiteliales y en la porción anterior del estroma. Estas esférulas se tiñen de rojo con el tricrómico y muestran fluorescencia

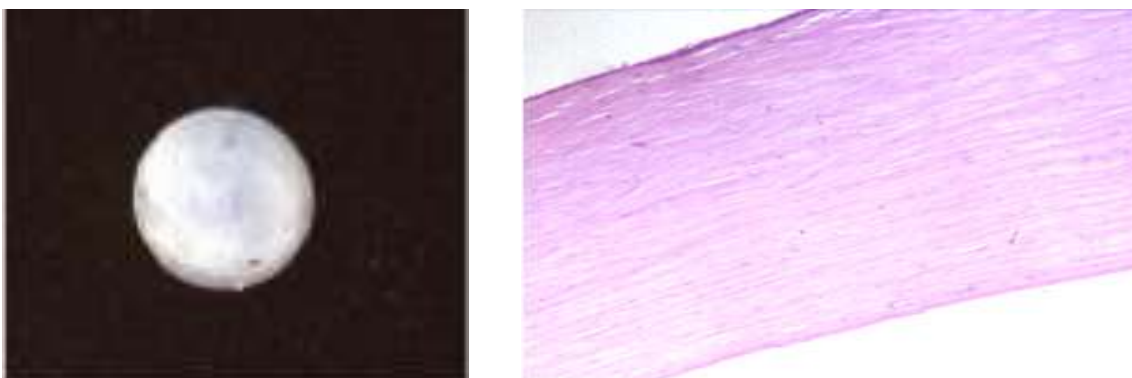


APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA POR ESTRUCTURAS HISTOLÓGICAS: ESTROMA

Edema:

Es el hallazgo patológico más frecuente en el estudio histológico de la córnea. La causa más habitual de edema corneal es la descompensación endotelial, que permite la entrada de líquido. Histológicamente se caracteriza por la separación entre las lamelas del estroma corneal sin afectación del tamaño normal de los queratocitos, pues es mayoritariamente extracelular. Se observa un incremento en el grosor de la córnea y presencia de hendiduras prominentes entre las lamelas [1] (Figura. 19).

Figura 19. Edema: Macroscópicamente la córnea aparece de color blanquecino denso. Microscópicamente hay separación de las lamelas del estroma.



Neovascularización

Es una consecuencia del edema del estroma de larga evolución. Parece que la separación entre las lamelas estromales favorece el crecimiento de vasos a partir del limbo. La neovascularización se acompaña casi inevitablemente de cambios inflamatorios [1,31,32] (Figuras 20 y 21).

Figura 20. Neovascularización: Presencia de estructuras vasculares en el estroma.

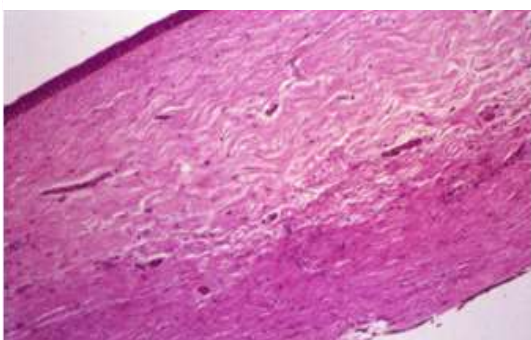
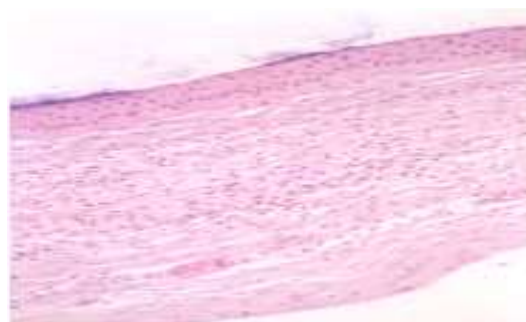


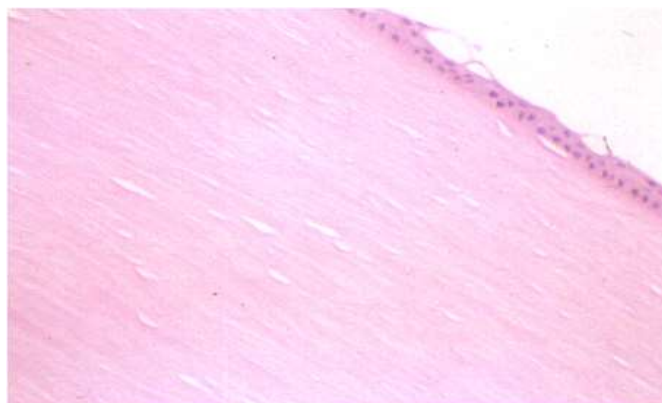
Figura 21. Neovascularización: Estructuras vasculares en el estroma acompañadas de infiltrado inflamatorio crónico.



Necrosis

El estroma aparece como una sustancia hialina sin distinguirse los núcleos de los queratocitos (Figura 22).

Figura 22. Necrosis: Estroma denso sin identificarse los núcleos de los queratocitos.



Úlcera de Mooren (úlceras crónicas serpiginosas)

Se inicia en la periferia de la córnea y va extendiéndose hacia el centro. Es una lesión dolorosa que puede ser unilateral en gente mayor o bilateral en gente joven [1]. Se caracteriza por un área central ulcerada en el estroma y una zona periférica con cambios necrobióticos, hemorragia e inflamación [2,3].

Hematocórnea

Suele desarrollarse tras un aumento prolongado de la presión intraocular o un traumatismo con rotura del endotelio. Se produce por el depósito de hemoglobina y otros productos resultantes de la fragmentación de los hematíes entre las lamelas corneales. Se ve habitualmente como depósitos de pequeños glóbulos naranjas que al ser extracelulares no se tiñen con técnicas para hierro, al contrario de lo que ocurre cuando son intracelulares. Se tiñen de color rojo intenso con el tricrómico [2,4]. No se observan habitualmente eritrocitos íntegros. Puede desarrollar siderosis [5] (Figura 23).

Figura 23. Hematocórnea: Macroscópicamente la córnea aparece amarillenta o parduzca. Microscópicamente se observan restos eritrocitarios en el estroma, que son muy manifiestos con el tricrómico.



Infecciones

- Bacterias: Suelen ser sobreinfecciones de procesos corneales ya establecidos. La infección primaria bacteriana es muy rara. Se presenta como erosiones rojizas muy dolorosas. Los gérmenes causantes suelen ser *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y micobacterias atípicas [4,6,33]. Histológicamente se constata una úlcera piogénica que puede extenderse a la cámara anterior del ojo [7]. En ocasiones tras una intervención corneal y por la aplicación de esteroides tópicos puede sobrevenir una sobreinfección bacteriana que típicamente aparece como opacidades estromales de aspecto cristalino (*queratopatía bacteriana cristalina*) y en la que microscópicamente se identifican cúmulos bacterianos en el estroma [3,7]. La presencia de un infiltrado inflamatorio crónico en el estroma no asociado a úlcera se denomina *queratitis intersticial* y puede ser una secuela de una infección bacteriana o secundaria a sífilis o tuberculosis, aunque también puede verse en infecciones virales [5,34].
- Hongos: Ocurre en pacientes inmunodeprimidos o en traumatismos por agentes de origen vegetal. Clínicamente aparece una opacidad corneal de coloración blanquecina con bordes desflecados. Los gérmenes causales más frecuentes son *Aspergillus*, *Candida* y *Fusarium* [6]. Histológicamente se evidencian hifas y/o esporas fúngicas que invaden y destruyen el estroma, traspasan la membrana de Descemet dejándola indemne [35] y dan lugar a una reacción inflamatoria [7] (Figura 24).
- Acanthamoeba: Esta infección se asocia al uso de lentes de contacto lavadas con sustancias inapropiadas o en nadadores habituales [36,37]. Puede afectar la córnea en dos formas: trofozoítos o quistes. Estos últimos son resistentes al tratamiento. Histológicamente los microorganismos pueden evidenciarse en el estroma sobre todo con la técnica de PAS [7]. Los

quistes muestran una doble pared: una interior arrugada y una exterior lisa [6]. La permanencia en la córnea de los quistes del microorganismo puede ser muy prolongada. En ocasiones el componente inflamatorio y la necrosis que acompaña a la lesión puede dificultar su visualización [4] (Figura 25).

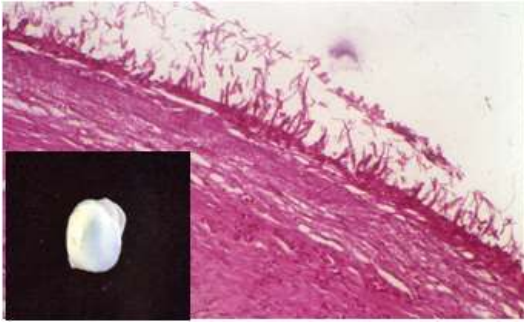


Figura 24. Hongos: Macroscópicamente la córnea aparece de color blanquecino. Microscópicamente con la técnica de PAS pueden observarse las esporas y las hifas del microorganismo.

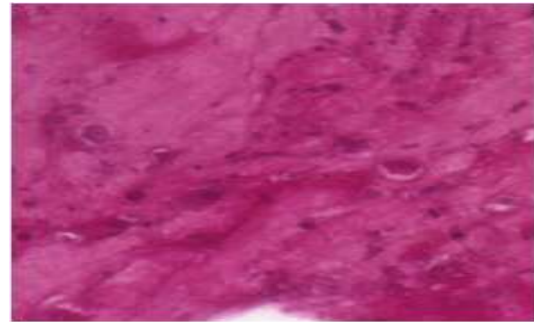
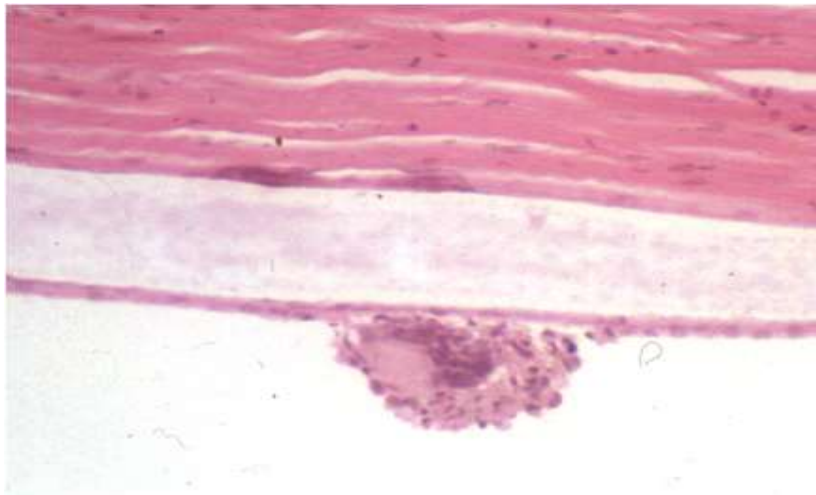


Figura 25. Acanthamoeba: Presencia en el estroma de quistes con un centro PAS positivo.

- Herpes: Se presenta como una úlcera unilateral, enrojecida y dolorosa que progresa a una cicatriz. Histológicamente se produce una fibrosis del estroma con cambios inflamatorios crónicos y neovascularización. Raramente se pueden ver las inclusiones víricas [36]. La membrana de Descemet está frecuentemente preservada y se depositan células inflamatorias en su porción posterior [38]. En ocasiones hay depósitos de lípidos [7]. Es característica de esta infección una reacción granulomatosa a la membrana de Descemet en el estroma posterior y en la cámara anterior [4,39] (Figura 26).

Figura 26. Herpes: Reacción granulomatosa a la membrana de Descemet en la porción posterior de la córnea.



Distrofias

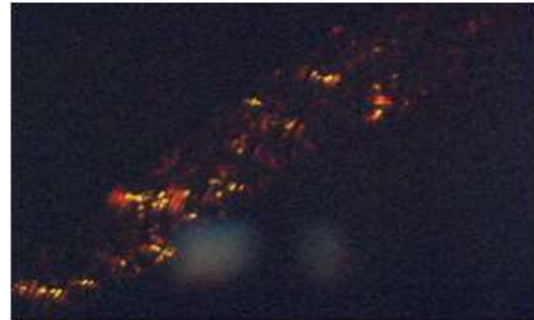
- Reticular: Trastorno hereditario autosómico dominante que ocurre en la primera o segunda década. Se han descrito seis formas clínicas (tipos): I, II (distrofia de Meretoja), III, IIIA, distrofia gelatinosa en gotas primaria y degeneración polimorfa por amiloide. Histológicamente se identifican depósitos estromales de material eosinofílico, metacromático, positivo para el Rojo

Congo y birrefringente con luz polarizada, principalmente en la porción anterior del estroma. En ocasiones los depósitos se tiñen de rojo con el tricrómico de Masson [4]. El epitelio que las recubre es anormal y puede estar engrosado o atrófico [2]. Puede recidivar en la córnea del donante [7] (Figuras 27 y 28).

Figura 27. Distrofia reticular: Depósitos hialinos en el estroma que se tiñen con el Rojo Congo.



Figura 28. Distrofia reticular: Estos depósitos muestran birrefringencia con luz polarizada.



- Granular: Es una afectación hereditaria, autosómica dominante que ocurre en la infancia o en la primera década. No obstante el compromiso visual no ocurre hasta la quinta década (7). Existen dos formas de presentación:
 - Distrofia corneal tipo I de Groenouw: caracterizada por gránulos que recuerdan a migas de pan en la región axial superficial de la córnea con interposición de estroma normal.
 - Distrofia corneal tipo II (granular-reticular): combina la distrofia granular con la distrofia reticular. En el momento en que fue descrita muchos de los pacientes afectados tenían sus orígenes en la región de Avellino (Italia), por lo que también se ha denominado distrofia de Avellino, aunque su distribución actual es universal [40]. Son lesiones granulares en la córnea bien circunscritas junto con lesiones de tipo copo de nieve más extensa que en la distrofia granular tipo I [41].

Histológicamente en ambas lesiones se observan depósitos estromales granulares de una sustancia que se tiñe de rojo con el tricrómico de Masson y que no muestran birrefringencia con luz polarizada [40,41]. En la distrofia de tipo II se encuentran además depósitos fusiformes de amiloide rojo Congo positivos [2]. En ocasiones los depósitos pueden afectar la capa de Bowman. La membrana de Descemet y el endotelio están indemnes [40,41] (Figuras 29-31).

Figura 29. Distrofia granular: Punteado corneal blanquecino con interposición de estroma transparente.



Figura 30. Distrofia granular: Depósitos de sustancia hialina entre las lamelas del estroma corneal.

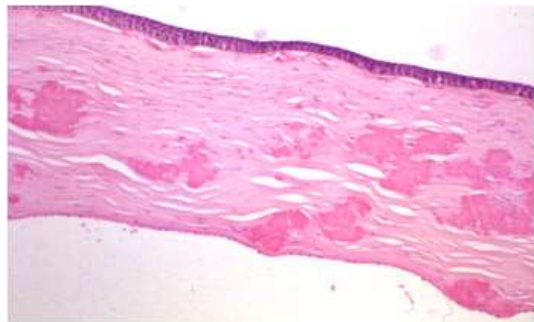
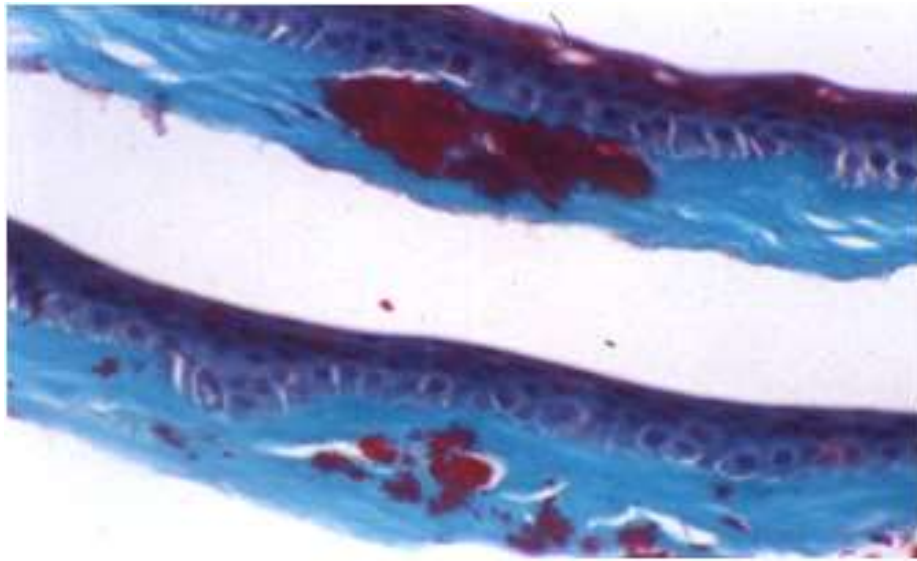


Figura 31. Distrofia granular: Esta sustancia se tiñe de rojo con el tricrómico de Masson.



- Macular: Es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva que se da en la infancia. También se la conoce como distrofia corneal tipo II de Groenouw. Se trata de una mucopolisacaridosis causada por una alteración en el metabolismo del queratán sulfato que causa un depósito de queratán sulfato no sulfatado en los queratocitos, en el estroma extracelular y en las células endoteliales [41]. Estos depósitos provocan una opacidad difusa de la córnea, pues se superponen unos depósitos a otros en el eje axial de la misma. Estos depósitos son basofílicos y se tiñen con tinciones para mucopolisacaridos ácidos (azul alcian, PAS). Estos depósitos también se tiñen con el hierro coloidal de Hale [40]. Esta distrofia puede recidivar en la córnea del donante tras el trasplante [2] (Figuras 32-34).

Figura 32. Distrofia macular: Opacidad difusa de la córnea.



Figura 33. Distrofia macular: Depósitos de material azul Alcían positivo en el endotelio.

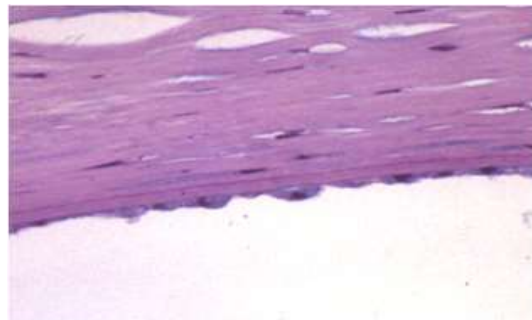
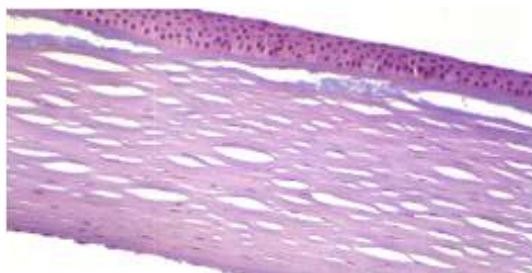


Figura 34. Distrofia macular: Depósitos de material azul Alcían positivo subepitelial y estromal.

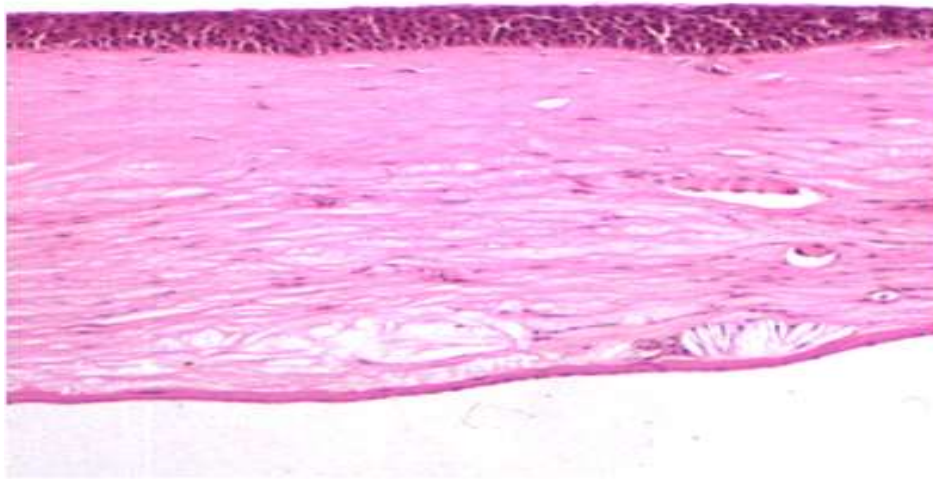


- Distrofia cristalina de Schnyder: Muestra un patrón hereditario autosómico dominante y se da en la infancia. Se han descrito cinco variantes clínicas. Suele ser bilateral, simétrica y estable. Histológicamente se observan depósitos lipídicos, predominantemente colesterol, en la membrana basal, capa de Bowman y el estroma [41,42]. Está relacionada con una alteración primaria en el metabolismo lipídico de la córnea [2].

Degeneración lipoidea

Es una situación relativamente frecuente asociada a neovascularización estromal en la que se observan depositan lipídicos, predominantemente colesterol, entre las lamelas del estroma corneal [40]. En ocasiones puede ser bilateral y por enfermedades autoinmunes [43,44] (Figura 35).

Figura 35. Degeneración lipoidea: Depósitos aciculares en el estroma que corresponden a material lipídico.



Degeneración nodular de Salzmann

Es una afectación generalmente bilateral que ocurre en mujeres mayores y se caracteriza por un área elevada amarillenta en la córnea. Puede ser secundaria a un proceso inflamatorio como una infección vírica o por irritación por las pestañas [40]. También se han involucrado las lentes de contacto [4]. Microscópicamente aparece como áreas de cicatriz de configuración nodular en el estroma anterior y subepiteliales con ausencia de capa de Bowman en esa zona y depósitos de membrana basal [2,38,45].

Cambios secundarios a rechazo del injerto

El injerto corneal es el trasplante más frecuente y exitoso por las condiciones inmunológicas de la cámara anterior del ojo. Es también un recurso utilizado para el tratamiento de muchas de los trastornos corneales. El rechazo, que se produce por mecanismos inmunológicos, provoca un daño endotelial y posteriormente estromal con un infiltrado inflamatorio constituido predominantemente por linfocitos T y macrófagos [7,46,47]. Ello dará lugar a un extenso edema corneal que evolucionará a una cicatriz.

Traumatismos

Las lesiones superficiales que afectan al epitelio a modo de erosiones se han tratado anteriormente en las alteraciones del epitelio. A continuación, se detallan aquellos traumatismos más profundos que afectan a otras capas de la córnea.

- Físicos:
 - Romo: Incluye la abrasión corneal que es el más frecuente de los traumatismos corneales. Puede ser recurrente cuando se produce por material orgánico. Producen pérdida de zonas del epitelio que se regenera sin dificultad. En caso de un traumatismo severo se produce una úlcera profunda con afectación estromal y daño endotelial [4]. Un ejemplo de este traumatismo sería el daño por fórceps en el momento del parto [48] (ver más adelante).
 - Agudo: Son traumatismos causados por pinchazos o cirugía. Pueden ser penetrantes o perforantes. Los traumatismos penetrantes dañan la córnea sin traspasarla y están habitualmente causados por cuerpos extraños. Se producirá un daño epitelial que se regenerará y la afectación estromal se resolverá por la interposición de queratocitos adyacentes a la herida. Los traumatismos perforantes son aquellos que atraviesan la córnea provocando pérdida de células endoteliales y dando lugar a una cicatriz [4,49]. En ocasiones puede haber un crecimiento del epitelio de superficie hacia el interior de la herida y extenderse al endotelio y a las estructuras de la cámara anterior [50] (Figuras 36-42).

Figura 36. Traumatismo agudo: Macroscópicamente la córnea aparece de color blanquecino con una zona más enrojecida que se corresponde con la zona traumatizada. Microscópicamente se observa una cicatriz perpendicular a la superficie con fibrosis

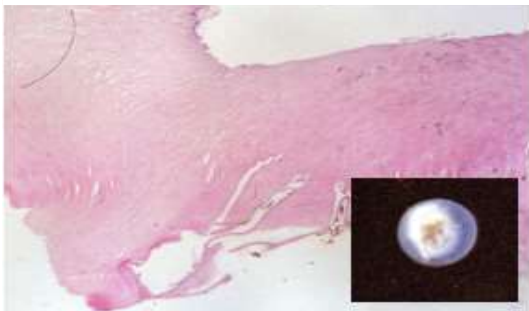


Figura 37. Traumatismo perforante: Zona de rotura de la membrana de Descemet con

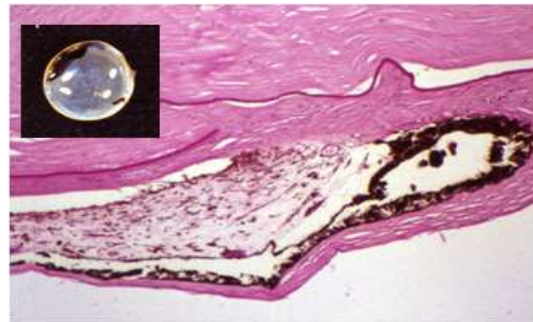


Figura 38. Traumatismo perforante: Reduplicación, engrosamiento y discontinuidad de la membrana de Descemet.

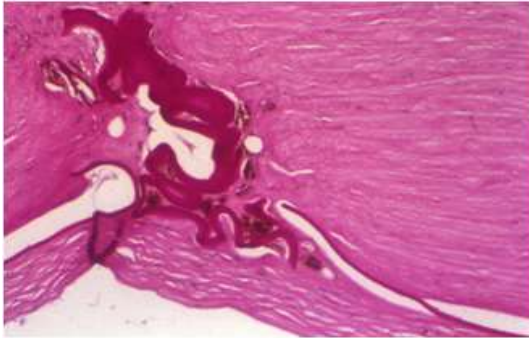


Figura 39. Traumatismo penetrante: Cicatriz de un traumatismo con fibrosis, discontinuidad de la membrana de Descemet y membrana fibrosa retrocorneal pigmentada.

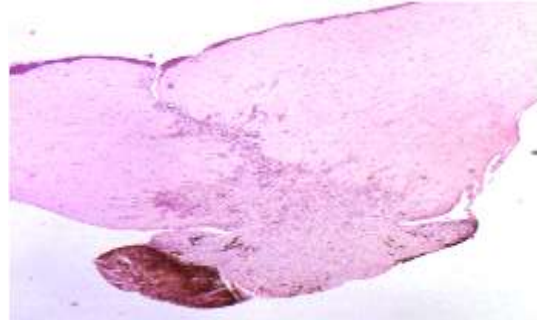


Figura 40. Cuerpo extraño: Material de sutura de cirugía previa en el estroma corneal.

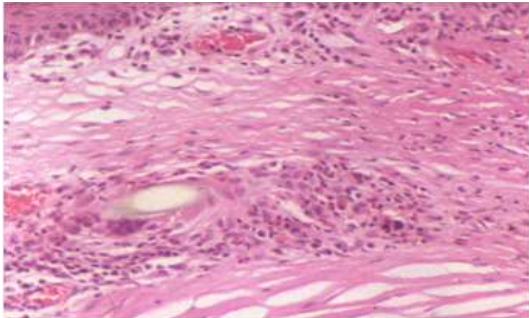


Figura 41. Cuerpo extraño: Espacio dejado por una partícula metálica en el estroma

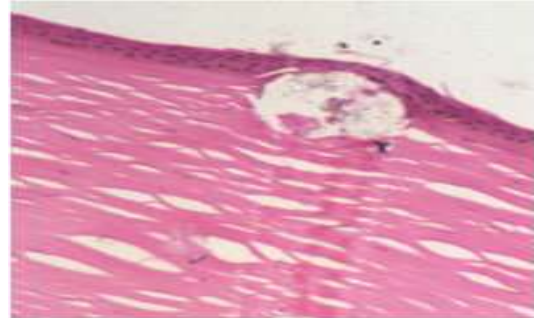
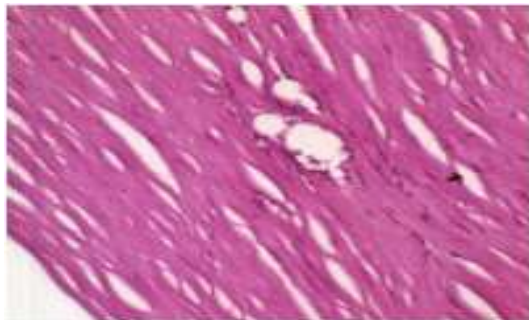


Figura 42. Cuerpo extraño: Espacio dejado por silicona migrada desde el interior del



- Químicos: En los traumatismos químicos causados por álcalis el agente penetra rápidamente en el tejido causando hidrólisis y saponificación. Cuando el agente es ácido, las proteínas del epitelio de superficie se precipitan y actúan formando una barrera protectora para el resto de las estructuras. A pesar de ello, las sustancias ácidas potentes rompen esta barrera y penetran en la córnea causando más daño que los álcalis [44, 51]. Histológicamente los traumatismos

por álcalis darán lugar a una matriz colágena desnaturalizada y acelular con un infiltrado leucocitario, posteriormente habrá un proceso reparativo a través de fibroblastos inmaduros [4]. Las heridas por ácidos son superficiales y autolimitadas [5, 46].

- Térmicos: Son menos severos para el tejido que los traumatismos químicos pues la acción del agente generalmente es menos duradera. El daño se centra en la matriz colágena del estroma, primero en forma de estrías y retracción y, posteriormente en una degradación completa del mismo [4, 52].
- Gases: El más estudiado es el producido por el gas mostaza y provoca extensa erosión del epitelio, engrosamiento de la membrana basal con destrucción de la capa de Bowman, necrosis del estroma con inflamación crónica, cicatriz, neovascularización y depósitos de amiloide. La exposición corta puede causar daños epiteliales que curan sin dejar secuela [4, 53].

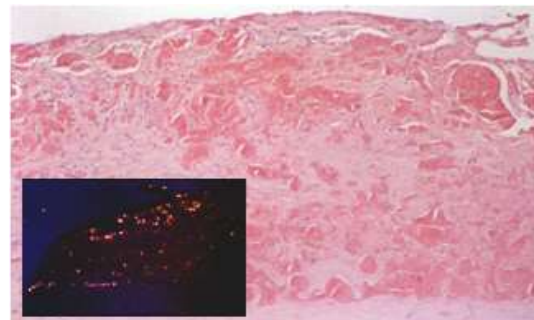
Depósitos

- Amiloide: Pueden ser formando parte de una amiloidosis secundaria a procesos de cicatrización como ocurre en el glaucoma congénito avanzado, tracoma, queratitis intersticial o tras procesos inflamatorios [40]. También puede ser primaria formando parte de la distrofia reticular (ya descrita). En todas ellas hay depósitos estromales de amiloide a modo de masas hialinas que se tiñen de color caoba con el Rojo Congo y muestran birrefringencia con la luz polarizada [2] (Figuras 43 y 44).

Figura 43. Depósitos de amiloide: Sustancia hialina subepitelial.



Figura 44. Depósitos de amiloide: Sustancia hialina en el estroma que muestra birrefringencia con luz polarizada.



- Calcio: Se pueden observar depósitos de calcio en la fase final de procesos fibrosantes de la córnea. Habitualmente se deposita en la cápsula de Bowman y la porción anterior del estroma a modo de pequeños gránulos que se van fusionando en grandes acúmulos [3] (Figuras 42 y 43).

Figura 45. Depósitos de calcio: Material calcificado basofílico en la capa de Bowman y en el estroma.

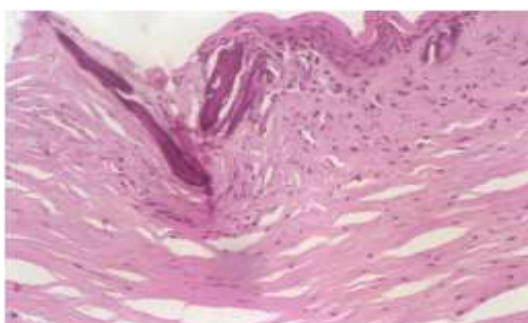


Figura 46. Depósitos de calcio: Radiografía de un disco corneal con depósitos puntiformes y difusos radiopacos.



- Pigmentos [1,5]:
 - Hierro: se originan a partir de restos hemáticos.
 - Cobre: Dando lugar al anillo de Kaiser-Fleischer en el que el pigmento se deposita en la membrana de Descemet.
 - Melanina: puede acumularse en el estroma a partir de un melanoma necrosado o bien por melanofagocitosis del pigmento del epitelio pigmentado del iris o melanocitos estromales del iris.
 - Otros: A partir del depósito de productos oxidativos como la epinefrina aplicada de forma prolongada por glaucoma o la argirosis secundaria al vehículo de plata que utilizaban algunos colirios. La aplicación de medicaciones locales o sistémicas puede dar lugar a **depósitos de pigmento de oro, cloroquina, clorpromacina, hidroquinona...**

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA POR ESTRUCTURAS HISTOLÓGICAS: MEMBRANA DE DESCOMET

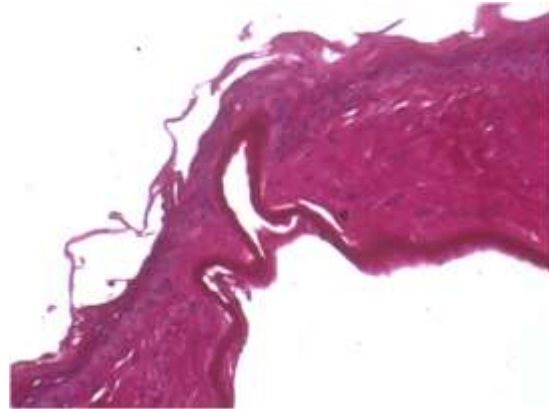
Descematocele:

Es la herniación anterior de la membrana de Descemet intacta atravesando el estroma. Es una afectación rara pero que provoca ulceración corneal. Puede ser secundario a inflamación, infecciones o alteraciones inmunológicas [54] (Figuras 47 y 48).

Figura 47. Descematocele: Imagen macroscópica de la córnea con una úlcera central de aspecto anular.



Figura 48. Descematocele: Protrusión de la membrana de Descemet al exterior sin interposición de estroma.



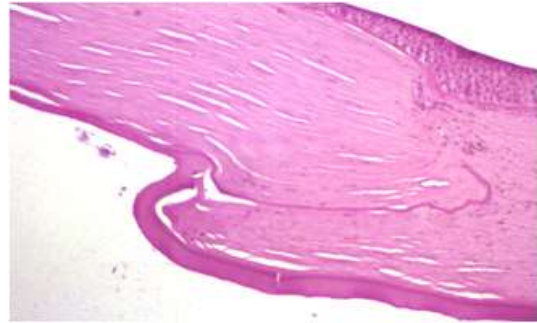
Traumatismos: fórceps, cirugía previa.

El uso de fórceps durante el parto puede comprimir el globo ocular causando roturas de la membrana de Descemet y edema corneal difuso. Histológicamente se constatan las roturas y un incremento del grosor de la membrana de Descemet por una producción de esta por parte del endotelio [1,1,4,48] (Figuras 49 y 50).

Figura 49. Traumatismo por fórceps: Engrosamiento y reduplicación de la membrana de Descemet por un traumatismo



Figura 50. Traumatismo en membrana de Descemet: Discontinuidad de la membrana de Descemet por cirugía previa y crecimiento



APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA POR ESTRUCTURAS HISTOLÓGICAS: ENDOTELIO

Distrofia de Fuchs

Es la distrofia corneal más frecuente y es la responsable de más de un 50% de los trasplantes corneales [2,55]. Es bilateral y ocurre en gente mayor, generalmente mujeres. Se han descrito siete variedades clínicas, la mayoría esporádicas, aunque alguna puede ser hereditaria con un patrón autosómico dominante. Empieza de forma asintomática con pequeñas excrescencias de la membrana de Descemet con un engrosamiento difuso de la misma fácilmente identificable en el estudio histológico con la técnica de PAS acompañadas de una atenuación del endotelio. Posteriormente hay una fase de pérdida de visión indolora en la que hay edema del estroma y del epitelio y empieza a aparecer fibrosis subepitelial (pannus degenerativo). En la siguiente fase se alternan episodios de dolor en la que el edema se hace más prominente y aparece una queratopatía bullosa [8,55-57]. El epitelio muestra un grosor variable y aumenta la producción de membrana basal. En la fase final hay una pérdida de visión severa y se caracteriza por la formación de una cicatriz [2,7]. En ocasiones pueden verse depósitos de melanina en las células endoteliales [40] (Figuras 51-53).

Figura 51. Distrofia de Fuchs: Engrosamiento de la membrana de Descemet con excrescencias posteriores que encasillan células endoteliales.



Figura 52. Distrofia de Fuchs: Engrosamiento y reduplicación de la membrana de Descemet.

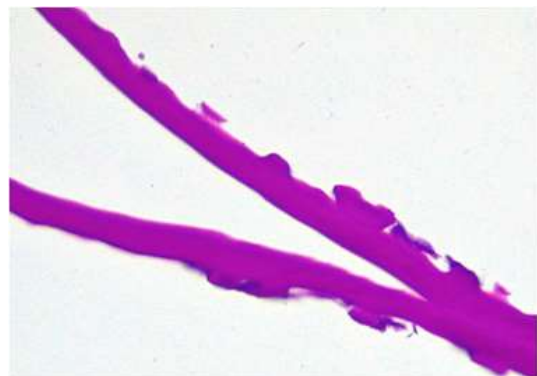
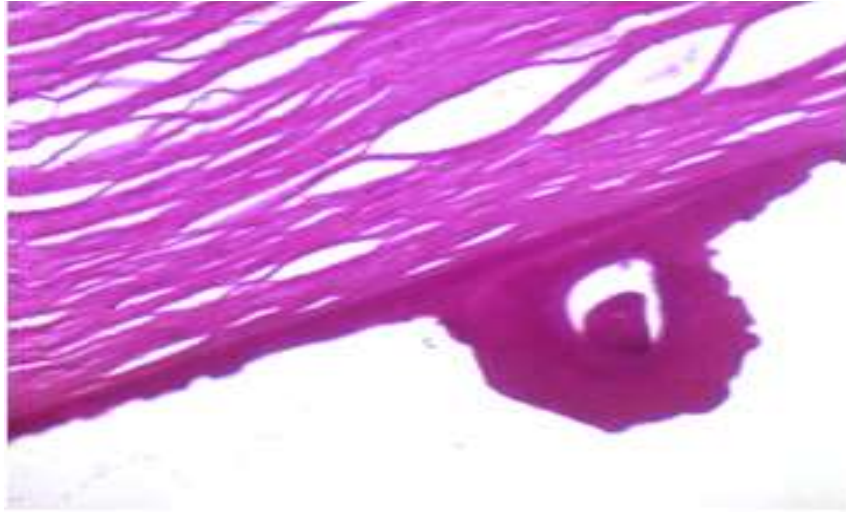


Figura 53. Distrofia de Fuchs: Muestra obtenida por DMEK (queratoplastia endotelial de membrana de Descemet) con engrosamiento y excrecencias posteriores de la membrana de Descemet.



Distrofia posterior polimorfa

Es bilateral y ocurre en la infancia. Puede ser autosómica dominante o recesiva. Se han descrito cuatro variantes clínicas [55]. Puede formar parte del síndrome de Alport que engloba fallo renal, pérdida de audición y anomalías oculares [58]. Está caracterizada por opacidades y vesículas irregulares y polimorfas en la porción central de la córnea y que se encuentran a nivel del endotelio y de la membrana de Descemet [59]. Histológicamente el endotelio se muestra marcadamente atenuado y con disminución en el número de células y está reemplazado por epitelio escamoso estratificado [7, 45, 55] que expresa marcadores inmunohistoquímicos propios de estas células como la citoqueratinas 7 y 19 [60]. Hay engrosamiento focal de la membrana de Descemet [38] y se asocia a adherencias irido-corneales [4].

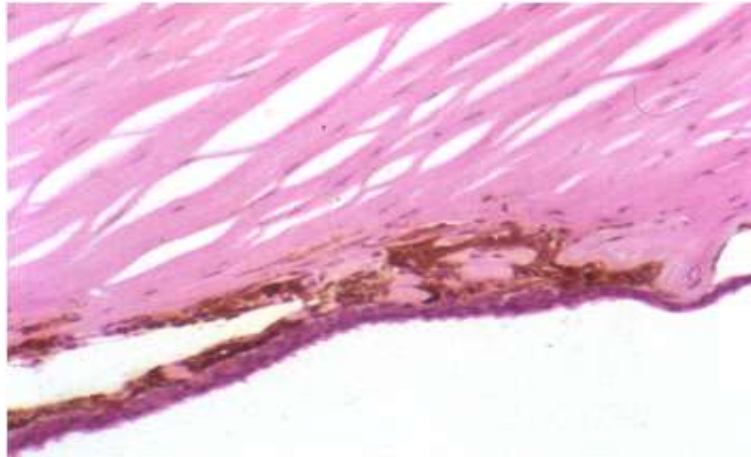
Córnea guttata

Habitualmente es asintomática [61]. Se caracteriza por unas excrecencias centrales en la membrana de Descemet que se mantienen estables y no progresan a los hallazgos propios de la distrofia de Fuchs. Clínicamente provocan edema corneal [8]. La presencia de estas excrecencias en la periferia de la córnea en personas ancianas se denominan cuerpos o verrugosidades de Hassall-Henle [1].

Metaplasia

- Síndrome endotelial irido-corneal (síndrome de Chandler): Es una afectación unilateral y esporádica que consiste en un sobrecrecimiento del endotelio hacia la trabécula y el iris y puede llegar a afectar a la cámara anterior. Las células endoteliales experimentan una transformación epitelial con expresión inmunohistoquímica de citoqueratinas [62] (Figura 54).

Figura 54. Metaplasia endotelial: Sustitución del endotelio por epitelio plano estratificado.



- Membrana fibrosa retrocorneal: Habitualmente es el estadio final de otras alteraciones de la córnea, tras cirugía o traumatismo. Se caracteriza por un proceso fibroso que substituye al endotelio por debajo de la membrana de Descemet. Muchas veces muestra depósitos de pigmento [1, 6]. Este pigmento puede proceder del epitelio pigmentado del iris, de melanina fagocitada por las células endoteliales, proliferación de melanocitos del estroma iridiano o macrófagos con melanina [1, 5] (Figuras 55 y 56). Pueden tener diferente origen, lo más frecuente es que expresen actina muscular específica. Pueden tener un origen metaplásico y expresar citoqueratinas y vimentina, además de actina. Finalmente las que crecen a partir de inclusiones del epitelio expresan citoqueratinas y son negativas para actina y vimentina [62, 63].

Figura 55. Membrana fibrosa retrocorneal: Fibrosis posterior a la membrana de Descemet con pérdida del endotelio y depósito focal de pigmento melánico.

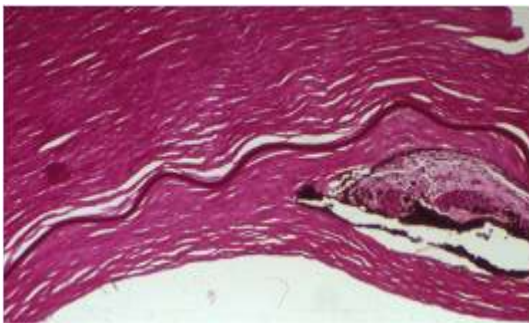
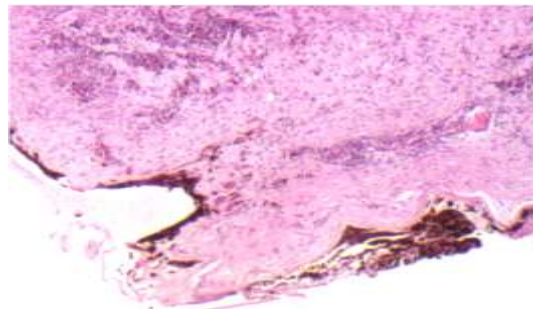


Figura 56. Pigmentación endotelial: Presencia de pigmento melánico en el endotelio corneal.



ALTERACIONES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO [4, 7, 46]

Anillos intraestromales

Son anillos plásticos que se utilizan para corregir la miopía, ectasia corneal y el queratocono. Histológicamente hay un engrosamiento periférico del estroma corneal en torno al anillo el cual aparece como un espacio ópticamente vacío.

Queratotomía radial

Se utiliza para corregir la miopía y el astigmatismo. Puede producir cicatrices y contracción corneal. Estas cicatrices pueden extenderse a la membrana de Descemet.

Queratotomía fotorefractiva

Se utiliza para corregir la miopía. Se lleva a cabo mediante el láser excimer que en un principio producía incisiones concéntricas y posteriormente se han desarrollado técnicas para dar lugar a incisiones curvas.

Queratomileusis in situ asistida por láser (LASIK)

Consiste en alterar el grosor del estroma resecando parte de este. Provoca una interfase en el estroma sin apenas cambios reactivos.

Queratoprótesis

Su fallo producirá una reacción gigantocelular de tipo cuerpo extraño al material de la prótesis y un infiltrado inflamatorio que puede extenderse a la cámara anterior. En las prótesis osteo-odontales puede verse resorción del material y metaplasia escamosa queratinizante.

Queratoplastia lamelar anterior

Utilizada anteriormente para tratar cicatrices superficiales.

Queratoplastia lamelar posterior

Incluye técnicas como: queratoplastia profunda lamelar endotelial (DLEK), queratoplastia endotelial con pelado de la membrana de Descemet (DSEK), queratoplastia endotelial automatizada con pelado de la membrana de Descemet (DSAEK), queratoplastia endotelial de membrana de Descemet (DMEK). El fallo en estas técnicas puede dar lugar a un fallo del injerto mediado inmunológicamente, la dislocación del injerto o el rechazo del mismo.

SINDROMES HEREDITARIOS Y ENFERMEDADES SISTEMICAS CON AFECTACION CORNEAL

Existen varias enfermedades hereditarias, sobre todo metabopatías que afectan directamente a la córnea y pueden encontrarse alteraciones a todos los niveles de la misma: epitelio, estroma y endotelio. Los detalles hereditarios, clínicos e histológicos se reflejan en la Tabla 1 [64,65].

Entre las enfermedades genéticas con afectación corneal distintas de las metabopatías destacan:

Aniridia

Es la ausencia de iris. Puede ser aislada o formar parte del síndrome WAGRO (Tumor de Wilms, Aniridia, Anomalías genitourinarias, Retraso mental y Obesidad) [65].

Síndrome de Ehlers-Danlos

Es una colagenopatía que produce un engrosamiento corneal dando lugar a queratocono y/o queratoglobos(66).

Síndrome de Marfan

Es una colagenopatía que produce adelgazamiento de la córnea con alteraciones en su forma (66).

Anomalia de Peter

Ya descrita en las malformaciones congénitas.

Síndrome de Axenfeld-Rieger

Ya descrita en las malformaciones congénitas.

Las enfermedades sistémicas que pueden afectar en mayor o menor grado a la córnea son [66]:

- Endocrinopatías: diabetes, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, hiperparatiroidismo.
- Enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso, gota, queratoconjuntivitis atópica y vernal, esclerosis múltiple, granulomatosis con poliangiitis, sarcoidosis, síndrome de Cogan, enfermedades ampollasas.
- Infecciones: ya tratadas previamente en las alteraciones del estroma.

Tabla 1. Características hereditarias, clínicas e histológicas de las metabopatías hereditarias con afectación corneal [43].

Enfermedad	Patrón hereditario	Clínica	Histología
Mucopolisacaridosis			
Tipo IH Hurler	Autosómica recesiva	Bilateral. Opacidad progresiva	Vacuolas intracitoplasmáticas en epitelio, queratocitos y endotelio.
Tipo IS Scheie	Recesiva		
Tipo II Hunter	Recesiva ligada a X	Perdida de la visión a partir de los 40 años	Fragmentación de la capa de Bowman.
Tipo IV Morquio	Autosómica recesiva	Igual a tipo I	Membrana de Descemet conservada.
Maroteaux-Lamy	Recesiva		
Esfingolipidosis			
Angioqueratoma corporis difusum (Enfermedad de Fabry)	Recesiva ligada a X	Sin pérdida de visión	Depósito de glucoesfingolípidos entre la membrana basal del epitelio corneal y la membrana de Bowman
Lipodistrofia metacromática	Autosómica recesiva	Raramente opacificación	
Mucopolipidosis			
GMI1 gangliosidosis	Autosómica recesiva	Opacificación estromal mínima	Vacuolas intracitoplasmáticas en epitelio y queratocitos. Células subepiteliales con queratina sulfato
Leucodistrofia metacromática tipo Austin	Autosómica recesiva		
Mucopolipidosis I	Autosómica recesiva		
Mucopolipidosis II	Autosómica recesiva		Depósitos de mucopolisacárido a en histiocitos, queratocitos y estroma anterior
Mucopolipidosis III (Pseudo-Hurler)	Autosómica recesiva		
Mucopolipidosis IV (Síndrome de Berman)	Autosómica recesiva	Opacificación estromal severa	Inclusiones citoplasmáticas multilaminadas en células epiteliales
Mucopolipidosis V (Enfermedad de Newell)	Autosómica recesiva		
Alteraciones en el metabolismo proteico			
Cistinosis	Autosómica recesiva	Depósitos cristalinos en el estroma con fotofobia	Cristales aciculares intracelulares y vacuolas lisosómicas en los queratocitos
Gota	Autosómica dominante	Depósitos cristalinos en el estroma	Cristales de urato poligonales en el núcleo de células epiteliales

Alcaptonuria (Ocronosis)	Autosómica recesiva	Aparece a los 40-50 años con granulos en la capa de Bowman	Granulos pigmentados intracelulares en los fibrocitos
Distrofia familiar cristalina de Offret	Autosómica recesiva	Depositos cristalinos en el estroma anterior de lenta evolución	Cristales electron densos extracelulares
Lipidosis			
Síndrome de Refsum	Autosómica recesiva	Erosiones epiteliales múltiples	
Deficit de lecitina colesteroil acetiltransferasa		Depósitos puntiformes blanquecinos en el estroma. Arco juvenil	Engrosamiento epitelial con material lipídico. Degeneración de la capa de Bowman y la membrana de Descemet. Pannus no vascularizado.
Hiperlipoproteinemia tipo II	Autosómica dominante	Arco juvenil	
Hiperlipoproteinemia tipo III	Autosómica dominante	Arco juvenil	
Enfermedad de Tangier	Autosómica recesiva	Opacidades puntiformes en el estroma con pérdida de la visión mínima	
Proteinosis lipídica			
Enfermedad de Urbach-Wiethe	Desconocido	Erosiones recurrentes y opacificación estromal	Depósito de material hialino entre la membrana de Descemet y el endotelio
Enfermedades de depósito por glucógeno			
Tipo I (enfermedad de vonGierke)	Autosómica recesiva	Depósitos marrónceos en la periferia corneal	Depósitos de glucógeno en el epitelio
Tipo II	Autosómica recesiva		
Depósitos de cobre y hierro			
Degeneración hepatolenticular (enfermedad de Wilson)	Autosómica recesiva	Anillo de Kayser-Fleischer. Es un anillo parduzco con intervalos claros hacia el limbo	Depósitos granulares en la periferia de la membrana de Descemet
Hemocromatosis primaria	Dominancia irregular		Depósitos de hierro en el interior de fibroblastos.

Bibliografía

1. Lucas D. **The conjunctiva, cornea and sclera.** En: **Greer's Ocular pathology.** London: Blackwell Scientific Publications; 1989. p. 45-80.
2. Yanoff M, Sassani J. Cornea and Sclera. En: *Ocular Pathology.* 8th ed. Elsevier; 2020. p. 318-410.
3. Lee W. The corneal disc. En: *Ophthalmic histopathology.* London: Springer-Verla; 193d. C. p. 287-312.
4. Kivela T, Messmer M, Rymgayllo-Jankowska B. Cornea. En: *Eye pathology An illustrated guide.* Berlin: Springer; 2015. p. 79-154.
5. Apple D, Rabb M. Cornea. En: *Ocular pathology Clinical applications and self-assessment.* 5th ed. Saint Louis: Mosby; 1998. p. 59-116.
6. Biswas J, Krishnakumar S, Ahuja S. Pathology of the cornea. En: *Manual of ocular pathology.* New Deli: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012. p. 34-43.
7. Sehu K, Lee W. Cornea. En: *Ophthalmic pathology An illustrated guide for clinicians.* Massachusetts: Blackwell Publishing; 2005. p. 61-92.
8. Jeang LJ, Margo CE, Espana EM. Diseases of the corneal endothelium. *Exp Eye Res.* abril de 2021;205:108495.
9. Dua HS, Said DG. Clinical evidence of the pre-**Descemets layer (Dua's layer) in corneal pathology.** *Eye (Lond).* agosto de 2016;30(8):1144-5.
10. Touré A, Diomandé IA, Nouraly H, Béréte R, Koffi KV, Kodjikian L. [Bilateral cryptophthalmos in Fraser syndrome: Case report and review of the literature]. *J Fr Ophtalmol.* mayo de 2015;38(5):e97-100.
11. Kuruvilla SE, Welch S, Ng Y. Microcornea and bilateral ectopia lentis in an infant: unusual severe ocular presentation of neonatal Marfan syndrome. *J AAPOS.* abril de 2019;23(2):107-8.
12. Chang TC, Summers CG, Schimmenti LA, Grajewski AL. Axenfeld-Rieger syndrome: new perspectives. *Br J Ophthalmol.* marzo de 2012;96(3):318-22.
13. Seifi M, Walter MA. Axenfeld-Rieger syndrome. *Clin Genet.* junio de 2018;93(6):1123-30.
14. Kurilec JM, Zaidman GW. Incidence of Peters anomaly and congenital corneal opacities interfering with vision in the United States. *Cornea.* agosto de 2014;33(8):848-50.
15. Bhandari R, Ferri S, Whittaker B, Liu M, Lazzaro DR. Peters anomaly: review of the literature. *Cornea.* agosto de 2011;30(8):939-44.
16. Wallang BS, Das S. Keratoglobus. *Eye (Lond).* septiembre de 2013;27(9):1004-12.
17. Dong PN, Duong NTN, Cung LX, Huong DNV, Ngan ND, Thien CD, et al. Bullous Keratopathy Secondary to Anterior Chamber Angle Foreign Body. *Open Access Maced J Med Sci.* 30 de diciembre de 2019;7(24):4311-5.
18. Lisch W, Weiss JS. Clinical and genetic update of corneal dystrophies. *Exp Eye Res.* septiembre de 2019;186:107715.
19. Dong PN, Cung LX, Sam TK, Hang DTT, Chung DD, Alkadi TA, et al. Identification of a Novel Missense KRT12 Mutation in a Vietnamese Family with Meesmann Corneal Dystrophy. *Case Rep Ophthalmol.* 2020;11(1):120-6.
20. Klintworth GK. The molecular genetics of the corneal dystrophies--current status. *Front Biosci.* 1 de mayo de 2003;8:d687-713.

21. Lisch W, Wasielica-Poslednik J, Lisch C, Saikia P, Pitz S. Contact lens-induced regression of Lisch epithelial corneal dystrophy. *Cornea*. marzo de 2010;29(3):342-5.
22. Han SB, Anandalakshmi V, Wong CW, Ng SR, Mehta JS. Genotypic Homogeneity in Distinctive Transforming Growth Factor-Beta Induced (TGFB1) Protein Phenotypes. *Int J Mol Sci*. 27 de enero de 2021;22(3):1230.
23. Loh A, Hadziahmetovic M, Dunaief JL. Iron homeostasis and eye disease. *Biochim Biophys Acta*. julio de 2009;1790(7):637-49.
24. Butcher R, Tagabasoe J, Manemaka J, Bong A, Garae M, Daniel L, et al. Conjunctival Scarring, **Corneal Pannus, and Herbert's Pits in Adolescent Children in Trachoma**-endemic Populations of the Solomon Islands and Vanuatu. *Clin Infect Dis*. 2 de noviembre de 2021;73(9):e2773-80.
25. Ong ES, Jeng BH. Current and future therapies for persistent corneal epithelial defects and neurotrophic keratopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 1 de mayo de 2021;32(3):262-7.
26. Dang DH, Riaz KM, Karamichos D. Treatment of Non-Infectious Corneal Injury: Review of Diagnostic Agents, Therapeutic Medications, and Future Targets. *Drugs*. febrero de 2022;82(2):145-67.
27. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, Villa-Collar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS. Keratoconus: An updated review. *Cont Lens Anterior Eye*. junio de 2022;45(3):101559.
28. Salomão MQ, Hofling-Lima AL, Gomes Esporcatte LP, Correa FF, Lopes B, Sena N, et al. Ectatic diseases. *Exp Eye Res*. enero de 2021;202:108347.
29. Jhanji V, Rapuano CJ, Vajpayee RB. Corneal calcific band keratopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. julio de 2011;22(4):283-9.
30. **Yabanoğlu D, Mocan MC,İRkeç M, Orhan M, Söylemezoğlu F, Tanas Işıkçı Ö. Spheroidal Degeneration in Two Siblings: Clinical and Histopathological Features.** *Turk J Ophthalmol*. 27 de agosto de 2021;51(4):246-9.
31. Sharif Z, Sharif W. Corneal neovascularization: updates on pathophysiology, investigations & management. *Rom J Ophthalmol*. marzo de 2019;63(1):15-22.
32. Torricelli AAM, Santhanam A, Wu J, Singh V, Wilson SE. The corneal fibrosis response to epithelial-stromal injury. *Exp Eye Res*. enero de 2016;142:110-8.
33. Astley R, Miller FC, Mursalin MH, Coburn PS, Callegan MC. An Eye on Staphylococcus aureus Toxins: Roles in Ocular Damage and Inflammation. *Toxins (Basel)*. 19 de junio de 2019;11(6):E356.
34. Gauthier AS, Nouredine S, Delbosc B. Interstitial keratitis diagnosis and treatment. *J Fr Ophtalmol*. junio de 2019;42(6):e229-37.
35. Thomas PA, Kaliyamurthy J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Microbiol Infect*. marzo de 2013;19(3):210-20.
36. Verma S, Singh A, Varshney A, Chandru RA, Acharya M, Rajput J, et al. Infectious Keratitis: An Update on Role of Epigenetics. *Front Immunol*. 2021;12:765890.
37. Niederkorn JY. The biology of Acanthamoeba keratitis. *Exp Eye Res*. enero de 2021;202:108365.
38. Wang L, Wang R, Xu C, Zhou H. Pathogenesis of Herpes Stromal Keratitis: Immune Inflammatory Response Mediated by Inflammatory Regulators. *Front Immunol*. 2020;11:766.
39. **Mauriello JA, McLean IW, Riddle PJ. Granulomatous reaction to Bowman's layer in herpetic keratitis and band keratopathy.** *Can J Ophthalmol*. junio de 1995;30(4):203-7.

40. Roberts F, Thum C. **The corneal disc.** En: **Lee's Ophthalmic histopathology.** 3rd ed. London: Springer; 2014. p. 395-438.
41. Lin ZN, Chen J, Cui HP. Characteristics of corneal dystrophies: a review from clinical, histological and genetic perspectives. *Int J Ophthalmol.* 2016;9(6):904-13.
42. Kivela T, Messmer M, Rymgayllo-Jankowska B. Cornea. En: *Eye pathology An illustrated guide.* Berlin: Springer; 2015. p. 79-154.
43. Croxatto JO, Dodds CM, Dodds R. Bilateral and massive lipoidal infiltration of the cornea (secondary lipoidal degeneration). *Ophthalmology.* diciembre de 1985;92(12):1686-90.
44. Wagoner MD. Chemical injuries of the eye: current concepts in pathophysiology and therapy. *Surv Ophthalmol.* febrero de 1997;41(4):275-313.
45. Stone DU, Astley RA, Shaver RP, Chodosh J. Histopathology of Salzmann nodular corneal degeneration. *Cornea.* febrero de 2008;27(2):148-51.
46. Singh R, Gupta N, Vanathi M, Tandon R. Corneal transplantation in the modern era. *Indian J Med Res.* julio de 2019;150(1):7-22.
47. Feizi S. Corneal endothelial cell dysfunction: etiologies and management. *Ther Adv Ophthalmol.* diciembre de 2018;10:2515841418815802.
48. Honig MA, Barraquer J, Perry HD, Riquelme JL, Green WR. Forceps and vacuum injuries to the cornea: histopathologic features of twelve cases and review of the literature. *Cornea.* septiembre de 1996;15(5):463-72.
49. Wilson SE. Corneal wound healing. *Exp Eye Res.* agosto de 2020;197:108089.
50. Ting DSJ, Srinivasan S, Danjoux JP. Epithelial ingrowth following laser in situ keratomileusis (LASIK): prevalence, risk factors, management and visual outcomes. *BMJ Open Ophthalmol.* 2018;3(1):e000133.
51. Saccu G, Menchise V, Giordano C, Delli Castelli D, Dastrù W, Pellicano R, et al. Regenerative Approaches and Future Trends for the Treatment of Corneal Burn Injuries. *Journal of Clinical Medicine.* enero de 2021;10(2):317.
52. Majid MA, Sharma MK, Harding SP. Corneoscleral burn during phacoemulsification surgery. *J Cataract Refract Surg.* octubre de 1998;24(10):1413-5.
53. Fuchs A, Giuliano EA, Sinha NR, Mohan RR. Ocular toxicity of mustard gas: A concise review. *Toxicol Lett.* 1 de junio de 2021;343:21-7.
54. Agarwal R, Nagpal R, Todi V, Sharma N. Descemetocoele. *Surv Ophthalmol.* febrero de 2021;66(1):2-19.
55. Kannabiran C, Chaurasia S, Ramappa M, Mootha VV. Update on the genetics of corneal endothelial dystrophies. *Indian J Ophthalmol.* julio de 2022;70(7):2239-48.
56. Thaug C, Davidson AE. Fuchs endothelial corneal dystrophy: current perspectives on diagnostic pathology and genetics-Bowman Club Lecture. *BMJ Open Ophthalmol.* julio de 2022;7(1):e001103.
57. Hamill CE, Schmedt T, Jurkunas U. Fuchs endothelial cornea dystrophy: a review of the genetics behind disease development. *Semin Ophthalmol.* noviembre de 2013;28(5-6):281-6.
58. Savige J, Sheth S, Leys A, Nicholson A, Mack HG, Colville D. Ocular features in Alport syndrome: pathogenesis and clinical significance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 de abril de 2015;10(4):703-9.

59. Cui ZQ, Feng JH, Zhao YJ. Clinicopathological features of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Oncol Lett.* marzo de 2015;9(3):1163-6.
60. Jirsova K, Merjava S, Martincova R, Gwilliam R, Ebenezer ND, Liskova P, et al. Immunohistochemical characterization of cytokeratins in the abnormal corneal endothelium of posterior polymorphous corneal dystrophy patients. *Exp Eye Res.* abril de 2007;84(4):680-6.
61. Kitagawa K, Fujisawa A, Mizuno T, Sasaki K. Twenty-three cases of primary cornea guttata. *Jpn J Ophthalmol.* febrero de 2001;45(1):93-8.
62. Jeang LJ, Margo CE, Espana EM. Diseases of the corneal endothelium. *Exp Eye Res.* abril de 2021;205:108495.
63. Mihail Z, Alina-Cristina S, Speranta S. Retrocorneal membranes after penetrating keratoplasty. *Rom J Ophthalmol.* diciembre de 2015;59(4):230-4.
64. Hinzpeter E, Naumann G. Cornea and sclera. En: *Pathology of the eye.* New York: Springer-Verlag; 1986. p. 317-412.
65. Shah R, Amador C, Tormanen K, Ghiam S, Saghizadeh M, Arumugaswami V, et al. Systemic diseases and the cornea. *Exp Eye Res.* marzo de 2021;204:108455.
66. Shah R, Amador C, Tormanen K, Ghiam S, Saghizadeh M, Arumugaswami V, et al. Systemic diseases and the cornea. *Exp Eye Res.* marzo de 2021;204:108455.

Patología de los anejos oculares: La conjuntiva

Maria Jesús Fernández-Aceñero¹, Francesc Tresserra Casas², Isabel Casado Fariñas¹, Carme Dinarès i Fernández³, Ciro García Álvarez⁴, Elena García Lagarto⁴

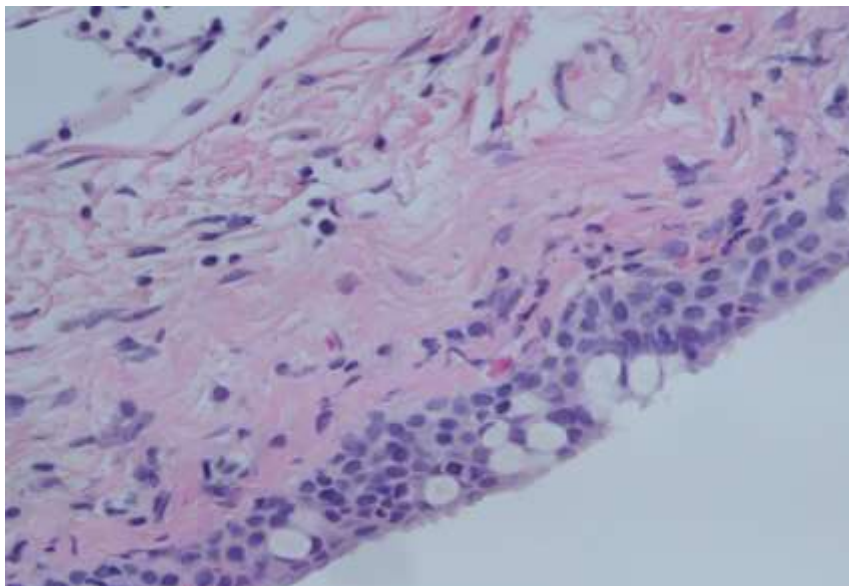
1. *Hospital Clínico San Carlos. Madrid.*
2. *Hospital Universitario Dexeus. Barcelona.*
3. *Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.*
4. *Hospital Clínico Universitario de Valladolid.*

CARACTERÍSTICAS NORMALES

Derivada del ectodermo embrionario y reconocible como estructura individualizada desde la semana 10 de gestación, la conjuntiva es una delgada mucosa que recubre la parte anterior del ojo, salvo en la zona de la córnea. Se trata de un saco incompleto que recubre los fondos de saco y la cara interna del párpado, para continuarse con la córnea en la parte inferior. Lubrica y protege físicamente el globo ocular.

Histológicamente está constituida por un epitelio variable, de pseudoestratificado a cúbico con aisladas células caliciformes, que reposa en un estroma conjuntivo subepitelial laxo (Figura 1). Pueden existir melanocitos, sobre todo en la región del limbo [1].

Figura 1. Imagen histológica de la conjuntiva normal. Observe el aspecto estratificado del epitelio y las células caliciformes interpuestas (H-E, x 100).



A pesar de su estructura continua, se distinguen tres regiones distintas en la conjuntiva, con sutiles diferencias histológicas:

- Bulbar: cubre la superficie anterior de la esclerótica y la córnea. Epitelio cúbico o cilíndrico con células caliciformes, cuya cantidad aumenta en la parte inferior y nasal. Estroma colágeno con poca inflamación, vasos pequeños y linfáticos, que drenan en los ganglios parotídeos y submaxilares.
- Fondo de saco (fórnix): lugar en que la conjuntiva se repliega para formar un fondo de saco sobre la superficie ocular. Epitelio pseudoestratificado con más células caliciformes, que se pliega para facilitar la movilidad del ojo. En el estroma aparecen folículos linfoides [2] y más inflamación.
- Tarsal (parpebral): epitelio muy delgado, con menos células caliciformes y estroma delgado. Firme adhesión a la lámina tarsal del párpado.

En la zona nasal se encuentra el pliegue semilunar, que se continúa con la carúncula, que es la transición con la piel y revestida por epitelio conjuntival y escamoso. Aunque la conjuntiva no tiene glándulas sebáceas, en la carúncula pueden encontrarse junto con glándulas apocrinas y tejido lagrimal ectópico.

TIPO DE ESTUDIOS

Biopsia

La biopsia diagnóstica de conjuntiva se realiza como procedimiento ambulatorio y conlleva poco riesgo para el paciente. La biopsia escisional es un procedimiento de cirugía menor.

Las indicaciones de biopsia son:

- Lesiones de naturaleza desconocida que ponen en riesgo la visión
- Sospecha de una enfermedad sistémica con afectación conjuntival
- Presencia de malignidad

Las biopsias de conjuntiva se realizan con anestesia tópica en general, pero en algunos casos puede necesitar anestesia subconjuntival o retrobulbar. Si se emplea anestesia tópica, se debe tener cuidado de no abrasionar la zona con la torunda para no artefactar la muestra.

En general se deben remitir fijadas directamente en formol, pero dado su pequeño tamaño puede ser útil colocarlas sobre un papel de filtro para orientar la localización del epitelio [3]. Si es preciso estudio intraoperatorio o inmunofluorescencia, se debería mandar en fresco para congelar.

Citología

Aunque el estudio citológico es un método rápido, barato y de fácil aplicación para el estudio de lesiones en la mayoría de los órganos, la superficie ocular que incluye córnea y conjuntiva dificulta su realización dada su alta sensibilidad al tacto.

La impronta conjuntival constituye un procedimiento no quirúrgico, mínimamente invasivo, fácil, rápido y barato, que puede realizarse en la consulta [4-6].

En el estudio citológico de la superficie ocular la citología de impresión es un método electivo [4,7]. El objetivo principal de esta técnica es el estudio del ojo seco caracterizado por la pérdida de células caliciformes o mucosecretoras y la aparición de distintos grados de queratinización en el epitelio de la superficie [5,6]. Aunque también se ha demostrado eficaz en el estudio de la patología tumoral, inflamatoria y evaluación del estado de hipovitaminosis A [6-8].

La impronta se obtiene aplicando un filtro sobre la superficie conjuntival o corneal ejerciendo una leve presión durante 5-10 segundos. El filtro utilizado generalmente es de acetato de celulosa que son de forma circular con un diámetro de 6.2 cm (Millipore®), [4-6,9] aunque también hay quien utiliza papel de filtro convencional. En lo que se refiere al tamaño del poro se aconseja que esté entre los 0.022 y los 0.44 μm . **El tamaño del poro influye en el número de células recogidas y en la resolución de los detalles** celulares de forma que a mayor tamaño del poro peor es la preservación celular pero mayor el número de células obtenidas [4,9]. Se recomienda utilizar la cara rugosa del filtro para realizar la impronta. También se han utilizado soportes plásticos y de cristal para llevar a cabo la impronta. [4]

Es conveniente cortar el filtro en distintas formas para diferenciar la zona de la muestra e identificarla [5]. Generalmente se obtienen muestras de la región bulbar superior, inferior, nasal y temporal, y de la región tarsal superior e inferior [5,6]. En nuestro protocolo grapamos el filtro en una pequeña porción de cartón que le dará soporte colocando la grapa en un extremo en el que no se haya contactado el filtro con la superficie ocular. Ello facilitará el pase del filtro a través de la batería de tinción.

Una vez realizada la impronta, el filtro se sumergirá en alcohol de 95° o bien en una solución de ácido acético glacial, formaldehído y alcohol etílico. [9]

En cuanto a la tinción se han utilizado distintas técnicas: [2-4,9,10]

- Rehidratación con alcohol 70 %, y pases sucesivos de 2 minutos con sumergidas en agua corriente entre ellos en: ácido periódico de Schiff, metabisulfito sódico, hematoxilina de Gill. Posteriormente se deshidratará en dos pases de alcohol 95 % seguido de Orange G 2 minutos, alcohol de 95° 3 minutos, eosina 2 minutos y alcohol de 95° entre 5 y 10 minutos.
- Tinción de Papanicolau.
- Diff-Quik.
- May-Gründwald Giemsa.
- Tinción de hematoxilina-eosina.
- Tinción de azul alcian.
- PAS-Giemsa

El protocolo del Hospital Dexeus incluye dos minutos en cada paso y 10 sumersiones en agua corriente entre ellos en: alcohol 70°, ácido peryódico, leucofuscina, metabisulfito sódico, hematoxilina, tres pases sucesivos de alcohol 95° sin sumergir en agua entre ellos y finalmente xilol durante 5 minutos o hasta que se aclare el filtro.

Para realizar la tinción hay autores que utilizan dispositivos comerciales de teflón que consisten en 24 recipientes de cultivo de forma que pueden teñirse múltiples muestras en una sola tanda. [5]

Para aclarar el filtro se utiliza el xilol aunque se han descrito otras técnicas que utilizan una solución de acetona, metanol y etanol. [11]

Una vez teñido, el filtro se coloca en el portaobjetos con la cara improntada hacia arriba y se monta con DPX.

Con la celularidad obtenida mediante la citología de impresión se pueden aplicar técnicas como: inmunocitoquímica, microscopia electrónica, estudio de DNA, estudio de la celularidad inflamatoria, citometría de flujo, entre otras. [4,9,11-14]

En inmunocitoquímica, la técnica asociarse a mucha tinción de fondo y la utilización de xilol para aclarar el filtro puede destruir antígenos de membrana. Para solucionarlo se ha propuesto el uso de filtros de nitrocelulosa con fijación mediante spray fijador y colocarlo en un porta tratado con poli-L-lisina y se deja secar. Se sumergirá posteriormente durante una hora en acetona para disolver el filtro, luego se lavará con agua corriente durante 5 minutos y se acabará de disolver la celulosa colocando el porta a 37°C. Posteriormente se podrá llevar a cabo la tinción inmunocitoquímica. [9,15]

La impronta conjuntival suele mostrar entre 1 y 3 capas de la superficie conjuntival y se considera idónea para el estudio de afectaciones de la superficie ocular y no de la capa basal del epitelio o de la

membrana basal. Su finalidad principal radica en establecer el grado de metaplasia escamosa y el número de células caliciformes. [5,6,9,10]

Se ha utilizado para la evaluación de afectaciones de la superficie ocular como:

- Queratoconjuntivitis sica.
- Déficit de vitamina A.
- Penfigoide cicatricial.
- Enfermedad atópica.
- Queratoconjuntivitis límbica superior.
- Queratoconjuntivitis vernal.
- Mucopolisacaridosis.
- Efecto de tratamientos

Existe algún estudio en el que se ha utilizado la citología de impresión conjuntival para el diagnóstico de lesiones melánicas de la conjuntiva. Esta técnica demostró melanocitos atípicos en un 73 % de pacientes con melanosis primaria adquirida con atipia o melanoma. [16]

Así mismo hay autores que han utilizado esta técnica para el diagnóstico de las lesiones escamosas de la superficie ocular. La atipia en las células escamosas viene definida por un núcleo aumentado de tamaño, hiper cromático, con irregularidades en el contorno nuclear, cromatina gruesa y ocasional nucléolo. La correlación con la histología de estas lesiones oscila entre el 77 y el 80 % de casos. [7]

Finalmente, también se ha utilizado, aunque con menos frecuencia, para el diagnóstico de la queratitis por *Acanthamoeba* y *Chlamydia trachomatis*. [9,11]

La superficie ocular normal (córnea y conjuntiva) está constituida por un epitelio estratificado no queratinizante con un número variable de células caliciformes mucosecretoras, estas últimas en la conjuntiva.

La mayoría de las indicaciones de la impronta conjuntival son afectaciones que dan lugar a una metaplasia escamosa con pérdida de células caliciformes en el epitelio conjuntival. [5,11] En condiciones normales el número de células caliciformes en el epitelio conjuntival es de al menos 20 células por campo de mayor aumento, o al menos 30 células caliciformes por cada 100 células epiteliales.

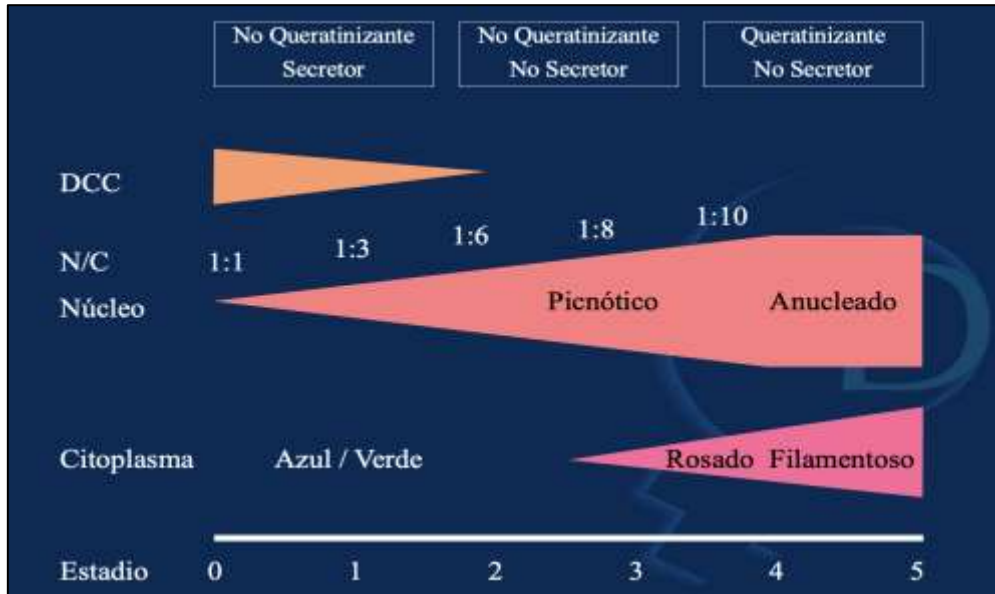
La evaluación de la citología conjuntival se puede realizar mediante diversos sistemas de clasificación:

Clasificación de Tseng [5]: Utiliza seis estadios en función de la presencia o no de células caliciformes, densidad celular, morfología nuclear, relación núcleo/citoplasma, metacromasia citoplasmática y presencia de queratinización (Figura 2).

- Grado 0 (epitelio conjuntival normal): Células epiteliales de forma y tamaño uniforme con una relación N:C de 1:1 y moderada densidad de células caliciformes.
- Grado 1 (pérdida parcial de células caliciformes sin queratinización): Células epiteliales ligeramente aumentadas de tamaño con una relación N:C entre 1:2 y 1:3. El citoplasma es de color azul verdoso. Hay disminución en la densidad de células caliciformes (Figura 3).
- Grado 2 (pérdida total de células caliciformes sin queratinización): Células epiteliales moderadamente aumentadas de tamaño con hábito escamoide con una relación N:C de 1:4. El citoplasma es azul verdoso o rosado. Hay ausencia de células caliciformes (Figura 4)
- Grado 3 (queratinización leve): Células epiteliales marcadamente escamoides con una relación N:C de 1:6. El citoplasma es de color rosado. Hay ausencia de células caliciformes (Figura 5).
- Grado 4 (queratinización moderada): Células epiteliales marcadamente escamoides y aumentadas de tamaño con una relación N:C de 1:8 y ausencia de células caliciformes (Figura 6).

- Grado 5 (queratinización severa): Células epiteliales con citoplasma marcadamente reducido, con núcleo ausente y ausencia de células caliciformes (Figura 7).

Figura 2. Representación esquemática de los grados 0 a 5 de metaplasia escamosa de la clasificación de Tseng y col [2]. A medida que disminuye la densidad de Células caliciformes (DCC) disminuye la relación NC, el tamaño del núcleo y varía la afinidad cromática del citoplasma.



Clasificación de Nelson [6]: Clasificación en cuatro grados en función de las características de las células epiteliales y el número de células caliciformes.

- Grado 0: Más de 500 células caliciformes por mm² e intensamente PAS positivas. Células epiteliales de pequeño tamaño, redondas y con núcleo grande con una relación N:C de 1:2.
- Grado 1: Entre 350 y 500 células caliciformes por mm² e intensamente PAS positivas. Células epiteliales ligeramente aumentadas de tamaño con núcleo pequeño y una relación N:C de 1:3.
- Grado 2: Entre 100 y 350 células caliciformes por mm² y pérdida de la intensidad de PAS. Células epiteliales ligeramente aumentadas de tamaño con núcleo pequeño y una relación N:C entre 1:4 y 1:5.
- Grado 3: Menos de 100 células caliciformes por mm² y células epiteliales grandes, poligonales y con núcleo pequeño picnótico y una relación N: superior a 1:6.

Todos los especímenes con grado 2 o superior son anormales. Un grado 2 o 3 en la conjuntiva bulbar y grados 0 o 1 en la conjuntiva tarsal inferior en ausencia de celularidad inflamatoria, sugieren una queratoconjuntivitis seca. Un grado 2 o 3 tanto en la conjuntiva bulbar como palpebral sugieren una afectación ocular intrínseca como un penfigoide cicatricial, síndrome de Stevens-Johnson o una quemadura química.

Clasificación de Adams [17]: Desarrollada para el estudio de la conjuntiva palpebral superior en portadores de lentillas en cuatro grados:

- Grado 1: Células epiteliales redondas y pequeñas con una relación N:C de 1:2 y gran número de células caliciformes PAS positivas. La celularidad se dispone en placas confluentes.
- Grado 2: Células epiteliales de mayor tamaño con una relación N:C de 1:3 con reducción del número de células caliciformes pero que mantienen la PAS positividad.
- Grado 3: Células epiteliales grandes con reducción de la relación N:C y pérdida de células caliciformes con pérdida de la PAS positividad.
- Grado 4: Células epiteliales grandes con núcleo picnótico y queratina intracitoplasmática. Células caliciformes ausentes. La celularidad se dispone en pequeños grupos o células sueltas.

Clasificación de Aragona [18]: Utiliza un sistema de puntuación que tiene en cuenta:

- Celularidad.
- Contacto célula con célula.
- Relación N/C.
- Cromatina nuclear.
- Distribución de células caliciformes.
- Presencia de queratinización.
- Presencia de celularidad inflamatoria.

Cada característica recibe un valor: 0 = normal, 1 = Límitrofe, 2 = anormal. En las categorías de queratinización y celularidad inflamatoria también se le puede dar un valor de 3 puntos. La suma de las puntuaciones se clasifica en: clase A = normal, entre 0 y 3; clase B = límitrofe, entre 4 y 6; y Clase C = anormal, superior a 7.

Figura 3. Pérdida parcial de células caliciformes sin queratinización. Grado 1 de Tseng. Se identifican aisladas células caliciformes que aparecen como pequeños puntos magenta.

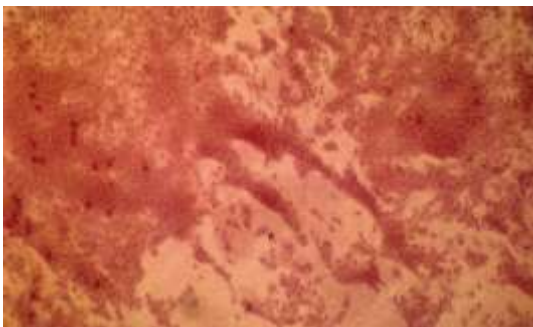


Figura 4. Pérdida total de células caliciformes sin queratinización. Grado 2 de Tseng. Ausencia total de células caliciformes en la muestra.



Figura 5. Queratinización leve. Grado 3 de Tseng. Células con citoplasma amplio y disminución de la relación N/C.

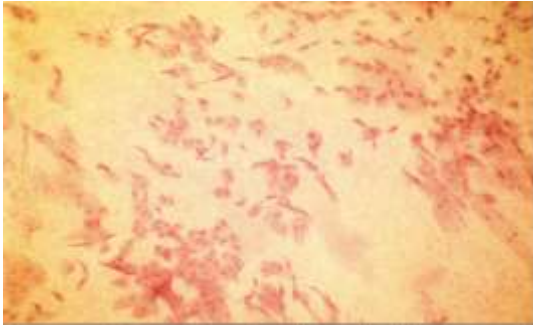


Figura 6. Queratinización moderada. Grado 4 de Tseng. Células con núcleo de reducido tamaño y disminución de la relación N/C.

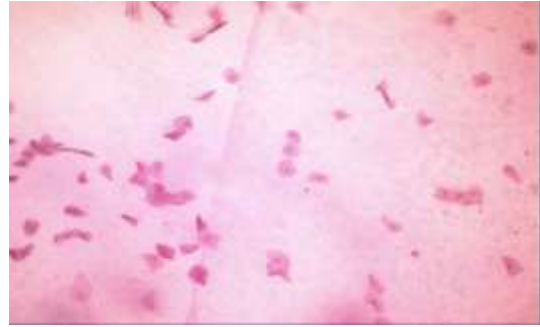


Figura 7. Queratinización severa. Grado 5 de Tseng. Células con amplio citoplasma y núcleo picnótico.

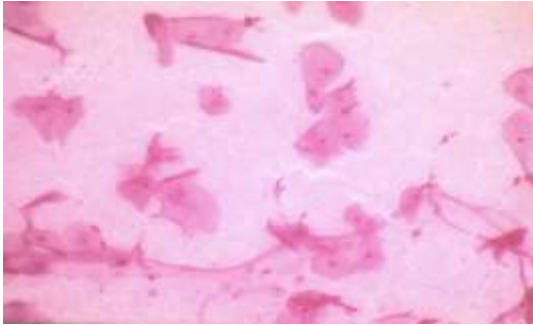


Figura 8. Atipia. Células con aumento de la relación N:C hiper cromático y ligeramente irregular.



Estas clasificaciones no son aplicables a otras patologías de la superficie ocular como las displásicas o tumorales (Figura 8).

También se está utilizando la citología en base líquida para el estudio de la superficie ocular. Para ello se utiliza un cepillo (Cytobrush-S®) para obtener la celularidad que una vez procesada y extendida en el porta se procesará mediante las técnicas descritas para la citología de impresión y con los mismos sistemas de interpretación. Con esta técnica se obtienen mejores resultados para estudios inmunohistoquímicos [19].

En conclusión, la citología de impresión es una técnica fácil de utilizar y poco cruenta que facilita información relevante para el diagnóstico de las patologías en las que está indicada y ofrece unos sistemas de interpretación estandarizados.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS:

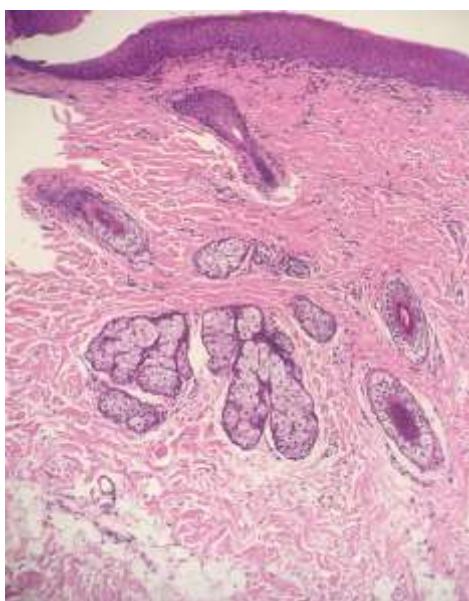
- Criptoftalmos: Malformación congénita, que con más frecuencia es bilateral y se caracteriza por una alteración de los párpados y los ojos, con ausencia de la conjuntiva. Puede ser parte del síndrome de Fraser, con otras malformaciones sistémicas y oculares [20].
- Coloboma: el coloboma parpebral afecta también a la conjuntiva. Puede asociarse a coristoma epibulbar²¹ o ser sindrómico (Treacher-Collins).
- Malformaciones vasculares

- Telangiectasia hereditaria hemorrágica: la enfermedad de Rendu-Osler-Weber se caracteriza por telangiectasias sistémicas y puede afectar a la conjuntiva parpebral.
- Síndrome de Sturge-Weber: angiomas en el territorio del quinto nervio craneal, que puede asociarse a malformación vascular conjuntival, además de coroidea.
- Linfangiectasias o linfangiomas: pueden afectar a la conjuntiva bulbar. Masa quística, que puede afectar también a la órbita.
- *Coristomas*: malformación congénita con elementos normales que no se suelen encontrar en la conjuntiva. Suelen afectar a la conjuntiva epibulbar, siendo menos frecuente la afectación de la conjuntiva parpebral. Se puede clasificar en:
 - Dermoide límbal: contiene pelo y glándulas sebáceas (Figuras 9 y 10). Asociación al síndrome de Goldenhar
 - Lipodermoide: predomina la grasa
 - Coristomas complejos: pueden contener hueso, glándula lagrimal, etc. [20]

Figura 9. Imagen macroscópica de un coristoma de tipo dermoide con pelos en la superficie lesional (por cortesía del Dr. Díaz Valle, del servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid)



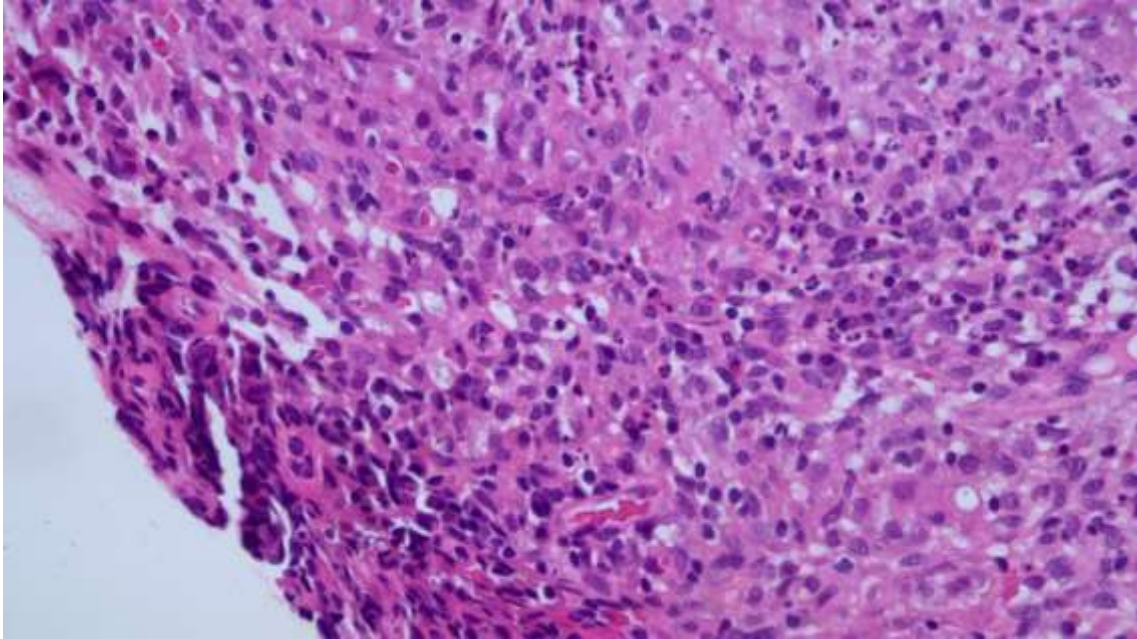
Figura 10. Imagen histológica de la lesión observada en la Figura 9, que muestra pelos en el seno de la pared del quiste (H-E, x 40).



INFLAMACIÓN

- Aguda: Suele ser bilateral y se caracteriza por dilatación de vasos, edema y abundantes polinucleares. Suele ser infecciosa, de origen viral y autolimitada. La forma asociada a adenovirus es epidémica y puede producir secuelas por cicatrización corneal.
- Crónica: se caracteriza por inflamación inespecífica linfocitaria con edema estromal. Si persiste mucho tiempo, puede asociarse a una reducción de células caliciformes con fibrosis del estroma y formación de pequeños quistes del epitelio de revestimiento, que ocasionalmente se calcifican. Puede ser infecciosa, pero también irritativa, alérgica e incluso secundaria a neoplasias. La forma más frecuente e importante a nivel mundial es la variante asociada a la infección por *Chlamydia trachomatis* (tracoma), que produce ceguera.
- Granulomatosa: proceso infrecuente y con frecuencia unilateral. Caracterizada por granulomas necrotizantes o no necrotizantes, se asocia a múltiples causas:
 - Sistémicas: sarcoidosis [23] y angeítis granulomatosa
 - Cuerpo extraño
 - Infecciosa: oncocerciasis, blastomicosis, tuberculosis
 - Enfermedad por arañazo de gato: rara afectación, como parte del síndrome de Parinaud [24].
- Alérgica: muy frecuente en países occidentales. Inflamación con prurito estacional o permanente. Varios tipos:
 - Queratoconjuntivitis vernal: propia de climas templados. Se suele resolver en la tercera década.
 - Queratoconjuntivitis atópica: asociada a la dermatitis atópica. Puede producir cicatrización.
 - Conjuntivitis por hipersensibilidad (flictenular): frecuente vinculación a la infección de las pestañas por estafilococos.
- Otros:
 - Conjuntivitis papilar gigante: irritativa, aunque antes se consideraba alérgica. Más frecuente en portadores de lentes de contacto. Típicas papilas gigantes de la conjuntiva tarsal superior con inflamación constituida por mastocitos, basófilos y eosinófilos.²⁵
- Conjuntivitis asociada a trastornos cutáneos:
 - Acné rosácea: 20 % debutan con afectación ocular.
 - Penfigoide cicatrizal: proceso bilateral asimétrico de origen autoinmune. Se diagnostica mediante estudio de IF que muestra depósitos lineales de inmunoglobulinas y C3. No suelen existir ampollas, a diferencia de la variante cutánea y predomina la cicatrización.
 - Eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson: formas evolutivas de enfermedades ampollosas mucutáneas con potencial afectación sistémica. Puede determinar cicatrices extensas.
 - Conjuntivitis lígnea: enfermedad asociada a defectos en el gen del plasminógeno, que determinan la acumulación de fibrina en el estroma conjuntival. Afecta a la conjuntiva tarsal superior. Típicamente presenta pseudomembranas causadas por inflamación, edema y vasos [26] (Figura 11)

Figura 11. Imagen histológica de un caso de conjuntivitis línea con componente inflamatorio y vascular y pérdida del epitelio de superficie con fibrina (H-E, x100).



LESIONES TRAUMÁTICAS

Lesiones térmicas

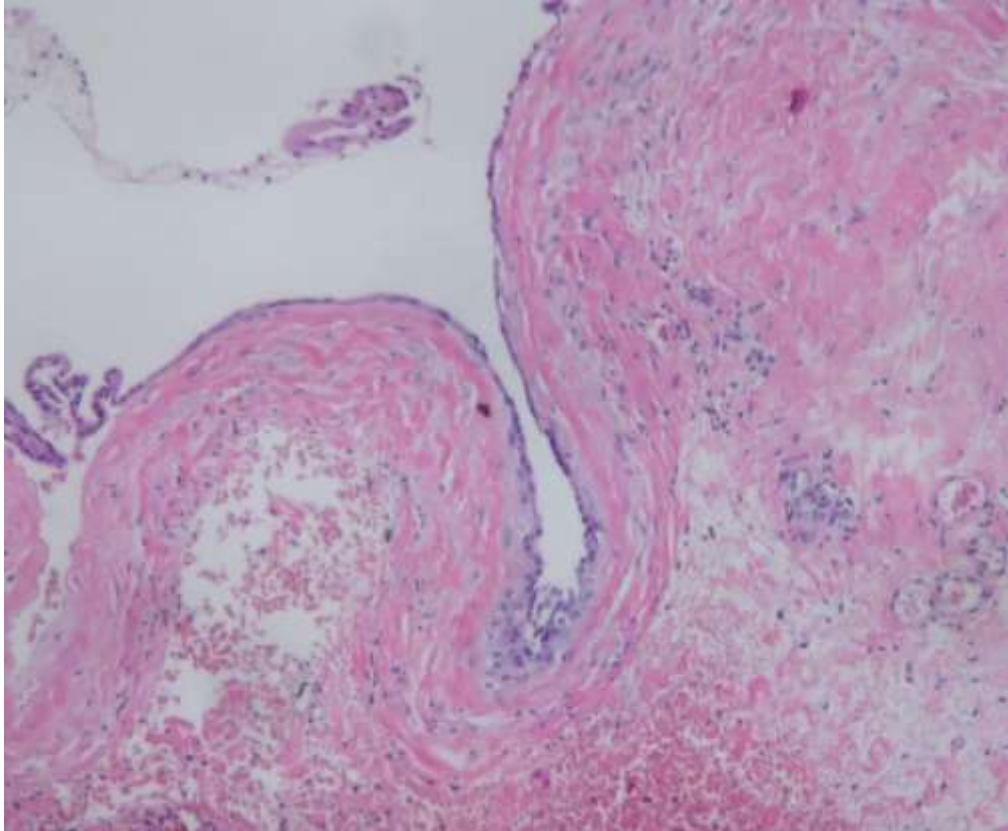
Pueden deberse al aire caliente o frío, llamas o líquidos. En ocasiones es iatrógena por la resección de una lesión.

Evoluciona en tres fases:

- Destrucción del tejido
- Respuesta reactiva
- Respuesta reparativa

Si la lesión es superficial (erosión) y se limita al epitelio, curará sin cicatriz. Si se alcanza el estroma subepitelial, se desarrollarán cicatrices (Figura 12).

Figura 12. Conjuntiva con fibrosis del estroma subepitelial en una zona de cicatriz. Observe el marcado adelgazamiento del epitelio (H-E, x 40).



Lesiones químicas

Pueden producir secuelas variables según la duración de la exposición y el tipo de sustancia. Son más graves las asociadas a los álcalis [27].

Cicatrices:

En ocasiones se produce una cicatrización aberrante, que genera una cicatriz hipervascularizada e hipertrófica, que se parece a un pterigium, e incluso puede ocasionar un granuloma piógeno con tendencia al sangrado.

PROCESOS DEGENERATIVOS

Xerosis

La sequedad de la conjuntiva es un proceso que rara vez es primario y suele asociarse a la deficiencia de vitamina A [28] y al síndrome de Sjögren [29]. Se caracteriza por metaplasia escamosa (epidermización) y pérdida de células caliciformes en el epitelio.

Pinguécula

Nódulo delimitado, que se localiza en la conjuntiva perilimbal nasal y/o temporal. Se caracteriza por elastosis del colágeno subepitelial (aunque no hay aumento de las fibras elásticas), edema e hipervascularización. Se considera secundaria al daño actínico.

Pterigium

Se diferencia de la pinguécula por la clínica, porque histológicamente son similares. Esta lesión afecta a la conjuntiva nasal y es una lesión plana de aspecto cicatrizal, que puede alcanzar la córnea.

Amiloidosis

Suele ser primaria y cursa como masas localizadas subepiteliales amarillentas [31].

NEOPLASIAS

Escamosas

- Papilomas: los papilomas son una de las lesiones benignas más frecuentes de la conjuntiva. Suelen ser polipoides, pediculadas o sesiles, salvo cuando afectan al limbo, cuando suelen ser planas. Se asocian al virus del papiloma humano, sobre todo 6 y 11 [32]. Se caracterizan por una proliferación epitelial digitiforme centrada por ejes de tejido conjuntivo. No suelen malignizarse. (Figuras 13 y 14)

Figura 13. Imagen macroscópica de una lesión cuyo estudio histológico demostró un papiloma escamoso (por cortesía del Dr. Díaz Valle, del servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid)

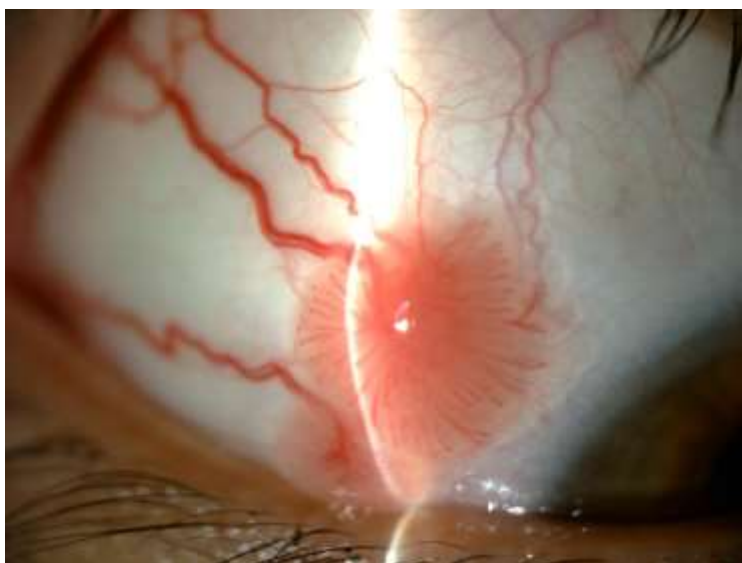
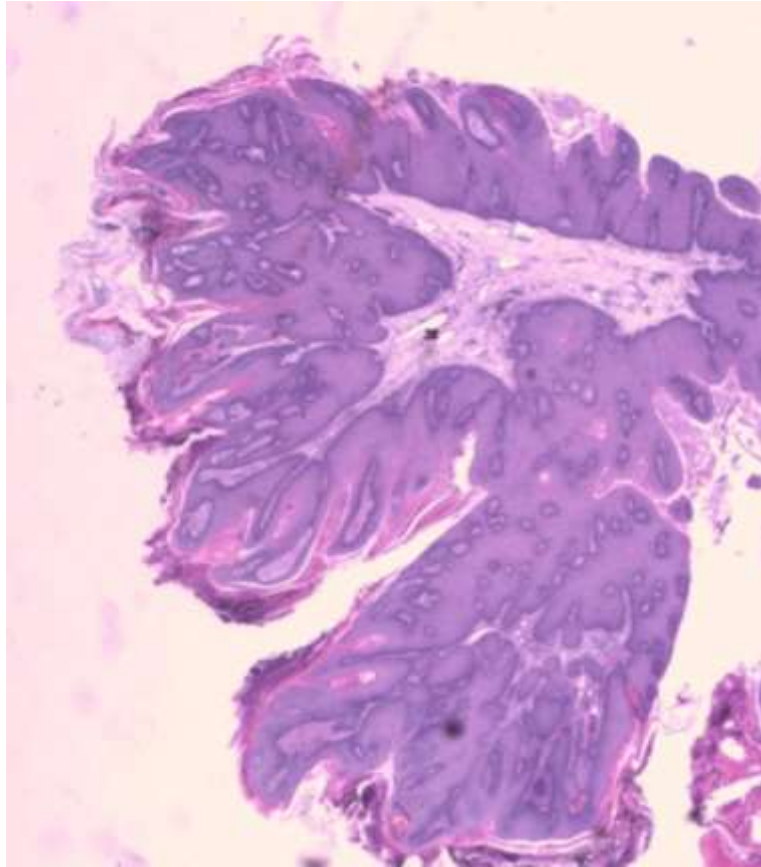


Figura 14. Imagen histológica de un papiloma escamoso (H-E, x40)



- Neoplasia escamosa de la superficie ocular (NESO): Espectro de lesiones que van desde la displasia leve al carcinoma escamoso. Se puede hablar de neoplasia intraepitelial conjuntival (CIN).

La incidencia aumenta con la exposición al sol, siendo máxima en regiones ecuatoriales.

La NESO se asocia a los factores de riesgo de exposición solar, sobre todo sexo masculino y edad. Sin embargo, cada vez se describe más la implicación de los virus oncogénicos del grupo del HPV, sobre todo los virus 16 y 18, y también del VIH. Estas lesiones virales son más frecuentes en mujeres, se asocian a una edad más temprana de aparición y tienden más a las recaídas [33].

Su aspecto clínico es variable (Figuras 15, 16 y 17) y es difícil distinguir el grado de displasia solo por la clínica, siendo necesario el estudio histológico (Figura 18).

Figuras 15-17. Neoplasia escamosa de la superficie ocular. Las imágenes 16 y 17 corresponden al mismo paciente (por cortesía del Dr. Díaz Valle, del servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid).

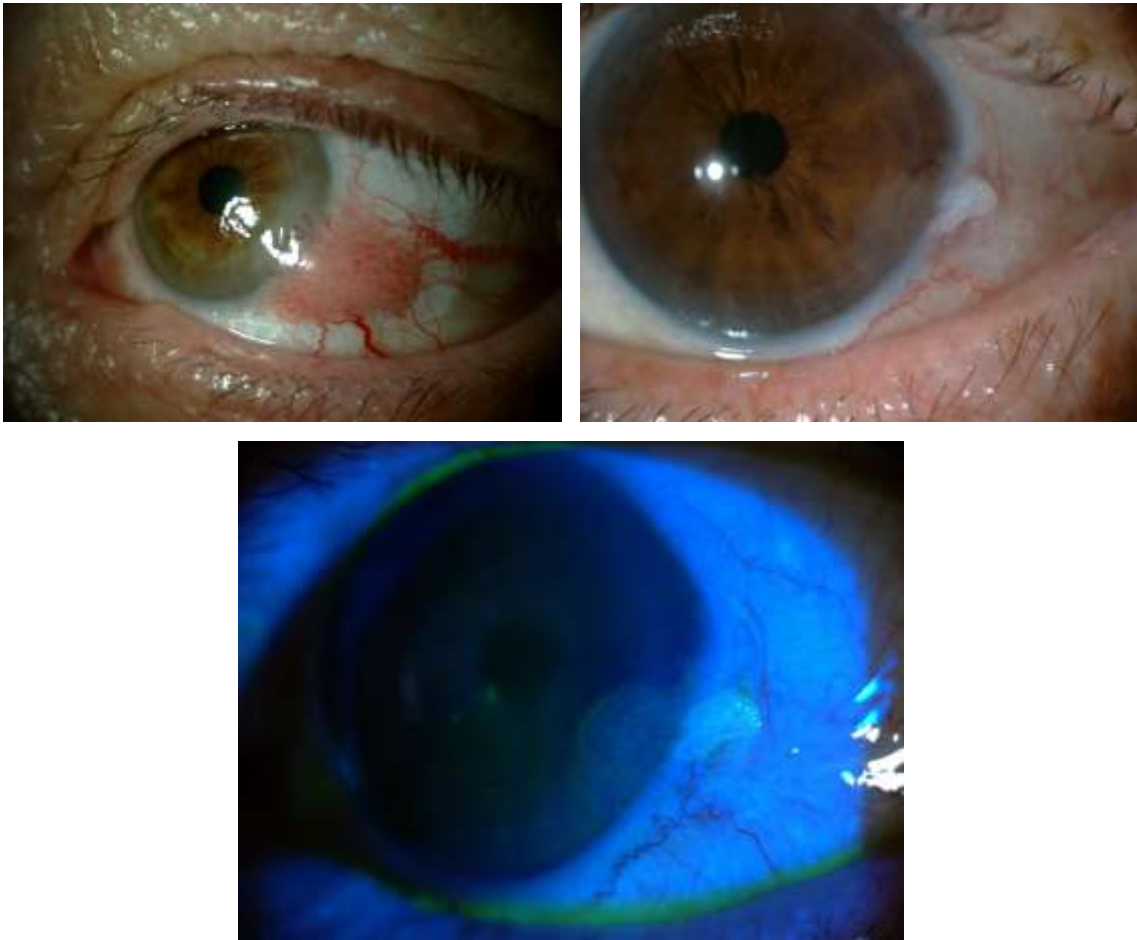


Figura 18. Imagen histológica de una CIN leve (H-E, x100).

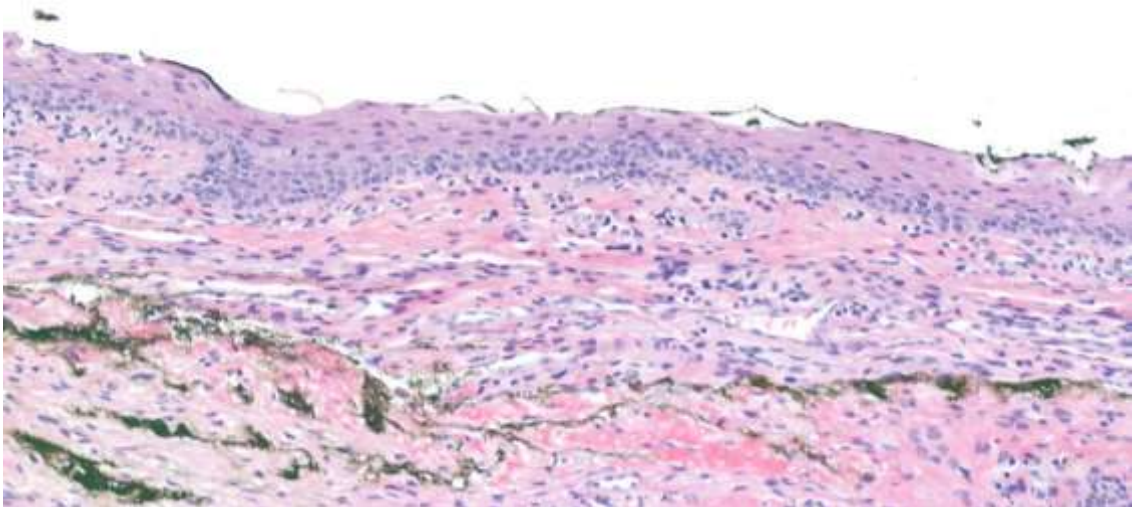


Figura 19. Imagen histológica de una CIN. A pequeño aumento se observa una zona de engrosamiento en comparación con el epitelio normal (H-E, x40)

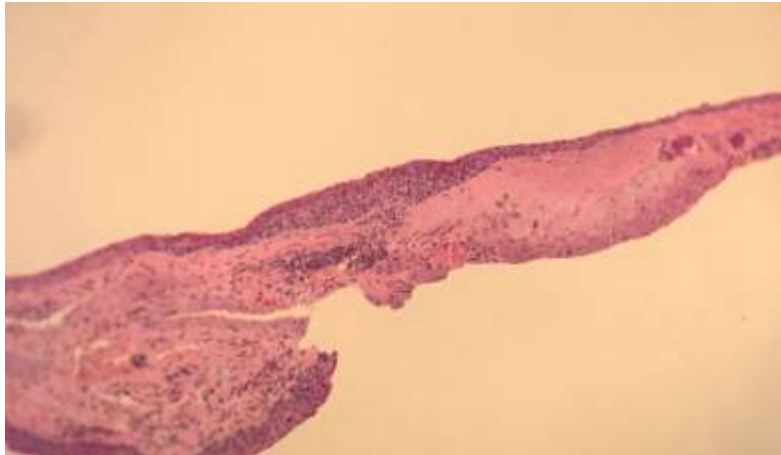
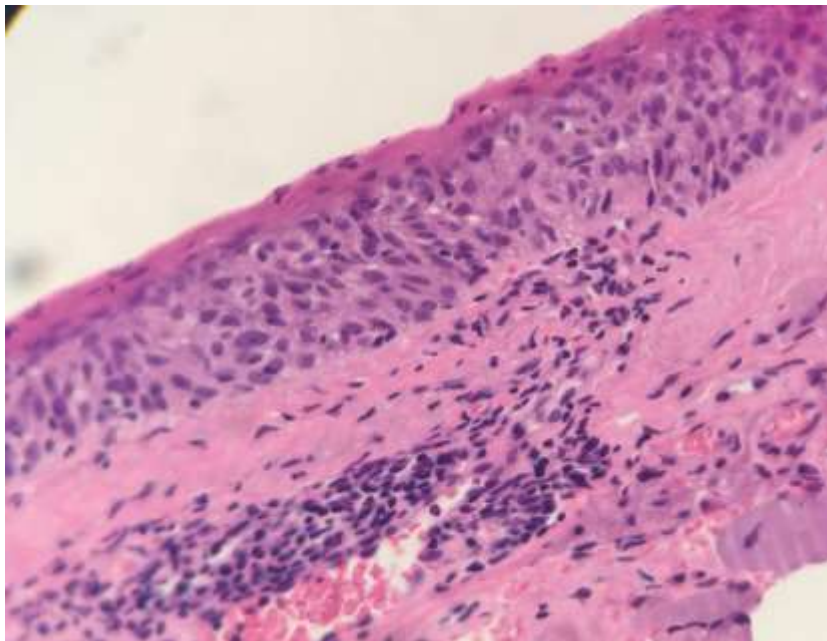


Figura 20. CIN moderada, imagen a mayor aumento de la Figura 19 (H-E, x100).



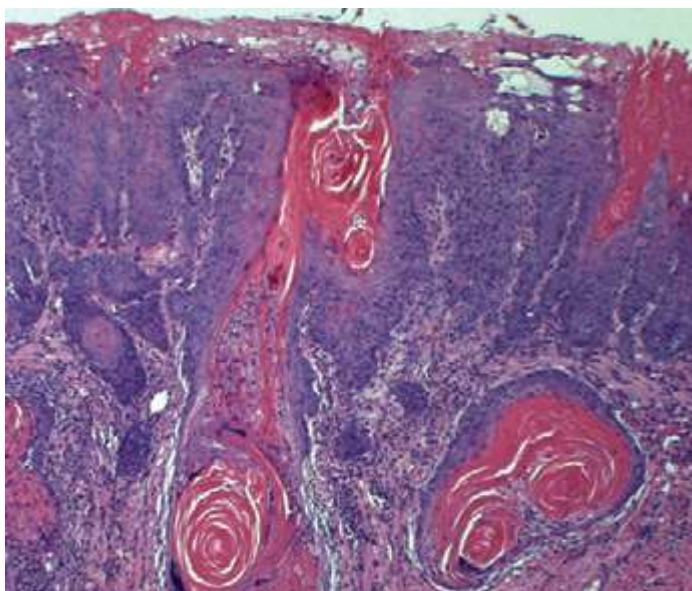
El estudio histológico muestra una transición abrupta entre el epitelio normal y la zona de atipia madurativa (CIN) (Figuras 19 y 20). El epitelio afectado está engrosado y muestra células atípicas, caracterizadas por núcleos grandes atípicos y escaso citoplasma. La clasificación de la displasia se realiza según la altura del epitelio afectada por la pérdida de la maduración, hasta alcanzar el espesor completo en el CIN III o displasia severa.

Aunque la mayor parte de las CIN no evolucionan a carcinoma infiltrante, es una lesión con tendencia a la recaída y de difícil manejo.

- Carcinoma escamoso: suele asentar en una zona de CIN previa, pero el carcinoma se caracteriza por infiltrar el estroma subyacente tras romper la membrana basal. Suelen ser lesiones bien diferenciadas (Figura 21) y se consideran de bajo potencial maligno, aunque hasta un 10 % pueden invadir las estructuras intraoculares o la órbita, incluso obligando a la exenteración [34].

Se describen casos infrecuentes de carcinoma sarcomatoide [35], que se pueden confundir con sarcomas o melanomas, pero expresan marcadores epiteliales (sobre todo p63); carcinomas mucoepidermoides, con presencia de mucina en las técnicas especiales [36]; y muy infrecuentes carcinomas basocelulares [37].

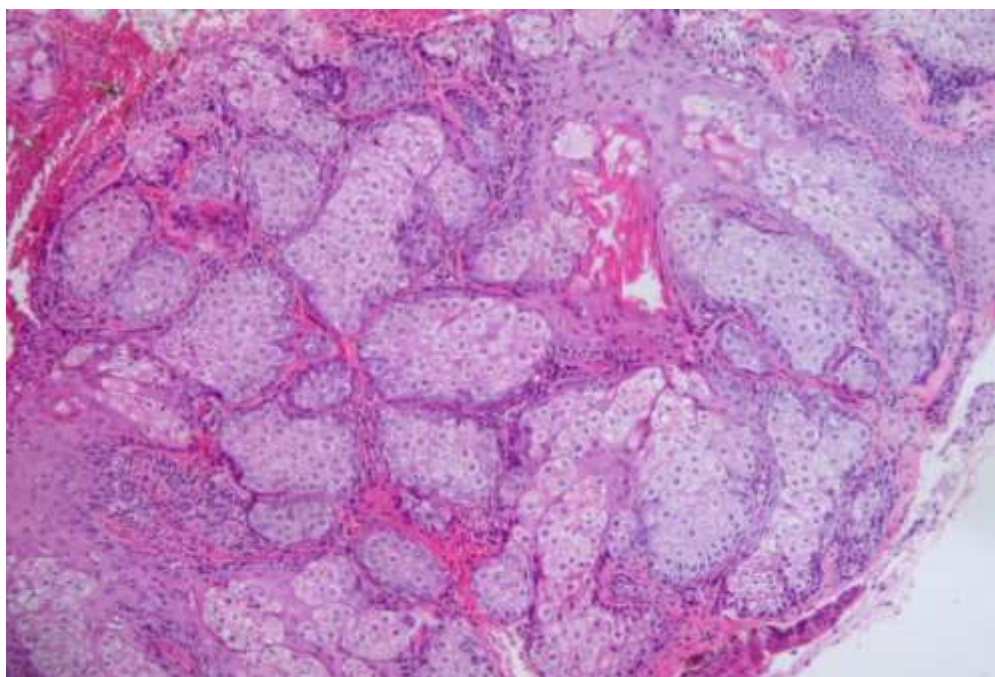
Figura 21. Imagen histológica de un carcinoma epidermoide bien diferenciado (H-E, x200).



Anexiales

- Sebáceas: la hiperplasia de glándulas sebáceas es un cuadro benigno que afecta a la carúncula de adultos de mediana edad o ancianos. Similar a la hiperplasia de glándulas sebáceas cutánea (Figura 22). Hay excepcionales casos de adenomas sebáceos en esta región [38].

Figura 22. Hiperplasia sebácea de la región de la carúncula (H-E, x40).



- Lesiones oncocíticas: afectan también con mayor frecuencia a la carúncula y suelen ser benignas [39].

Mesenquimales:

La conjuntiva puede ser origen de múltiples tipos de neoplasias fibrosas, histiocitarias, neurales y vasculares, aunque son raras.

El xantoganuloma juvenil puede afectar a la conjuntiva de forma aislada, aunque es muy poco frecuente [40]. El diagnóstico de estos procesos se realiza con los mismos criterios y técnicas IHQ que se emplean en cualquier otra localización anatómica.

Linfocitarias

La conjuntiva puede presentar numerosas lesiones linfocitarias, que van desde procesos reactivos/hiperplásicos a neoplasias malignas.

- Hiperplasia linfoide reactiva: pacientes mayores, suele cursar con una placa elevada asalmonada asintomática. Infiltrado polimorfo compuesto por linfocitos maduros mezclados con células plasmáticas y con formación de centros germinales [41].
- Linfoma de la zona marginal extraganglionar (MALT): es el tipo de linfoma más frecuente, que representa más del 75 % de los casos. Asociación a trastornos autoinmunes (síndrome de Sjögren) y mayor frecuencia en adultos de edad media-avanzada. Inmunofenotipo característico con células B, positivas para CD20 y negativas para CD10, CD23, CD5 y BCL6. Lesión de buen pronóstico. Existen casos menos frecuentes de afectación por linfomas de alto grado, en general en el contexto de afectación local más extensa (orbitaria) (Figuras 23 y 24) [42].

Figura 23. Linfoma de alto grado con afectación conjuntival (H-E, x200).

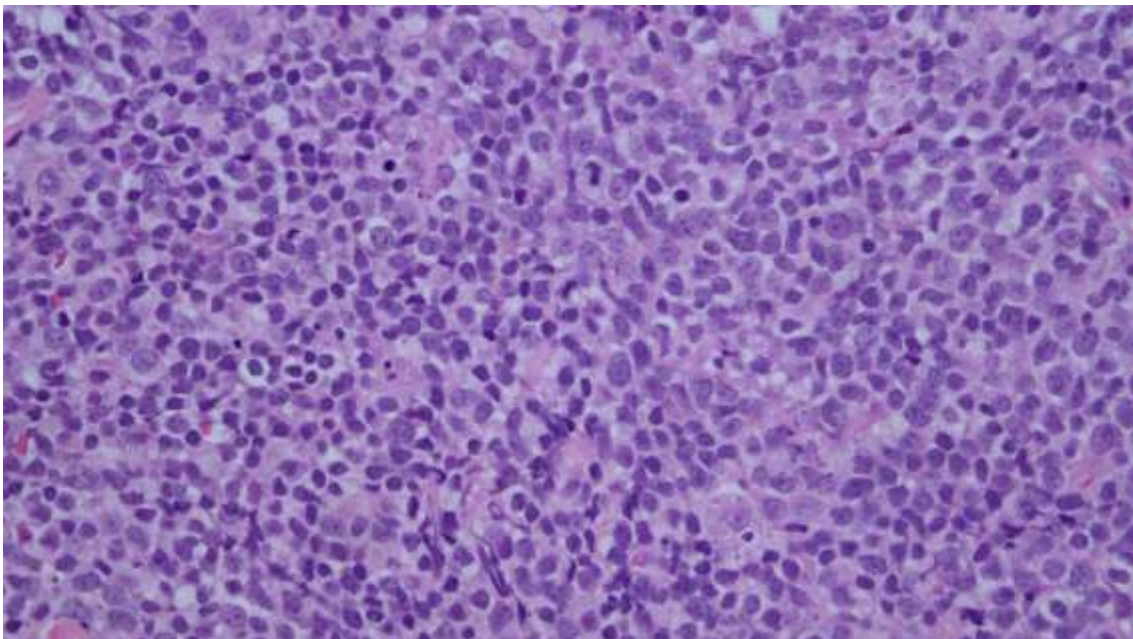
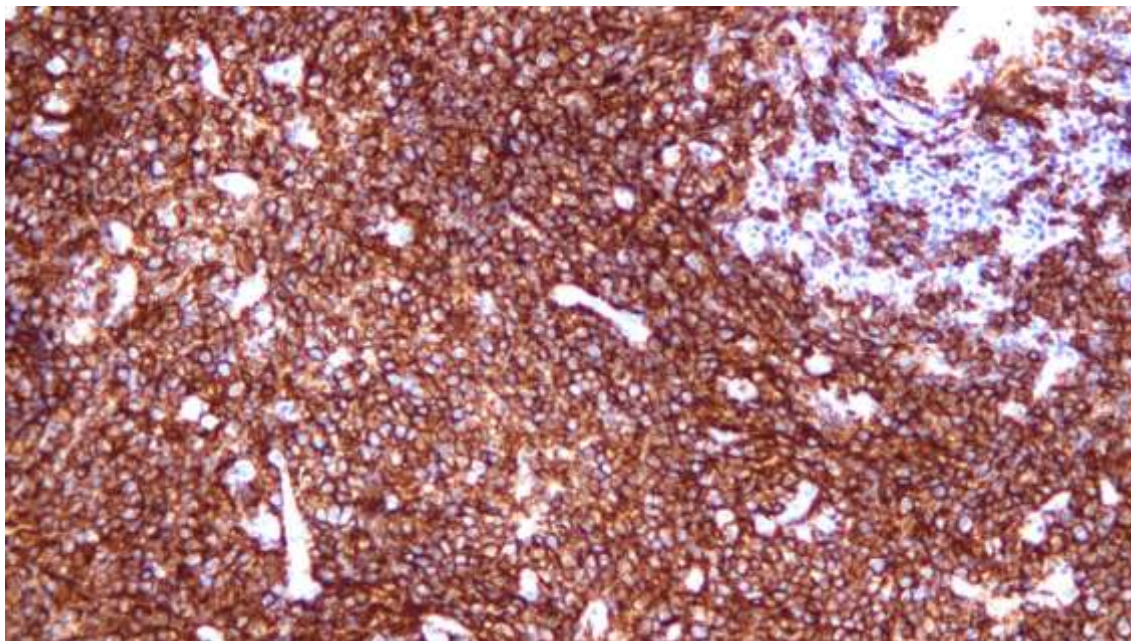


Figura 24. Tinción inmunohistoquímica para CD20, que confirma la naturaleza B de la lesión (tinción para CD20, x100).



Melánicas

Son el segundo tipo más frecuente de lesión conjuntival que se recibe en los servicios de Anatomía Patológica. Debido al pequeño tamaño y fragilidad de este tipo de biopsias, es recomendable que se remita extendida en papel secante fijado con unas gotas de formol y metida a su vez entre esponjillas; esto es crucial para su correcta orientación.

- Melanosis epiteliales benignas: Son un grupo de entidades clínicas frecuentes caracterizadas por una mayor producción de melanina sin proliferación de melanocitos conjuntivales. Suelen ser bilaterales y más frecuentes en personas con pigmentación oscura [43].
- Nevus conjuntival: es la lesión pigmentada más frecuente de la superficie ocular. Están compuestos por una proliferación de células névicas ubicadas en el epitelio conjuntival y en sus invaginaciones en la unión epitelial-subepitelial. Se presentan como tumoraciones bien delimitadas, de pigmentación variable que asientan principalmente en la conjuntiva bulbar yuxtalimbar (Figura 25). El diagnóstico es eminentemente clínico, sin embargo el cambio de color o tamaño a partir de la tercera década de la vida debe hacer pensar en transformación maligna y biopsiarse. Existen 3 tipos:
 - Nevus de unión: proliferación intraepitelial de melanocitos aislados, formando nidos o con patrón lentiginoso a lo largo de la unión, con la membrana basal intacta. No existe atipia nuclear y la actividad mitótica es baja [44].
 - Nevus compuesto: contienen células névicas tanto dentro del epitelio como en el estroma con maduración hacia las capas profundas. Son frecuentes los restos epiteliales sólidos y quísticos; los quistes están revestidos por epitelio conjuntival y células caliciformes (Figura 26). Pueden verse células multinucleadas y pleomorfismo, pero no implica malignidad. La actividad mitótica, si está presente, aparece en la capa superficial [45].
 - Nevus subepitelial: proliferación de melanocitos intraestromales dispuestos simétricamente, a menudo organizado en grandes nidos, generalmente con maduración

en profundidad. Se observan quistes y nidos sólidos de epitelio conjuntival en aproximadamente la mitad de estas lesiones. En comparación con los dos anteriores estos son más frecuentemente amelanóticos o mínimamente pigmentados. Los nevus conjuntivales expresan S-100, melan-A (más débilmente) y HMB-45 preferentemente en el componente de unión. El Ki-67 es bajo [46].

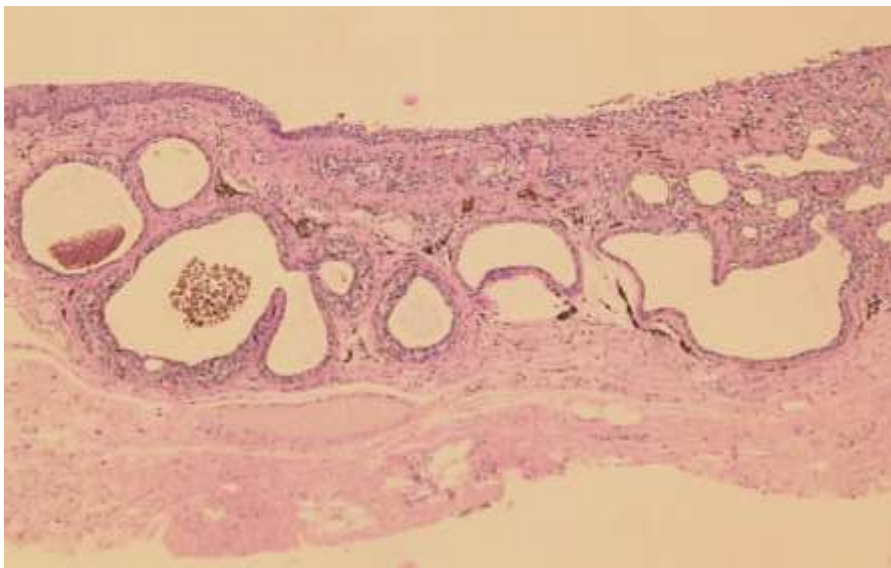
El diagnóstico diferencial de estas lesiones hay que hacerlo con la melanosis primaria adquirida (nevus de unión) y con el melanoma conjuntival y extensión extraocular de melanoma uveal (nevus compuestos y subepiteliales).

Histológicamente, las células de melanoma tienden a ser más grandes que las células de nevus; también muestran mayor atipia nuclear y actividad mitótica, y los restos epiteliales están ausentes o son raros. Inmunohistoquímicamente, el melanoma conjuntival expresa de manera difusa HMB45 y el índice de proliferación Ki-67 es medio-alto. Los nevus raramente se transforman en melanoma.

Figura 25. Aspecto clínico típico de nevus conjuntival.



Figura 26. Nevus compuesto en el que se aprecia buena delimitación y formación de quistes subepiteliales (H-E, x40).



- **Nevus conjuntival inflamatorio:** es un nevus compuesto que aparece en niños y adolescentes y muestra características inflamatorias. Son lesiones nodulares perilibares, bien delimitadas y frecuentemente amelanóticas (Figura 27). Histológicamente comparte características con el nevus compuesto pero con un componente inflamatorio linfocitario prominente que puede formar centros germinales bien definidos. Muestran un crecimiento desordenado aparente, como nidos de unión confluentes prominentes y falta de maduración (o incompleta) o la paradójica maduración inversa, en la que el tamaño nuclear y citoplasmático de las células del nevus es mayor en el componente subepitelial que en la región de unión. Esto puede conducir a un diagnóstico erróneo como una lesión melanocítica premaligna o maligna. El componente de unión a menudo se extiende horizontalmente más allá del componente subepitelial. Rara vez se observan figuras mitóticas y el índice de proliferación Ki-67 es bajo (Figura 28). Inmunohistoquímicamente es positivo para el antígeno HMB45 solo en la capa superficial. La inmunotinción para el antígeno leucocitario común, CD3 y CD20 revela una población mixta de linfocitos B y T .[47, 48].

Figura 27. Nevus conjuntival juvenil inflamado: se observa hiperemia, vascularización, engrosamiento y quistes.

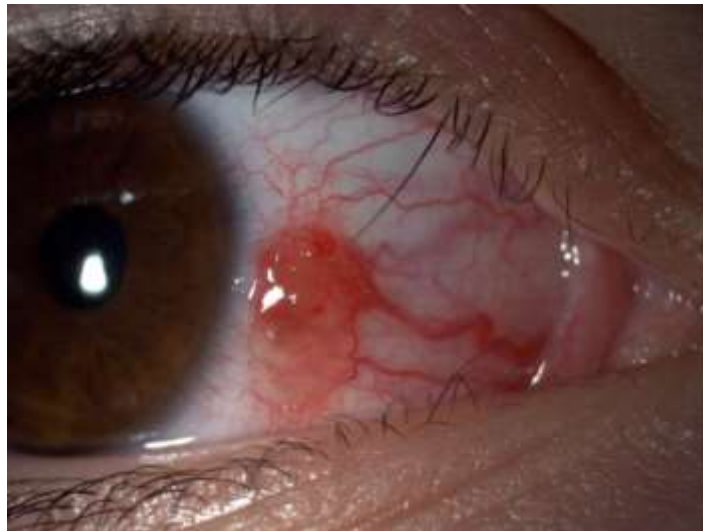
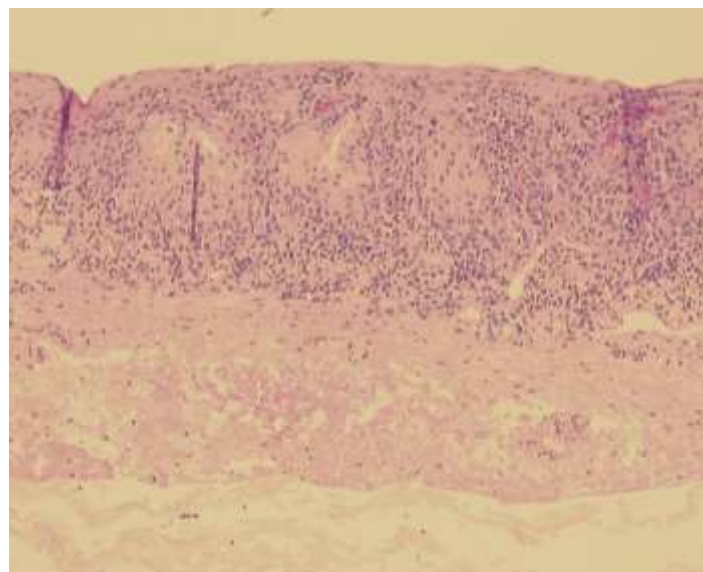
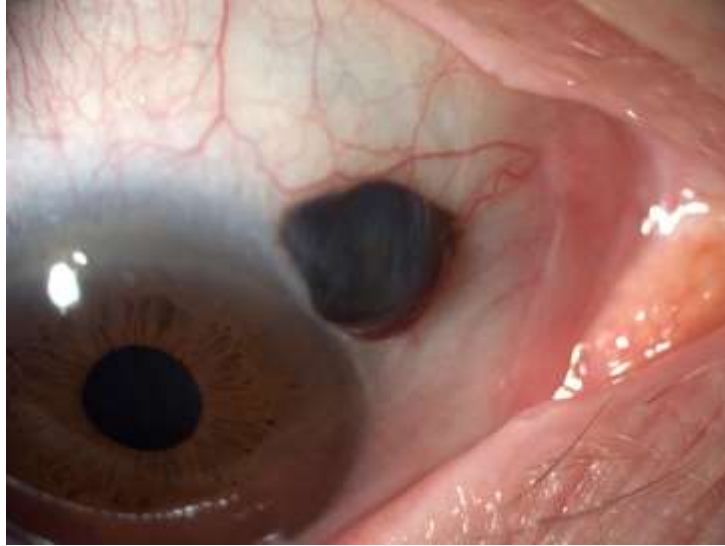


Figura 28. Nevus conjuntival inflamado en el que se aprecian nidos y quistes subepiteliales con componente inflamatorio asociado (H-E, x10).



- Nevus azul conjuntival: es una neoplasia melanocítica benigna compuesta por una proliferación de melanocitos dendríticos y/o fusiformes en el tejido subepitelial [40]. Son masas ligeramente elevadas, de color marrón oscuro (Figura 29).

Figura 29. Aspecto clínico típico del nevus azul conjuntival



- Nevus de Spitz conjuntival: es una neoplasia melanocítica benigna extremadamente rara que se asemeja a su variante dérmica [50].
- Melanosis primaria adquirida: abarca un conjunto de cambios neoplásicos que van desde la hiperplasia melanocítica hasta el melanoma «in situ» pasando por diferentes grados de atipia. Se han utilizado diversas terminologías para clasificar estas lesiones: «Melanosis adquirida primaria (PAM) con y sin atipia» y «Neoplasia melanocítica conjuntival intraepitelial (C-MIN)» [51]. Son lesiones pigmentadas y planas, generalmente unilaterales y multifocales que afectan más comúnmente a personas blancas de mediana edad y ancianas (Figura 30). Para el diagnóstico es fundamental la toma de fotografías para observar los cambios de forma, coloración o tamaño a lo largo del tiempo. El diagnóstico definitivo solo se obtiene con biopsia.
 - PAM sin atipia: Incremento moderado de los melanocitos intraepiteliales, sin atipias, que se localizan en la capa basal. Casi siempre se observa un aumento de melanina dentro del epitelio conjuntival, que generalmente involucra múltiples capas de queratinocitos. Estas características se corresponden con una puntuación de 1 en el sistema de puntuación C-MIN.
 - PAM con atipia: Proliferación melanocítica con varios grados de atipia citológica y patrones anormales de diseminación dentro del epitelio. La actividad mitótica, la formación de nidos, la diseminación pagetoide, el agrandamiento celular, la apariencia epitelioide, los núcleos hiper cromáticos y los nucléolos prominentes se asocian con aumento de la atipia (Figura 31). La atipia generalmente se clasifica como leve, moderada o grave. La proliferación melanocítica no limitada a la base epitelial se ha asociado con un mayor riesgo de melanoma. También se ha propuesto que la PAM con atipia se divida en grupos de bajo y alto riesgo [52].
 - Puntuación C-MIN: este sistema de puntuación sugerido utiliza una escala de 1 a 10 basada en la extensión de la afectación epitelial horizontal y vertical, así como el grado de atipia citológica melanocítica. Aunque este sistema de puntuación proporciona un enfoque cuantitativo potencialmente útil, su uso no es obligatorio para el diagnóstico. En las pautas de estadificación TNM actuales el melanoma in situ se define por >75 % del grosor epitelial conjuntival normal que se reemplaza por melanocitos atípicos. Las

lesiones melanocíticas atípicas de la conjuntiva son inmunorreactivas para la proteína S100, MITF, melan-A y SOX10. La tinción de HMB45 suele ser positiva y la proliferación se destaca mediante la tinción de Ki-67. La extensión de C-MIN/PAM o melanoma in situ a invaginaciones epiteliales conjuntivales en la lámina propia subyacente (pseudoglándulas de Henle) no debe diagnosticarse erróneamente como melanoma invasivo. Hasta el 70 % de los melanomas conjuntivales se originan sobre C-MIN/PAM con atipia. La PAM sin atipia no se ha asociado con un riesgo significativamente mayor de progresión a melanoma.

Características histológicas	Riesgo de transformación en melanoma
PAM sin atipia	0 %
PAM con atipia limitada a la basal	46 %
PAM con atipia con invasión del epitelio	90 %

Tomado de: Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. Indian J Ophthalmol. 2019 Dec;67(12):1930-1948.

El tratamiento de la PAM con atipia supone un reto tanto diagnóstico como terapéutico, en el que tanto el oftalmólogo como el patólogo han de trabajar de forma conjunta para evitar la transformación en melanoma, y para lo que es necesario tener al alcance todas las herramientas terapéuticas y diagnósticas necesarias. Esto hace conveniente que estos pacientes sean remitidos a unidades especializadas.

Figura 30. PAM sospechosa en la que se observa pigmentación multicéntrica que afecta a toda la conjuntiva bulbar, con zonas engrosadas en el limbo.

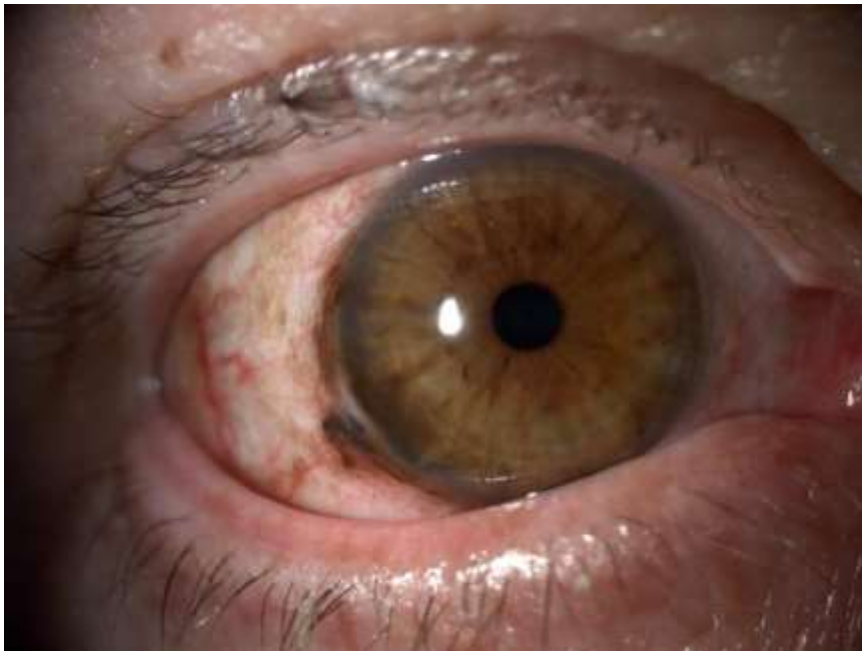
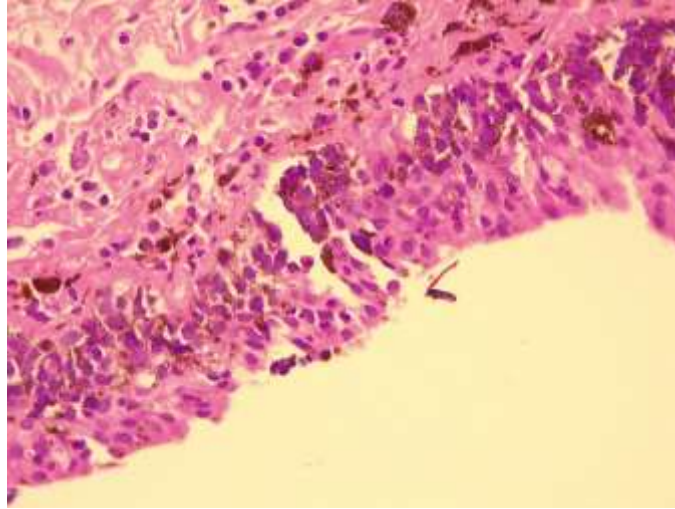


Figura 31. PAM con atipia en la que se observa una proliferación de melanocitos a lo largo del epitelio, con distintos grados de atipia (H-E, x200).



- Melanoma conjuntival: el melanoma conjuntival es un tumor invasivo poco frecuente que surge de los melanocitos conjuntivales. Su aspecto clínico es variable y la mayoría surgen en la conjuntiva bulbar dentro de la fisura interpalpebral, contiguos al limbo (Figura 32). Estos tumores son raros en niños [54]. Histológicamente consiste en una proliferación de células fusiformes, células poliédricas y células epitelioides atípicas (Figuras 33 y 34). Ocasionalmente se encuentran grupos de células con citoplasma claro o vacuolado. Las características distintivas útiles del melanoma para realizar el diagnóstico diferencial con otras lesiones melanocíticas incluyen la ausencia de maduración de arriba a abajo, fuerte tinción de HMB45 en la base un índice elevado de proliferación de Ki-67 (>5 %) y necrosis. Del 30 a 50 % de los melanomas conjuntivales tienen mutaciones BRAF y casi 20 % tienen mutaciones NRAS; estas proporciones son similares a las observadas en el melanoma cutáneo. La tasa de mortalidad relacionada con el melanoma a 10 años es del 25 al 30 % [55].

Figura 32. Melanoma conjuntival que se presenta como un nódulo elevado y pigmentado con vascularización prominente, en la zona del limbo.

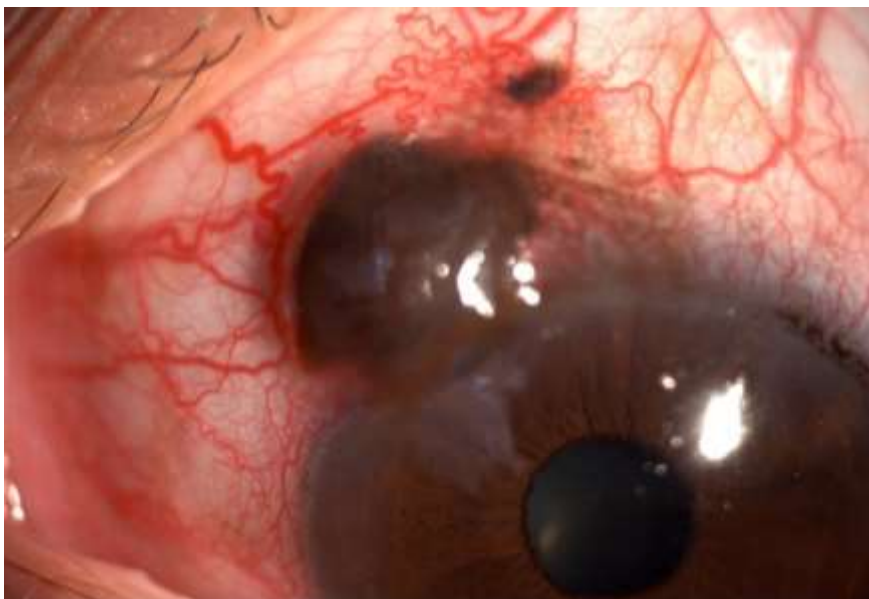


Figura 33. Melanoma conjuntival en el que se aprecia un crecimiento sólido e infiltrante, sin maduración en profundidad en el estroma subepitelial (H-E, x 40).

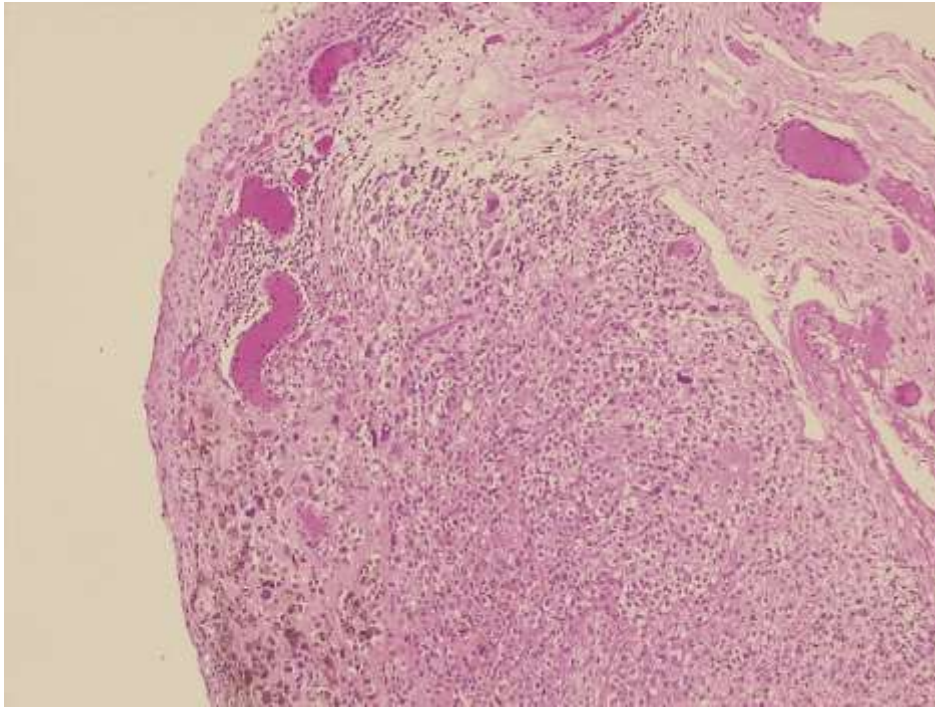
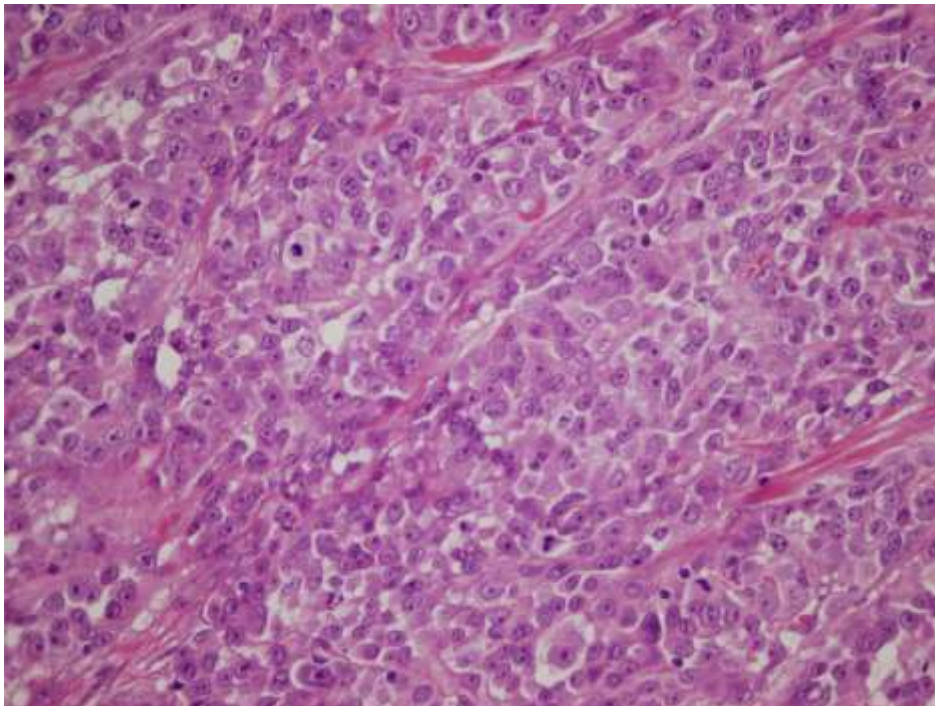


Figura 34. Melanoma conjuntival: detalle celular (H-E, x400).



Metástasis

Muy poco frecuentes. El origen más habitual es el carcinoma de mama y pulmón, seguido del melanoma. Suelen ser lesiones solitarias e indican enfermedad metastásica diseminada, con mal pronóstico. En raras ocasiones la metástasis conjuntival es la forma de debut de la enfermedad [56].

Bibliografía

1. Messmer EM, Mackert MJ, Zapp DM, Kampik A In vivo confocal microscopy of normal conjunctiva and conjunctivitis *Cornea* 2006 Aug;25(7):781-8.
2. Knopp N, Knopp E Conjunctiva-associated lymphoid tissue in the human eye *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 May;41(6):1270-9.
3. Nehls SM, Barney NL Conjunctival and corneal cultures, resections and biopsies. In *Corneal Surgery*, 4th Ed. 2009, 139-144.
4. Calonge M, Diebold Y, Sáez V, Enríquez de Salamanca A, García-Vázquez C, Corrales RM, et al. Impression cytology of the ocular surface: a review. *Exp Eye Res.* 2004;78(3):457-72.
5. Tseng SC. Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. *Ophthalmology.* 1985;92(6):728-33.
6. Nelson JD. Impression cytology. *Cornea.* 1988;7(1):71-81.
7. Barros J de N, Almeida SRA de, Lowen MS, Cunha MC da, Gomes JÁP. Impression cytology in the evaluation of ocular surface tumors: review article. *Arq Bras Oftalmol.* 2015;78(2):126-32.
8. Kobayashi TK, Tsubota K, Takamura E, Sawa M, Ohashi Y, Usui M. Effect of retinol palmitate as a treatment for dry eye: a cytological evaluation. *Ophthalmologica.* 1997;211(6):358-61.
9. Singh R, Joseph A, Umopathy T, Tint NL, Dua HS. Impression cytology of the ocular surface. *Br J Ophthalmol.* diciembre de 2005;89(12):1655-9.
10. Doughty MJ. Goblet cells of the normal human bulbar conjunctiva and their assessment by impression cytology sampling. *Ocul Surf.* julio de 2012;10(3):149-69.
11. McKelvie P. Ocular surface impression cytology. *Adv Anat Pathol.* noviembre de 2003;10(6):328-37.
12. Lopin E, Deveney T, Asbell PA. Impression cytology: recent advances and applications in dry eye disease. *Ocul Surf.* abril de 2009;7(2):93-110.
13. Hagan S. Biomarkers of ocular surface disease using impression cytology. *Biomark Med.* diciembre de 2017;11(12):1135-47.
14. Thia ZZ, Tong L. Update on the role of impression cytology in ocular surface disease. *Taiwan J Ophthalmol.* 2019;9(3):141-9.
15. Krenzer KL, Freddo TF. Cytokeratin expression in normal human bulbar conjunctiva obtained by impression cytology. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* enero de 1997;38(1):142-52.
16. Paridaens AD, McCartney AC, Curling OM, Lyons CJ, Hungerford JL. Impression cytology of conjunctival melanosis and melanoma. *Br J Ophthalmol.* abril de 1992;76(4):198-201.
17. Adams GG, Dilly PN, Kirkness CM. Monitoring ocular disease by impression cytology. *Eye (Lond).* 1988;2 (Pt 5):506-16.
18. Kobayashi TK, Ueda M, Nishino T, Ishida Y, Takamura E, Tsubota K. Cytologic evaluation of conjunctival epithelium using Cytobrush-S: value of slide preparation by ThinPrep technique. *Cytopathology.* diciembre de 1997;8(6):381-7.
19. Zhaochuan L, Binyu X, Yang L, Jingwen D, Dongmei L Reconstruction strategy in isolated complete Cryptophthalmos: a case series *BMC Ophthalmol.* 2019; 19: 165.
20. Luo Y, Ma R, Wang Y, He W Conjunctival choristoma with simultaneous eyelid coloboma: a case report *Asian J Surg* 2022; 45: 2042-43.

21. Ojha PR, Deshpande AH, Gargade CB, Nigam JS Epipalpebral conjunctival chondroid choristoma: interesting developmental anomaly presenting in an adult. *Indian J Ophthalmol* 2017; 65: 613-4.
22. Chung YM, Lin YC, Huang DF, Hwang DK, Ho DM Conjunctival biopsy in sarcoidosis. *J Chin Med Assoc* 2006; 69: 472-7.
23. Satpathy G, Behera HS, Ahmed NH Chlamydial eye infections: current perspectives. *Indian J Ophthalmol* 2017; 65: 97-102.
24. Cirne D, Mandara E, De Simone L, Pellegrini F, Cimino L Ophthalmic manifestations of cat-scratch disease *Annals Eye Science* 2021; 6 doi: 10.21037/aes-20-109.
25. Drew AF, Kaufman AH, Kombrinck KW, Danton MJS, Daugherty CC, Degen JL, Bugge TH Ligneous conjunctivitis in plasminogen-deficient mice *Blood* 1998; 91: 1616-24.
26. Kang Y, Li S, Liu C, Liu M, Shi S, Xu M, He J, Zhang T A rabbit model for assessing symblepharon after alkali burn of the superior conjunctival sac. *Sci Reports* 2019; 25 <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20160071>
27. Sherwin JC, Samarawickrama C Conjunctival xerosis caused by vitamin A deficiency. *Arch Dis Child* 2018; 103: 890. doi: 10.1136/archdischild-2017-313618
28. **André F, Böckle BC Sjögren's syndrome *J Dtsch Dermatol Ges* 2022; 20: 980-1002.**
29. Rohrbach JM The pinguecula a pre-ptygium *Ophthalmologe* 2021; 118: 1161-62.
30. Romero-Caballero MD, Pozo-Lorenzo FJ, Berrio-Campos R, Quilez-Franco P, Pastor-Quirante FA Primary conjunctival amyloidosis and allergic conjunctivitis *Arch Soc Esp Oftalmol (Eng Ed)* 2020; 95: 455-8.
31. Sjö NC, von Buchwald C, Cassonnet P, et al. Human papillomavirus in normal conjunctival tissue and in conjunctival papilloma: types and frequencies in a large series *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1014-5.
32. Ramberg I, Toft PB, Georgsen JB et al. Conjunctival intraepithelial neoplasia and carcinoma: distinct clinical and histological features in relation to human papilloma virus status. *Br J Ophthalmol* 2021; 105: 878-83.
33. García RLB, Jimenez J, Gubbay C, Castañeda JF, Granados Á Squamous cell carcinoma of the conjunctiva. Case report. *Int J Surg Case Rep* 2022; 91: 106785. doi: 10.1016/j.ijscr.2022.106785
34. Chen CY, Wang SW, Lai CH, Chuang HC, Lin YY, Wang JJ. The clinical presentation and treatment of an invasive conjunctival squamous spindle cell carcinoma Taiwan *J Ophthalmol* 2021; 12: 370-3.
35. Dutta B, Biswas N, Roy R, Deb AR Primary mucoepidermoid carcinoma of the bulbar conjunctiva *J Cancer Res Ther* 2019; 15: 712-4.
36. Aftab M, Percival SP Basal cell carcinoma of the conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 1973; 57: 836-7.
37. İlhan H, Turkoglu EB, Bilgin AB, Bassorgun I, Erkan Dogan M, Unal M A unique case of isolated sebaceous adenoma of the bulbar conjunctiva *Arq Bas Oftalmol* 2016; 79 <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20160071>
38. Heathcote JG, Archibald CW, Valenzuela AA Oncocytic lesions of the ocular adnexa: A review of the histopathology with a brief discussion of the pathogenesis *Saudi J Ophthalmol* 2021; 35: 179-85.

39. Shields CL, Shields JA Tumors of the conjunctiva and cornea *Indian J Ophthalmology* 2019; 67: 1930
40. Klavdianou O, Kondylis G, Georgopoulos V, Palioura S. Bilateral benign reactive lymphoid hyperplasia of the conjunctiva: a case treated with oral doxycycline and review of the literature *Eye and Vision* 2019; 6: 26
41. Tanenbaum RE, Galor A, Dubovy SR, Karp CL Classification, diagnosis and management of conjunctival lymphoma *Eye and Vision* 2019; 6: 22.
42. Damato B, Coupland S Conjunctival melanoma and melanosis: a reappraisal of terminology, classification and staging 2008; 36: 786-95
43. Folberg R, Jakobiec FA, Bernardino VB, Iwamoto T Benign conjunctival melanocytic lesions. Clinicopathologic features *Ophthalmology* 1989; 96: 436-61
44. Zembowicz A, Mandal R, Choopang P Melanocytic lesions of the conjunctiva *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 1785-92
45. Jakobiec FA, Bhat P, Colby KA *Arch Ophthalmol* Immunohistochemical studies of conjunctival nevi and melanomas 2010; 128:174-83
46. Thiagalingam S, Johnson M, Colby KA, Zembowicz A Juvenile conjunctival nevus: clinicopathologic analysis of 33 cases *Am J Surg Pathol* 2008 32: 399-406
47. Choi E, Chévez-Barrios P Inflamed conjunctival nevi: histopathological criteria *Arch Pathol Lab Med* 2014 138: 1242-6
48. Berman E, Shields C, Sagos M, Eagle RC, Shields JA Multifocal blue nevus of the conjunctiva. *Surv Ophthalmol.* 2008; 53: 41-9
49. Kantelip B, Boccard R, Nores JM, Bacin F A case of conjunctival Spitz nevus. Review of literature and comparasion with cutaneous locations *Am Ophthalmol.* 1989; 21: 176-9
50. Jakobiec FA. Conjunctival Primary Acquired Melanosis: is it the time for a new terminology? *Am J Ophthalmol.* 2016; 162:3-19
51. Sugiura M, Colby KA, Mihim M, Zembowicz A Low-risk and high-risk histologic features in conjunctival primary acquired melanosis with atypia: clinicopathologic analysis of 29 cases *Am Surg Pathol.* 2007 31: 185-92
52. Kenawy N, Lake SL, Coupland SE, Damato BE Conjunctival melanoma and melanocytic intraepithelial neoplasia *Eye* 2013; 27: 142-52
53. Larsen A Conjunctival malignant melanoma in Denmark: epidemiology, treatment and prognosis with special emphasis on tumorigenesis and genetic profile *Acta Ophthalmol* 2016 94 Thesis 1: 1-27
54. Shields C, Markowitz JS, Belinsky I et al. Conjunctival melanoma: outcomes based on tumor origin in 382 consecutive cases *Ophthalmology* 2011; 118(2): 389-95
55. Kiratli H, Shields CL, Shields JA, DePotter P Metastatic tumours to the conjunctiva: report of 10 cases. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 5-8.

Patología de los anejos oculares: El párpado

Carme Dinarès i Fernández¹, Francesc Tresserra Casas², Isabel Casado Fariñas³, Elena García Lagarto⁴, María Jesús Fernández-Aceñero³

5. *Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.*

6. *Hospital Universitario Dexeus. Barcelona.*

7. *Hospital Clínico San Carlos. Madrid.*

8. *Hospital Clínico Universitario de Valladolid.*

ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA

Los párpados son pliegues de piel móviles a modo de «persianas» que tienen la función de proteger el globo ocular de agresiones externas, así como contribuir en la formación y distribución de la película lagrimal en cada parpadeo.

En ellos, mediante un corte transversal, se distinguen seis capas que de externa a interna son: la epidermis, la dermis, el tejido laxo subcutáneo, el músculo orbicular, el tarso y la conjuntiva tarsal [1, 2]. (Figura 1).

- La piel: es la más fina y delicada del organismo. Tiene gran elasticidad que le permite la colección de edema y exudado inflamatorio. En ella se distinguen de externo a interno la epidermis, la dermis y el tejido subcutáneo que contiene tejido adiposo. Contiene los anejos epidérmicos que son: las glándulas de Zeis, las de Moll y los folículos pilosos de las pestañas.
- Músculo orbicular: es el músculo estriado situado más cercano a la piel de todo el organismo, sus fibras se disponen a lo largo de todo el párpado hasta el borde libre palpebral en dónde recibe el nombre de músculo de Riolan.
- El tarso: contribuye a dar cuerpo y rigidez a los párpados. Está formada por una placa de fibras elásticas y tejido colágeno. Contiene las glándulas de Meibomio.
- Conjuntiva: recubre la parte más interna del párpado que contacta con el globo ocular. Recibe el nombre de conjuntiva tarsal o palpebral en esta localización.

La unión mucocutánea del párpado es el punto en el que la piel y la conjuntiva se unen, se encuentra en el borde libre palpebral en donde se sitúan las pestañas y las glándulas de Zeis, las de Moll, justo posteriormente a la desembocadura de las de Meibomio. Este punto de unión permite dividir el párpado en 2 capas [1] (Figura 2):

- Anterior: compuesta de piel y músculo orbicular.
- Posterior: compuesta por tarso y conjuntiva palpebral.

Figura 1. Esquema de la anatomía del párpado.
Fuente: <http://oftalmologia-etxeandia.com/problemas-y-patologias-habituales-en-los-parpados/>

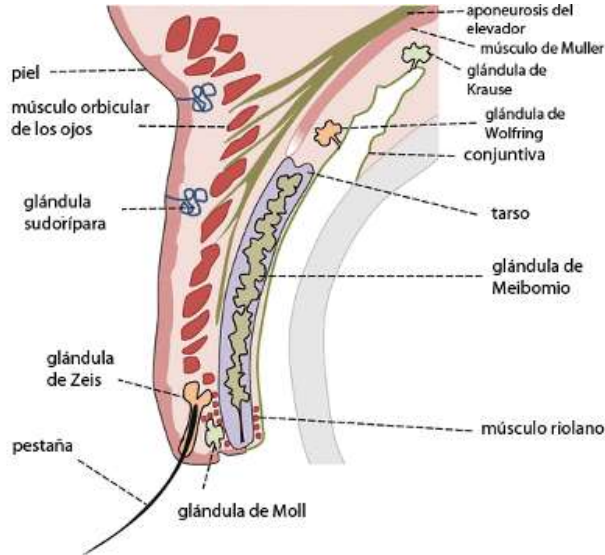
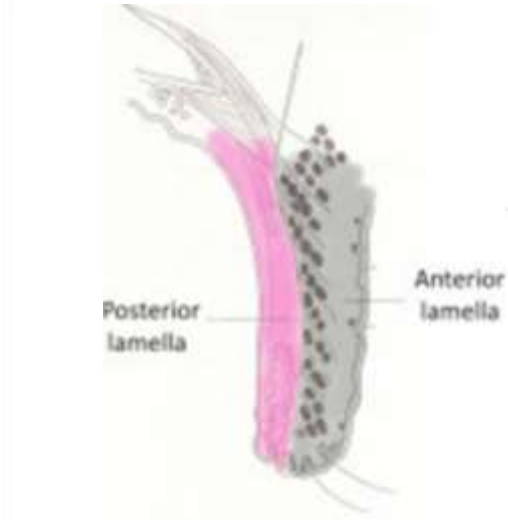


Figura 2. Plano de división del párpado en dos capas.
Fuente: https://www.researchgate.net/figure/Cross-section-of-the-upper-eyelid_fig2_221785419



Los componentes epiteliales y subepiteliales de los párpados, así como la córnea y la conjuntiva se desarrollan embriológicamente a partir de la membrana ectodérmica y su ectodérmica (mesodermo paraxial y visceral) que recubren la vesícula óptica. A las seis semanas de desarrollo embrionario, la capa del ectodermo adyacente al lugar en donde se localizará la córnea empieza a abultarse hacia afuera formando dos brotes que posteriormente se convertirán en los pliegues del párpado [1]. Con una diferenciación progresiva la membrana ectodérmica desarrolla la epidermis y en dichos pliegues, las células basales del ectodermo embrionario proliferan para formar yemas que excavan en el mesénquima subyacente; estos gérmenes epiteliales se denominan germen piloso primario que da lugar a los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y las glándulas apocrinas y germen epitelial superficial del que derivan las glándulas sebáceas de Meibomio del tarso. El epitelio conjuntival también es de origen ectodérmico, pero su diferenciación definitiva conduce a un epitelio distinto al de la piel. Los pliegues del párpado en desarrollo se encuentran y se tocan durante la octava semana y permanecen fusionados hasta el final del quinto mes de gestación, cuando ocurre su separación. Su fusión epitelial sirve como origen de los conductos de los futuros cilios y estructuras glandulares del margen palpebral [1].

Parece que las crestas neurales contribuyen con la mayor parte del tejido conectivo en la cabeza y el cuello debido a la ausencia de somitas mesodérmicos en la región cefálica. Este mesénquima derivado de la cresta neural se denomina mesectodermo o ectomesénquima y es el origen de los tejidos conectivos de la cara, los párpados, la conjuntiva, la órbita y los huesos orbitarios. Se cree que las células del músculo estriado son de origen mesodérmico y se originan a partir de los somitas preóticos, así como del mesodermo paraxial que crece en la región de la cabeza y el cuello [3].

HISTOLOGÍA NORMAL

Siguiendo la distribución en capas explicada en el apartado previo, a nivel histológico podemos observar los distintos tejidos (Figura 3). La capa más externa (epidermis) es un epitelio escamoso estratificado queratinizante compuesto por dos tipos celulares: los queratinocitos y los dendrocitos. Los

queratinocitos se disponen en cuatro capas: la capa basal está formada por una monocapa de células columnares que descansan sobre la membrana basal, en ella también se encuentran melanocitos dendríticos pigmentados; el estrato espinoso está formado por varias capas de queratinocitos poligonales con tendencia a aplanarse a medida que alcanzan las capas más superficiales; la capa granular está formada por una capa de queratinocitos elongados que contienen gránulos de queratohialina intracitoplasmáticos y la capa cornea, que es la más superficial, está compuesta por escamas corneas anucleadas [2]. Por debajo de la membrana basal se encuentra la dermis. Esta es una capa fina y laxa que al igual que en el resto de la piel en su porción más superficial se distingue la dermis papilar, en donde se encuentran las papilas dérmicas y en la parte más profunda la dermis reticular compuesta de haces de colágenos más gruesos, fibras elásticas y de reticulina, así como material amorfo de mucopolisacáridos además de la presencia de vasos sanguíneos, linfáticos y pequeñas fibras nerviosas (Figura 4).

Figura 3. Macrofotografía de la histología del párpado. Sección sagital.

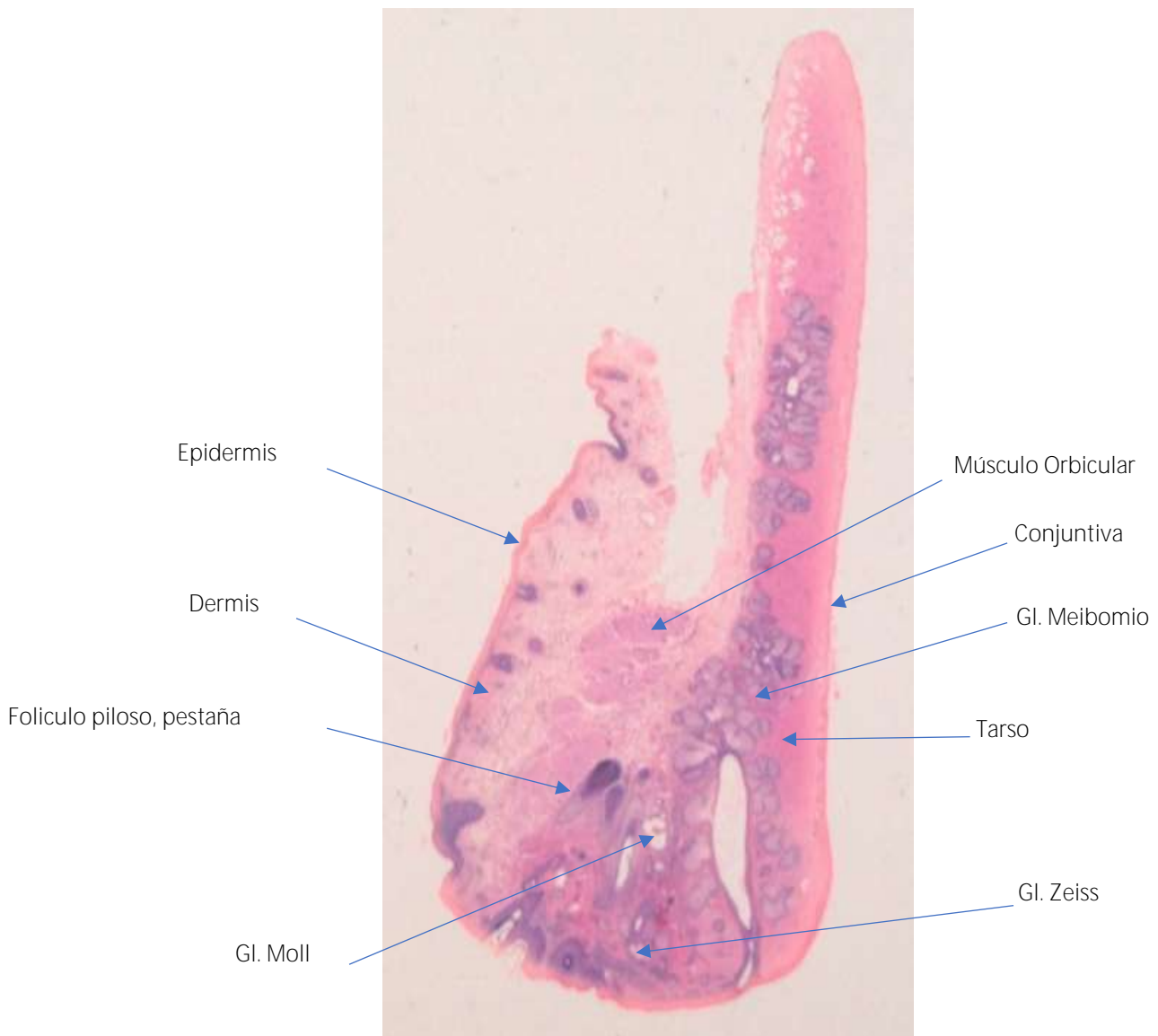
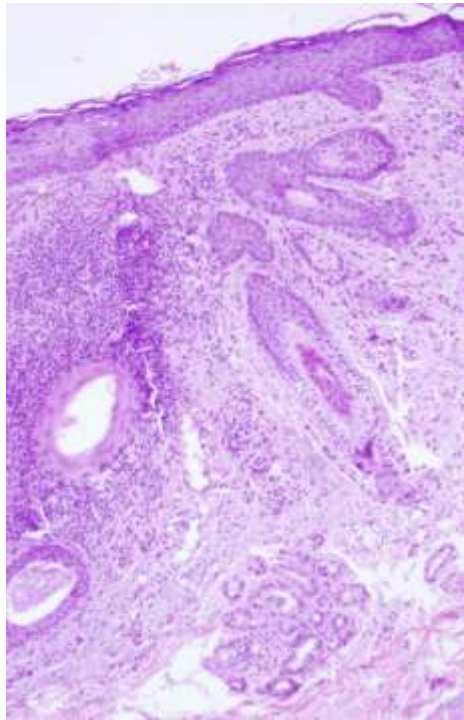


Figura 4. Histología normal de la capa cutánea del párpado.



En el párpado hay una gran variedad de anejos cutáneos:

- Glándulas sebáceas: son holocrinas. Sus acinos no poseen lúmenes y expulsan sus productos secretores por descomposición de sus células. Están compuestas por varios lóbulos formados por células de citoplasma espumoso que desembocan en un conducto excretor común que está revestido por epitelio escamoso estratificado y desemboca en el folículo pilosebáceo (Figura 4) [1]. Hay dos tipos de glándulas sebáceas en el párpado:
 - Glándulas de Zeis: se encuentran alrededor de las pestañas.
 - Glándulas de Meibomio: están situadas dentro de la placa tarsal.
- Glándulas ecrinas: se componen de tres segmentos: una porción secretora, un conducto intradérmico y un conducto intraepidérmico. La porción secretora está compuesta por tres tipos de células: células claras que secretan glucógeno; células oscuras que contienen mucopolisacáridos y células mioepiteliales. El conducto intradérmico se encuentra revestido por dos capas de células epiteliales basófilas cuboidales, la que está revestida por una cutícula eosinofílica PAS positiva, visible al microscopio óptico. El conducto ecrino intraepidérmico conocido como acrosiringium está revestido por una sola capa de células que presentan una cutícula eosinofílica [2].
- Glándulas apocrinas de Moll: se sitúan cerca del borde libre palpebral y secretan sus secreciones en los folículos de las pestañas. Estas glándulas se encuentran revestidas por una capa de células cuboidales con citoplasma acidófilo que presentan gránulos secretorios apicales (secreción por decapitación).
- Glándulas lacrimales accesorias de Krause y Wolfring: comparten las mismas características histológicas de la glándula lacrimal y se localizan en la sustancia propia de la conjuntiva. Las de Krause se localizan a nivel del fórnix conjuntival (punto de unión entre la conjuntiva palpebral y bulbar). Las de Wolfring se localizan en el párpado superior a nivel del margen superior y del inferior del tarso.
- Folículos pilosos (pestañas y vello cutáneo): en el margen libre palpebral se identifican dos o tres hileras de folículos pilosos que dan lugar a pelos que son inusualmente largos y fuertes y carecen de músculo erector del pelo.

El músculo orbicular presenta la forma de una placa elíptica compuesta de nidos de fibras estriadas dispuestas en un patrón concéntrico. El Tarso está compuesto por fibras de colágeno y fibras elásticas y se encuentra en contacto con un tejido conectivo delgado y laxo al que se le une la capa más interna, la conjuntiva tarsal o palpebral, que es un revestimiento epitelial estratificado columnar que contiene células mucosecretoras (goblet cells) el cual adquiere una diferenciación escamosa estratificada con células mucosecretoras a nivel de la unión mucocutánea (borde libre palpebral).

TIPOS DE BIOPSIAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LESIONES DEL PÁRPADO.

Las lesiones palpebrales a menudo son diagnosticadas por el mismo oftalmólogo, sin embargo, ante una lesión inflamatoria de presentación atípica o ante una lesión tumoral lo recomendable es hacer una biopsia.

Sabiendo que existen dos tipos de biopsias, las *incisionales* que se realizan con fines diagnósticos y las *excisionales* que lo que pretenden es conseguir la curación de la afección, ¿ante una lesión palpebral, cual deberíamos escoger? ...Las biopsias incisionales se realizan en una minoría de casos puesto que requieren que la biopsia sea representativa de la lesión, se indica cuando la lesión tiene una presentación atípica, es de gran tamaño y de márgenes mal delimitados. Contrariamente las biopsias excisionales son las más utilizadas en esta zona, se realizan en toda lesión resecable y que permita la posterior reconstrucción del párpado, la exéresis debe incluir toda la lesión y un margen de tejido sano circundante (4).

Hay dos tipos de biopsias excisionales que se eligen en función de la localización y extensión de la lesión:

- Espesor parcial: de elección si la lesión no está adherida al tarso y se encuentra a > 4 mm del margen palpebral (Figura 5).
- Espesor total: de elección si la lesión se encuentra fijada al tarso y a < 4mm del margen palpebral. Incluyen cubierta cutánea, cubierta conjuntival y borde libre palpebral (Figura 6).

Figura 5. Biopsia excisional de espesor parcial [4] Figura 6. Biopsia excisional de espesor total [4].



La evaluación de los márgenes se puede hacer de dos maneras:

- Biopsia intraoperatoria: se elige si la lesión se localiza en el canto medial, es recurrente, tiene márgenes mal delimitados o de histología poco favorable. Permite realizar unos márgenes más ajustados (2-3 mm) puesto que hay control en el momento de la cirugía sobre si son libres o no. Requiere mayor tiempo quirúrgico. Se puede hacer mediante dos tipos de estudio:
 - Por congelación
 - Por cirugía de Mohs: es una técnica quirúrgica que permite la extirpación en capas de tumores cutáneos seleccionados con los más elevados porcentajes de curación. Al mismo tiempo permite el máximo ahorro de tejido sano. Todo ello es posible gracias a la supervisión microscópica por un patólogo, que posibilita analizar el 100 % de los bordes tumorales de cada una de las capas y así poder guiar al cirujano en las sucesivas persistencias tumorales hasta la completa extirpación del tumor [5]. Esta técnica se debería reservar para la exéresis de tumores primarios del párpado con elevado riesgo de recurrencia [2].
- Biopsia diferida al estudio del bloque de parafina tras la cirugía: se elige cuando la lesión es pequeña, bien delimitada, la histología es favorable o no hay patólogo disponible para el

corte en congelación. Requiere de márgenes de resección más amplios (3-5 mm) puesto que se puede asegurar su afectación en el momento de la cirugía.

ESTUDIO MACROSCÓPICO Y TALLADO DE LAS BIOPSIAS PALPEBRALES

En general son biopsias pequeñas. Para su orientación nos fijaremos en la disposición de las pestañas y seguiremos las indicaciones de los puntos de sutura que los cirujanos deben incluir en la pieza de resección. La descripción macroscópica debe incluir el tamaño de la pieza, el color y la consistencia además de la descripción, si cabe, de la presencia de lesiones si macroscópicamente son apreciables.

Se realizará inclusión total de la pieza requiriendo orientación en los bloques de parafina para identificar los márgenes quirúrgicos de resección. Se debe tener en cuenta que el borde libre palpebral no es margen de resección.

En caso de que sea una biopsia grande, se describen de la misma manera como se hace en la piel o en otras mucosas y se tallan manteniendo su orientación en los bloques de parafina.

Ante la sospecha diagnóstica de carcinoma sebáceo en cualquier muestra, es aconsejable reservar tejido representativo de la lesión para estudio en congelación con el fin de realizar una tinción de «oil-red» posteriormente.

La disección de ganglios linfáticos no se utiliza de rutina para el manejo inicial de las neoplasias malignas del párpado [2].

PATOLOGÍA DEL PÁRPADO

La presencia de varios apéndices cutáneos en los párpados da lugar a un amplio espectro de lesiones. La prevalencia y el tipo de lesión varían con la ubicación geográfica, raza, edad, género, genética y tipo de piel. El diagnóstico clínico se basa en la historia y la apariencia, sin embargo, el diagnóstico final que se establece en la histopatología puede diferir del provisional en casos con presentaciones raras y atípicas.

En el estudio retrospectivo de Prabrisha Banerjee y col [6] analizaron 994 muestras de lesiones palpebrales durante un período de dos décadas con el fin de analizar el patrón epidemiológico y la precisión diagnóstica de las lesiones palpebrales confirmadas histológicamente. Concluyeron que las lesiones benignas de los párpados son mucho más comunes que las malignas y que las presentaciones atípicas y raras pueden conducir a un diagnóstico erróneo por lo tanto creen que tener conocimientos epidemiológicos de los patrones y las características clínicas pueden ayudar a lograr una mayor precisión diagnóstica [6]. En la Tabla 1 se muestran las lesiones encontradas en este estudio y su frecuencia de presentación.

En este capítulo se van a obviar las anomalías del desarrollo que aunque son importantes son infrecuentes y no representan una petición frecuente de estudio histopatológico.

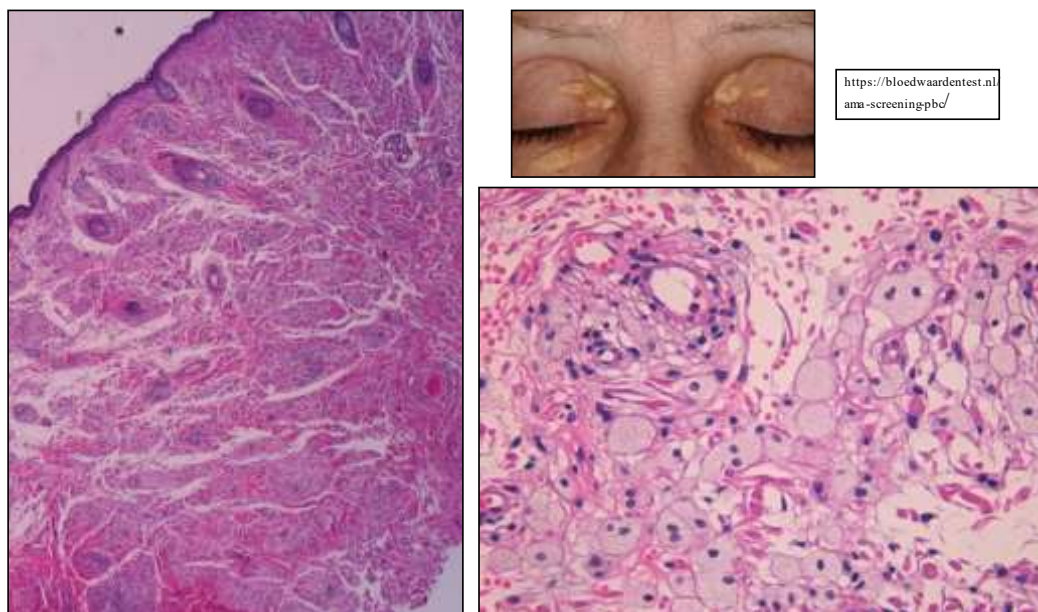
Tabla 1. Tipo de lesiones palpebrales y frecuencia de presentación en la serie de casos de Prabrisha Banerjee y col. [6]

Category		Lesions in our Study (n, %)
Epidermal tumors	Benign	Nevus (94, 9.5%) Papilloma (85, 8.6%) Cutaneous horn (2, 0.2%)
	Premalignant	None
	Malignant	Basal cell carcinoma (39, 3.9%) Squamous cell carcinoma (20, 2%) Melanoma (8, 0.8%)
Adnexal tumors	Benign	Sebaceous cyst/Epidermoid cyst (44, 4.4%) Benign adnexal tumor (3, 0.3%) Eccrine hydrocystoma (3, 0.3%) Pilomatrixoma (2, 0.2%) Inclusion cyst (2, 0.2%)
	Premalignant	None
	Malignant	Sebaceous gland carcinoma (103, 10.4%) Malignant adnexal tumor (3, 0.3%) Adenocarcinoma (1, 0.1%)
Stromal tumors	Benign	Neurofibroma (24, 2.4%) Xanthogranuloma (10, 1%) Xanthelasma (9, 0.9%) Capillary hemangioma (5, 0.5%) Lymphangioma (3, 0.3%) Cavernous hemangioma (2, 0.2%) Dermoid cyst (1, 0.1%)
	Premalignant	None
	Malignant	Lymphoma (9, 0.9%) Round cell tumor (2, 0.2%)
Inflammatory and infectious lesions that simulate neoplasms		Chalazion (484, 48.7%) Molluscum contagiosum (25, 2.5%) Wart (4, 0.4%) Rhinosporidiosis (3, 0.3%) Tuberculosis (1, 0.1%) Pyogenic granuloma (1, 0.1%)
Others		Amyloidosis (2, 0.2%)

Lesiones de depósito

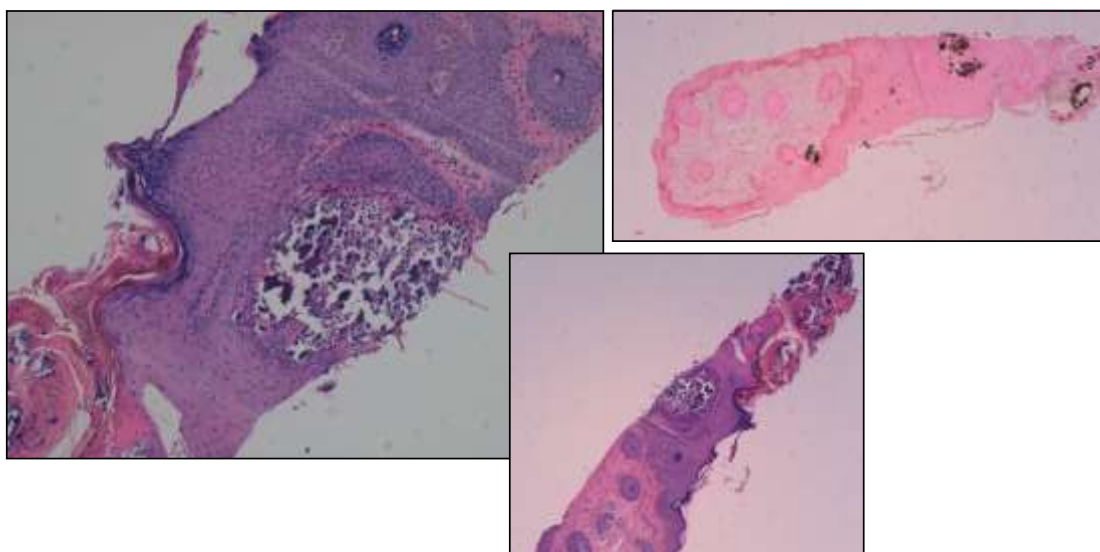
- Xantelasma: Es una lesión reactiva localizada que se presenta en adultos y en personas de edad avanzada. Macroscópicamente se observan placas planas o ligeramente sobreelevadas de color amarillento que se localizan predominantemente en el canto interno de distribución bilateral. No siempre los pacientes presentan hiperlipidemia. Histológicamente se puede apreciar como las placas están formadas por histiocitos con lípidos en su citoplasma que les dan un aspecto claro (células xánticas) y se distribuyen alrededor de los vasos sanguíneos y los anejos de la dermis [2].

Figura 7. Xantelasma.



- Calcinosis cutis: Puede tener 3 formas de presentación: a) como un depósito secundario a hipercalcemia o hiperfosfatemia; b) como depósitos de calcio en tejido previamente dañado (calcinosis cutis distrófica) y c) como nódulo calcificado subepidérmico en el que aparece una única lesión nodular dura y sobreelevada. Histológicamente en las dos primeras (a y b) se observan grandes depósitos de calcio (gránulos azulados o basófilos) en el tejido subcutáneo y pequeños depósitos granulares en la dermis. En la forma «c» se observan depósitos irregulares granulares en la dermis superficial [10].

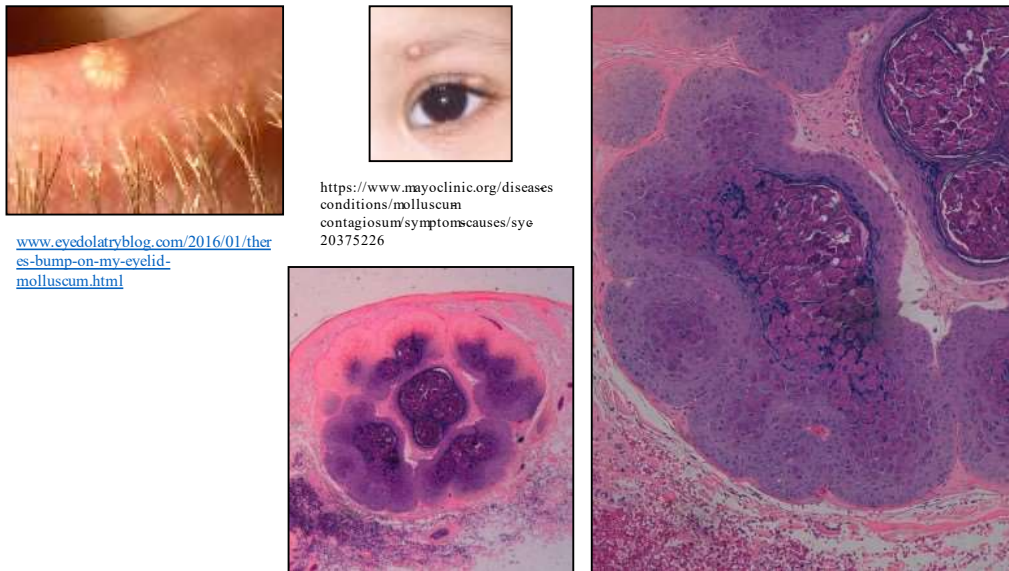
Figura 8. Calcinosis cutis.



Patología inflamatoria Infecciosa

- Molluscum Contagiosum: Causada por un virus de la familia pox-virus, Molluscipoxvirus molusco contagioso, macroscópicamente se presenta como una erupción papular benigna autolimitada que se manifiesta en forma de pápulas múltiples umbilicadas [9]. Histológicamente, la lesión se caracteriza por presentar un epitelio acantótico cuyas células contienen inclusiones virales eosinófilas intracitoplasmáticas [8].

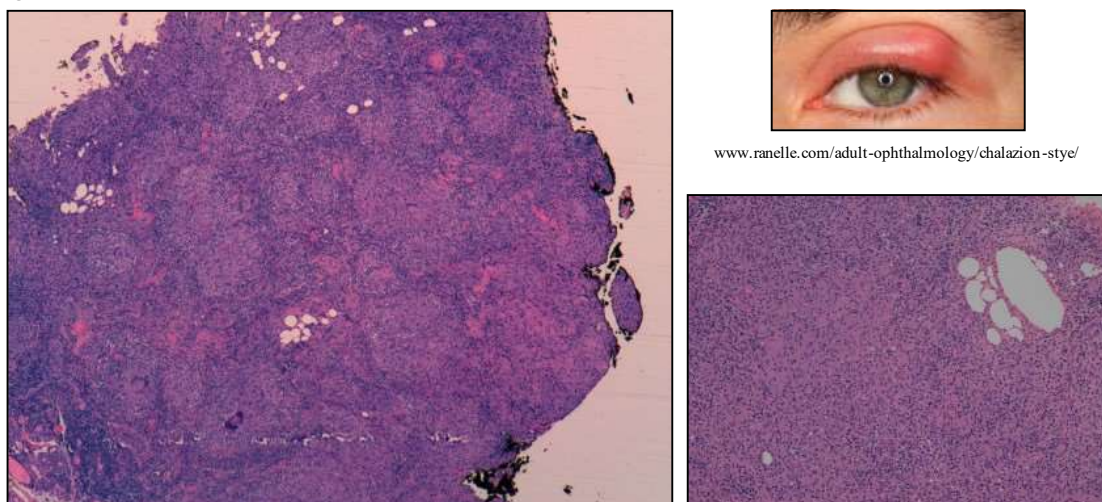
Figura 9. Molluscum contagiosum



Patología inflamatoria no Infecciosa

- Chalazión: Es la lesión inflamatoria granulomatosa que con más frecuencia se puede observar en el párpado. Histológicamente se caracteriza por la formación de granulomas epitelioides con presencia de células gigantes en respuesta a grasa liberada de la glándula sebácea de Meibomio. Además de esta reacción granulomatosa a cuerpo extraño en los estadios iniciales de la lesión se puede observar la presencia de un infiltrado inflamatorio agudo, no así en estadios finales en donde se observa una fibrosis con cicatrización y mínimo componente inflamatorio [8].

Figura 10. Chalazión.



Patología tumoral

Los tumores palpebrales son la neoplasia más frecuente en la práctica oftalmológica diaria. Debido a que el párpado contiene muchos tipos de tejido, una amplia variedad de tumores benignos y malignos se pueden desarrollar, que a veces simulan afecciones inflamatorias comunes como chalazión o botriomicoma.

En el estudio retrospectivo de Deprez y col [5], se reportaron las características clínicas e histológicas de 5504 tumores de piel de párpados diagnosticados entre enero de 1989 y diciembre de 2007. Los tumores benignos predominaron en gran medida sobre los malignos, representando 84 % de los casos de su serie, y los 5 subtipos más frecuentes fueron papiloma de células escamosas (26 %), queratosis seborreica (21 %), nevus melanocítico (20 %), hidrocistoma (8 %) y xantoma/xantelasma (6 %). El carcinoma basocelular fue el tumor maligno más frecuente (86 %), seguido del carcinoma epidermoide (7 %) y el carcinoma sebáceo (3 %). En la Tabla 2. Se muestra la incidencia de tumores palpebrales descritas en diferentes series y recopiladas en el estudio de Deprez y col. [7].

En este apartado se describirán los tumores que con más frecuencia se diagnostican en esta localización.

Tabla 2. Incidencia de tumores palpebrales descritas en diferentes series y recopiladas en el estudio de Deprez y col. (7).

Authors	Deprez and Uffer	McLean et al	Forn et al	Tesluk*	Halon et al [†]	Ni [‡]
Referral center	Hospital Jules Gouin, Lausanne, Switzerland	AFIP Registry, United States	Doheny Eye Institute, California	Wills Eye Hospital, Pennsylvania	Wroclaw Medical University, Poland*	Shanghai Medical University, China*
Period of data collection	1989–2007	1984–1989	1970–2000	1980–1982	1946–1999	1953–1992
Total number of cases	4981	846	1474	497	2031	3510
Benign tumors, n (%)	4087 (82)	456 (54)	880 (60)	372 (75)	1262 (62)	
Squamous cell papilloma	1063 (26)	18 (4)	237 (27)	71 (19)	659 (52)	658 (28)
Seborrheic keratosis	876 (21)	23 (5)	120 (14)	73 (20)		212 (9)
Melanocytic nevus NOS	816 (20)	74 (16)	161 (18)	28 (8)		578 (24)
Hidrocistoma	326 (8)	29 (6)	128 (15)			
Xanthoma and xantelasma	246 (6)	20 (4)	5 (<1)			
Actinic/solar keratosis	198 (5)	19 (4)	31 (4)	6 (2)		
Inverted follicular keratosis	117 (3)	28 (6)	18 (2)	24 (6)		
Trichilemmoma	47 (1)	24 (5)	1 (<1)			
Syringoma	45 (1)	8 (2)	16 (2)			
Keratoacanthoma	35 (<1)	5 (1)	20 (2)			
Others	318 (8)	208 (46)	143 (16)	170 (NA)		Including 222 (10) angiomas
Malignant tumors, n (%)	894 (18)	390 (46)	594 (40)	125 (25)	433 (21)	
Basal cell carcinoma	772 (86)	107 (27)	410 (69)	103 (82)	314 (73)	430 (38)
Squamous cell carcinoma	67 (7)	50 (13)	28 (5)	3 (2)		216 (19)
Sebaceous carcinoma	29 (3)	102 (26)	82 (14)	8 (6)		363 (32)
Merkel cell carcinoma	4 (<1)	12 (3)	4 (<1)			
Metastasis	4 (<1)	10 (2)	7 (1)			
Lymphoma	0	26 (7)	18 (3)			21 (2)
Others	18 (2)	83 (21)	45 (8)	11 (NA)		Including 56 (5) melanomas

NA, not applicable; NOS, not otherwise specified.

*Data retrieved from English written abstracts.

Patología tumoral: epidérmicas

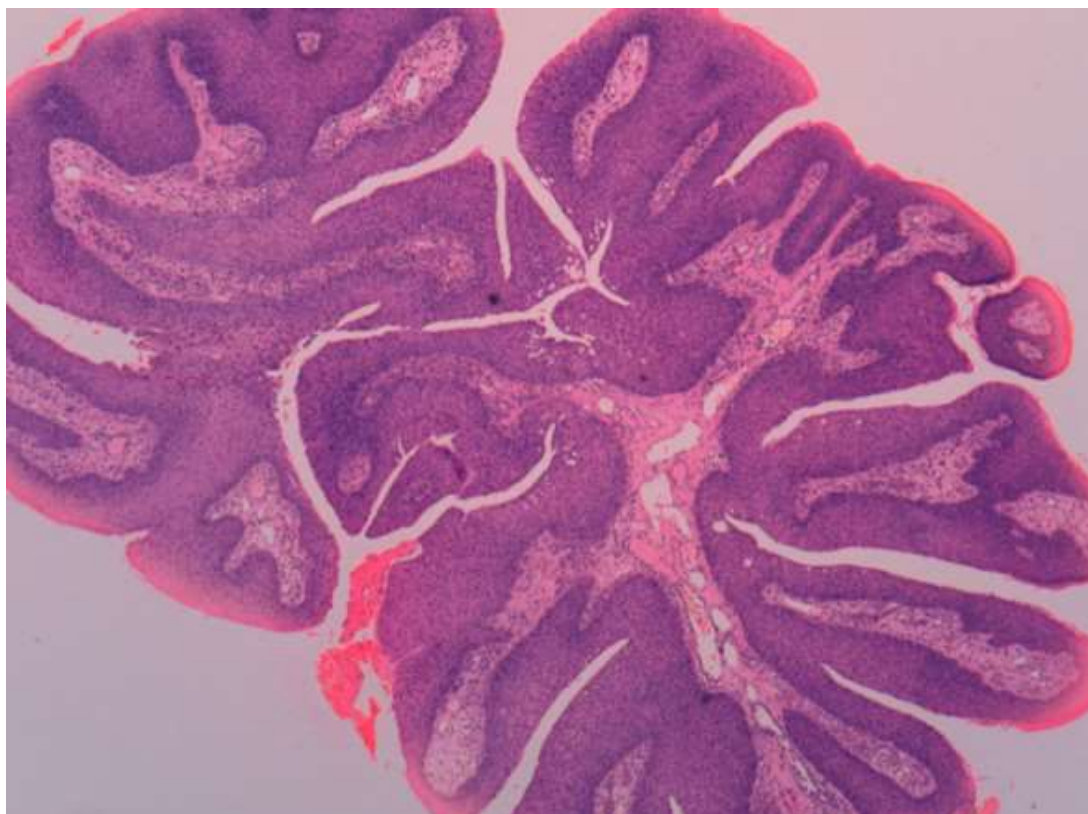
Según el estudio de Deprez y col los tumores más frecuentes de la epidermis palpebral son los recogidos en la Tabla 3.

Tabla 3. Tumores más frecuentes de la epidermis (7).

Type of Tumor	No. Cases	Age, Mean (Extremes)	Sex Ratio (Female/Male)	Location (Upper/Lower Lid)
Benign tumors and cysts				
Squamous cell papilloma	1063	56 (1-92)	1:1	1.4:1
Seborrheic keratosis	876	69 (13-94)	1:3	1:1
Inverted follicular keratosis	117	62 (11-90)	1:1	2.5:1
Pseudocarcinomatous hyperplasia	21	60 (14-89)	1:1	1:1
Keratoacanthoma	35	58 (3-85)	1:1	0.5:1
Acanthoma	17	62 (4-81)	2:0	1:1
Epidermal cyst	491	54 (3-85)	1:1	1:1
Dermoid cyst	32	34 (1-90)	1:1	1.5:1
Premalignant tumors				
Actinic/solar keratosis	198	71 (37-89)	1:24	0.5:1
Bowen disease (squamous cell carcinoma in situ)	15	72	1:1	0.5:1
Malignant tumors				
Basal cell carcinoma	772	70 (32-98)	1:25	1.25:1
Squamous cell carcinoma	67	74 (44-95)	1:7	0.5:1

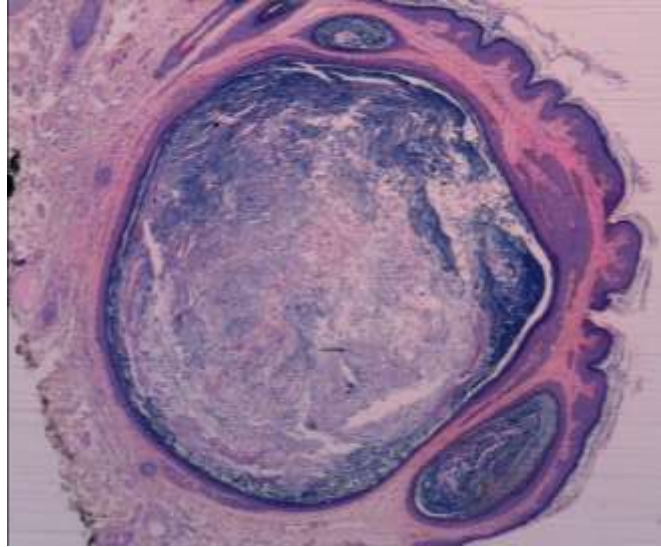
- Tumores benignos y quistes
 - Papiloma escamoso: Es el tumor benigno más frecuente del párpado. Macroscópicamente es una lesión pediculada o sésil y tienen un color similar a la piel circundante. Suelen localizarse en el margen libre palpebral y suelen ser múltiples. Histológicamente están formados por proyecciones digitiformes recubiertas de un epitelio escamoso hiperplásico con acantosis y crestas elongadas que en superficie puede presentar hiperqueratosis con paraqueratosis focal y con un eje fibrovascular central.

Figura 11. Papiloma escamoso.



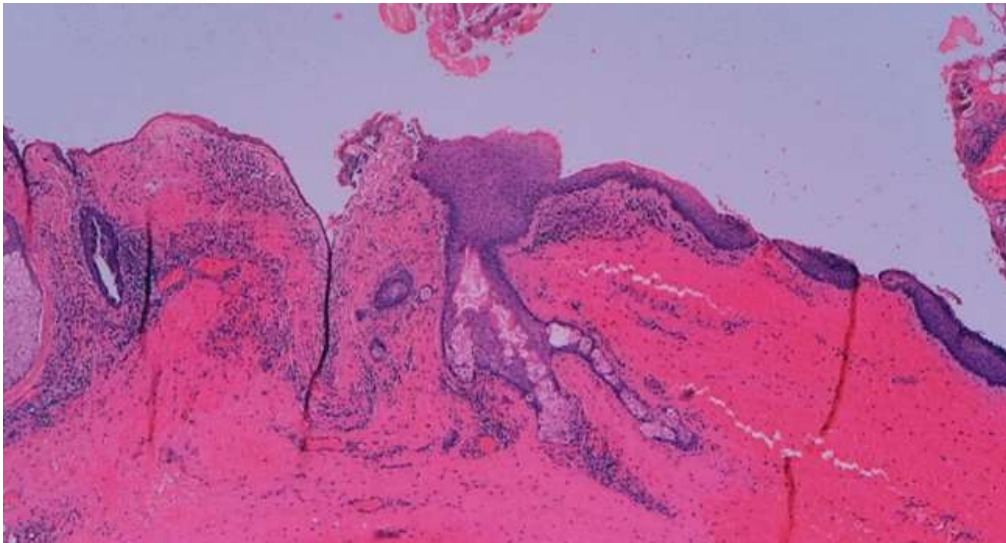
- Quiste de inclusión epidérmica: Lesión quística en donde la pared del quiste está revestida por un epitelio escamoso queratinizante. En su luz se puede apreciar un material pastoso blanco-amarillento. La mayoría de estos quistes derivan de folículos pilosos obstruidos o inclusiones de células epiteliales escamosas que han penetrado profundamente en la dermis (8, 12).

Figura 12. Quiste de inclusión epidérmica, fotografía del autor.



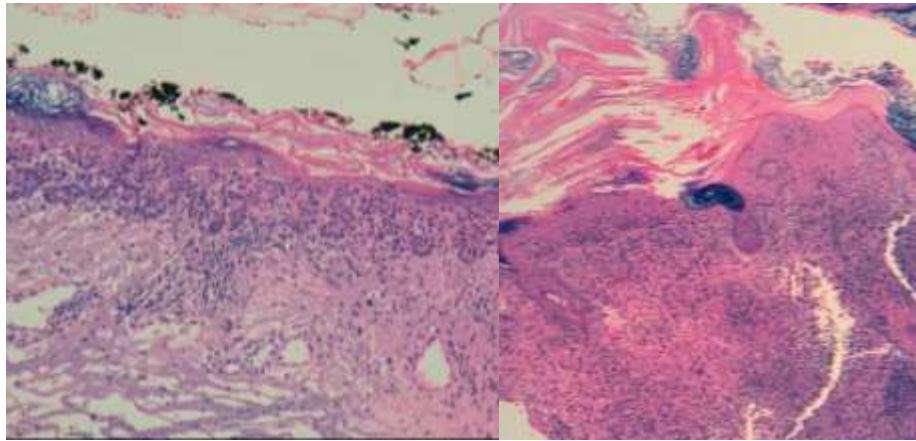
- Quiste Dermoid: Lesión quística muy parecida a un quiste de inclusión epidérmica tanto en el contenido como en el recubrimiento epitelial, pero con la particularidad que en esta lesión se observan estructuras anexas cutáneas como pelos, glándulas sudoríparas o sebáceas en la pared del quiste derivadas de su epitelio de revestimiento. Suelen estar presentes al nacer [8, 12].

Figura 13. Quiste dermoide.



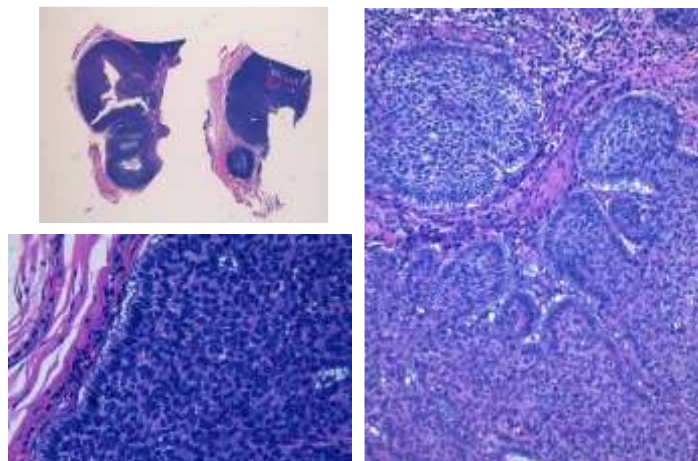
- Lesiones pre malignas
 - Queratosis Actínica: Es la lesión preneoplásica más frecuente. Se produce como lesiones multifocales en piel foto expuesta y con daño solar. Macroscópicamente la lesión tiende a ser mínimamente elevada, ligeramente escamosa y de color carne a rosa, pero se presenta como un papiloma o como un cuerno cutáneo saliente. Histológicamente se caracteriza por una queratosis focal a confluyente que recubre una epidermis de grosor variable. Tanto la atipia celular como las figuras de mitosis aparecen en las capas epidérmicas más basales que pueden formar brotes que se extienden hacia la dermis superficial. Se observa una alteración arquitectural de la maduración de la epidermis. La dermis subyacente suele presentar elastosis actínica y una reacción inflamatoria principalmente de linfocitos y células plasmáticas [10].

Figura 14. Queratosis actínica.



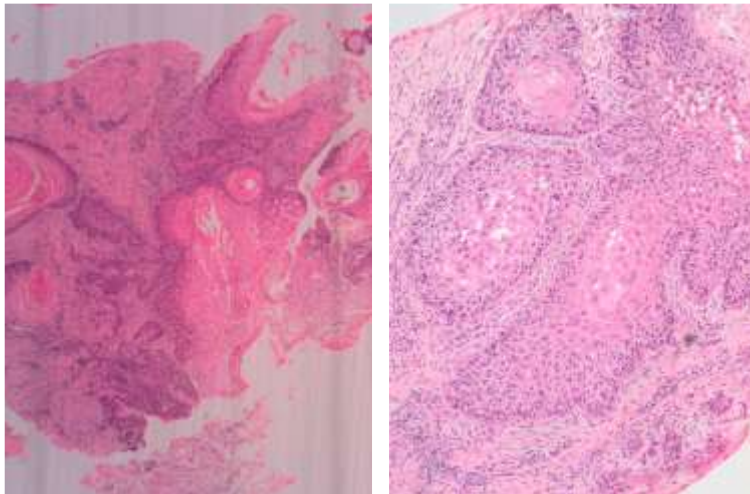
- Tumores Malignos: La evidencia científica en relación con el tratamiento de los tumores malignos del párpado recomienda la exéresis quirúrgica completa con márgenes de seguridad y su confirmación histológica mediante estudio anatomopatológico.
 - Carcinoma Basocelular: Es el tumor epitelial maligno más frecuente del párpado. Aparece más frecuentemente en pacientes mayores con piel clara y en zonas foto expuestas. La presentación más frecuente a nivel ocular es en el párpado inferior seguido del canto medial, después en el párpado superior y finalmente en el canto lateral. El aspecto clínico varía mucho, pero la mayoría se presenta como un nódulo indoloro, brillante, ceroso, indurado, firme, perlado, con bordes enrollados y finas telangiectasias. Puede ocurrir ulceración y pigmentación. Histológicamente el tumor tiene varios tipos histológicos pero el tipo nodular es el más común en esta localización. Está formado por grupos o nidos de células basaloideas que muestran continuidad con la capa basal del epitelio superficial. Los nidos son de tamaño variable y muestran empalizada de las células en su periferia. Las células basaloideas contienen núcleos grandes, ovalados y alargados y poco citoplasma, tienden a ser bastante uniformes y pueden contener figuras mitóticas. La dermis circundante al tumor presenta una reacción de desmoplasia y entre ella y los nidos tumorales suele haber un artefacto de separación [10].
 En el carcinoma basocelular superficial se observan brotes o proyecciones irregulares de células basaloideas que surgen de un foco unicéntrico o focos multicéntricos de la superficie epidérmica.
 En el carcinoma basocelular infiltrante, los nidos presentan morfología irregular, poligonal y un claro patrón infiltrante. Puede haber infiltración perineural en estos casos.

Figura 15. Carcinoma basocelular nodular.



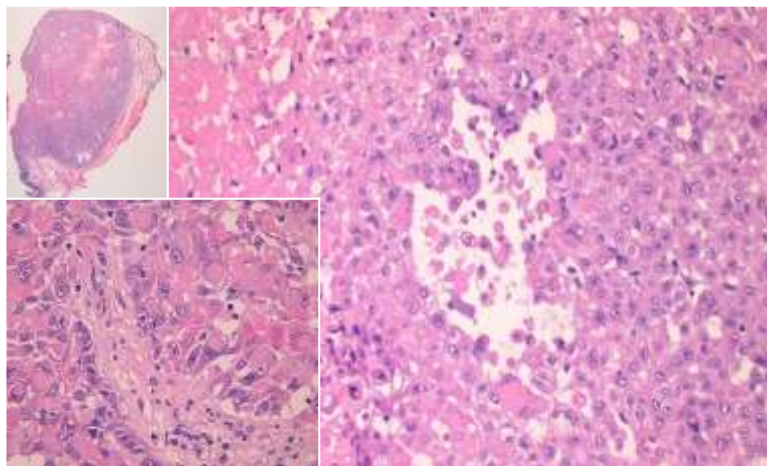
- Carcinoma escamoso: Es el segundo tumor maligno más frecuente en el párpado siendo más frecuente en el párpado inferior seguido del canto medial, y del párpado superior. Macroscópicamente puede aparecer como una lesión ulcerada: A nivel histológico se caracterizan por la presencia de nidos de células escamosas de aspecto eosinófilo que infiltran la dermis que a su vez presenta una reacción desmoplásica. Se puede ver formación de queratina en algunos nidos a la vez que atipia citológica y abundantes figuras de mitosis. Aquellos en los que la infiltración no llega a 2 mm (50 % de los casos) son considerados de «no-riesgo» ya que rara vez metastatizan; los que presentan una invasión de 2 a 6 mm se consideran de «bajo-riesgo» ya que en el 4.5 % pueden metastatizar y en los que la infiltración supera los 6 mm de grosor y en especial si se observa invasión del músculo, se consideran de alto riesgo puesto aproximadamente en el 15 % se desarrollan metástasis. La presencia de invasión perineural es un factor de mal pronóstico [10].

Figura 16. Carcinoma escamoso.



- Carcinoma escamoso acantolítico: Es una variante histológica del carcinoma escamoso que se define histológicamente por presentar acantólisis como resultado del aflojamiento de los puentes. Estos tumores pueden presentarse como intraepidérmicos (in situ) o invasivos. Es importante conocer esta entidad para diferenciarla de otros trastornos acantolíticos. El diagnóstico diferencial también incluye el verdadero carcinoma adenoescamo de la piel que exhibe diferenciación escamosa y glandular en el examen ultraestructural y la tinción inmunohistoquímica [11].

Figura 17. Carcinoma escamoso acantolítico.



Patología tumoral: dérmicas-mesenquimales

- Hemangioma: Los hemangiomas son frecuentemente congénitos y a menudo aparecen como nódulos blandos de color azul pálido en el párpado de los niños. La mayoría de ellas regresan espontáneamente sin tratamiento, pero las de mayor tamaño requieren exéresis quirúrgica. El más frecuente es el hemangioma capilar que está formado por canales vasculares recubiertos de endotelio con un diámetro equivalente a los capilares normales (Figura 18). Contrariamente el hemangioma venoso está formado por canales vasculares de diámetro variable que pueden ser del tamaño de una vena o arteria (Figura 19) [8].

Figura 18. Hemangioma capilar.

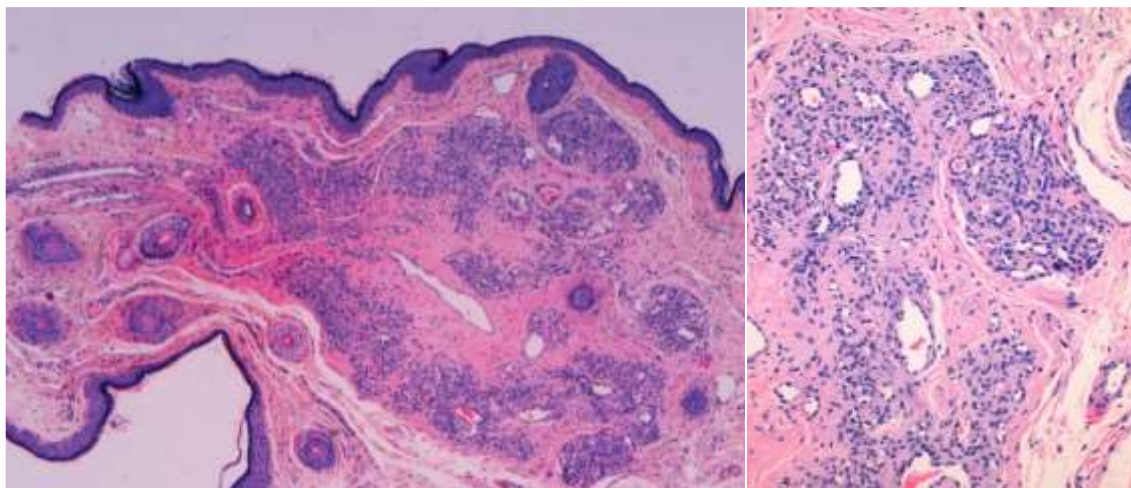
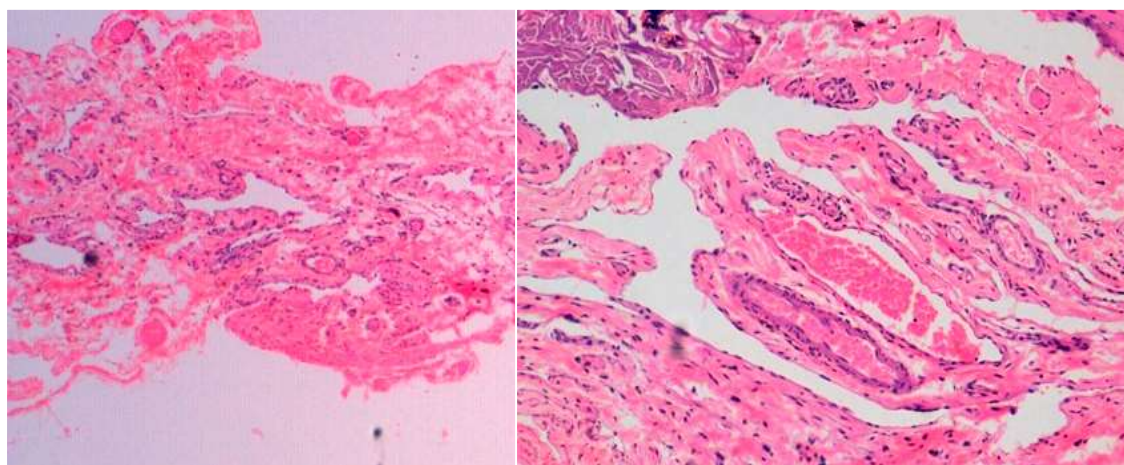


Figura 19. Hemangioma venoso.



Patología tumoral: anexiales

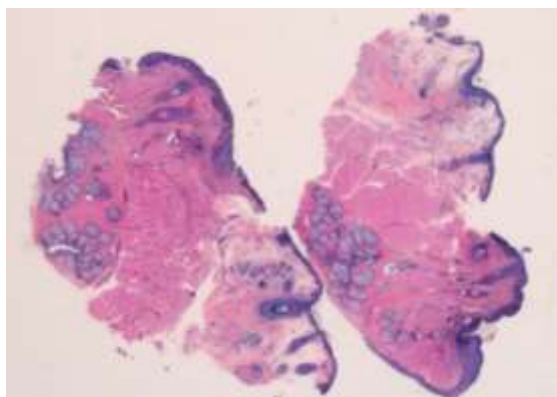
Según el estudio de Deperez y col. [7], los tumores originados de las glándulas ecrinas y apocrinas fueron los tumores anexiales más frecuentes y representaron el 7 %, seguido tumores de folículo piloso, representando el 2,5 % de todos los tumores anexiales que analizaron (579 casos) en su estudio. En última posición se encuentran los tumores de glándulas sebáceas que fueron los menos frecuentes.

Tabla 4. Tumores anexiales más frecuentes [7].

Type of Tumor	No. Cases	Age, Mean (Extremes)	Sex Ratio (Female/Male)	Location (Upper/Lower Lid)
Sebaceous gland tumors (48)				
Sebaceous hyperplasia	14	60 (36-79)	1:1	1:1
Sebaceous adenoma	5	61 (46-71)	3:2	3:1
Sebaceous carcinoma	29	73 (32-91)	1:1	1:1
Tumors of eccrine and apocrine gland origin (381)				
Hidrocystoma	326	58 (31-80)	1:1	1:1
Syringoma	45	55 (23-82)	4:1	0.7:1
Others	10			
Hair follicle tumors (150)				
Trichilemmoma	47	64 (39-86)	2:1	1:1
Pilomatrixoma	30	33 (15-43)	1.3:1	0.5:1
Trichoepithelioma	29	58 (16-82)	1.5:1	0.7:1
Others	44			

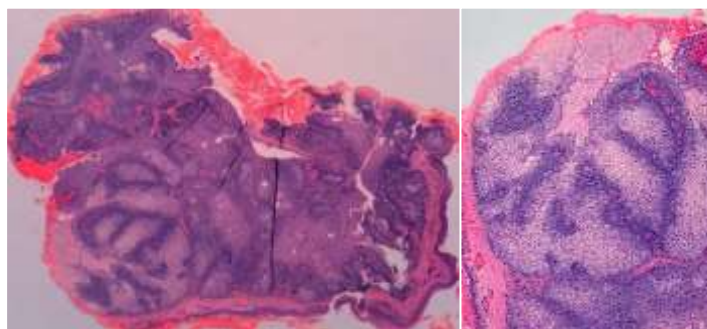
- Originados en glándulas sebáceas
 - Hiperplasia de glándulas sebáceas: Es una proliferación benigna de lóbulos de glándula sebáceas de características histológicas normales [8].

Figura 20. Hiperplasia de glándulas sebáceas.



- Adenoma sebáceo: Es una proliferación neoplásica benigna. Macroscópicamente la lesión es típicamente lisa, redonda y bien delimitada. A nivel histológica está compuesta por lobulillos sebáceos de apariencia normal mezclados con lobulillos de células que se asemejan mucho a las células sebáceas inmaduras. Estas células son más basófilas que las células sebáceas maduras, pero no muestran evidencia de atipia citológica que sugiera carcinoma. Cuando el crecimiento se compone predominantemente de más células germinativas basófilas, puede parecerse a un carcinoma de células basales [8].

Figura 21. Adenoma sebáceo.



- Carcinoma sebáceo: Es un tumor maligno que casi exclusivamente se desarrolla en el párpado y puede originarse de las glándulas de Meibomio (el más frecuente), de las de Zeis, de las glándulas sebáceas de la piel del párpado y de la carúncula, y más comúnmente afecta al párpado superior. Representa entre el 1 y el 3 % de los tumores malignos en esta localización [14]. Tiene mayor incidencia entre los 60 y 70 años y más frecuentemente afecta a mujeres. Se han asociado una gran variedad de presentaciones clínicas a este tumor pero más comúnmente se presenta como un nódulo firme y pequeño similar a un chalazión, recurrente o atípico, otras veces como un engrosamiento en placa del tarso, otras veces como una lesión papilomatosa, una masa amarillento en el borde libre palpebral o como una lesión nodular difusa con engrosamiento del párpado y pérdida de pestañas. Un signo clínico de alerta para pensar en este tumor son los cuadros inflamatorios unilaterales sin respuesta al tratamiento. Es por esto que el diagnóstico requiere confirmación histológica. Microscópicamente el carcinoma sebáceo está formado por células atípicas que presentan varios grados de diferenciación sebácea. Según el grado de diferenciación se distinguen 3 subtipos: el bien diferenciado, el moderadamente diferenciado y el pobremente diferenciado. Su disposición es en 4 tipos de patrones distintos: lobular, comedocarcinoma, papilar y mixto. También se clasifican según el grado de infiltración en: neoplasias mínimamente infiltrantes y altamente infiltrantes. El carcinoma sebáceo tiene tendencia a invadir el epitelio de superficie (de conjuntiva, corneal o piel palpebral) de distintos modos: mediante invasión pagetoide (células aisladas o pequeños nidos tumorales a nivel intraepitelial) o reemplazando el espesor total del epitelio por células tumorales (invasión intraepitelial). Otra característica muy importante de este tumor que debe tenerse en cuenta de cara a plantear un tratamiento quirúrgico es que tienden a tener un origen multicéntrico [2].

La demostración de lípidos intracitoplasmáticos en las células tumorales es crucial para establecer el diagnóstico y se puede realizar en los casos en que hay una alta sospecha y se reciben en fresco mediante técnica de Oil-red. Las técnicas inmunohistoquímicas son de ayuda para diferenciar el carcinoma sebáceo con el carcinoma basocelular y el carcinoma escamoso (ver patrón inmunohistoquímico de diagnóstico diferencial en referencia bibliográfica 13).

Figura 22. Carcinoma sebáceo.

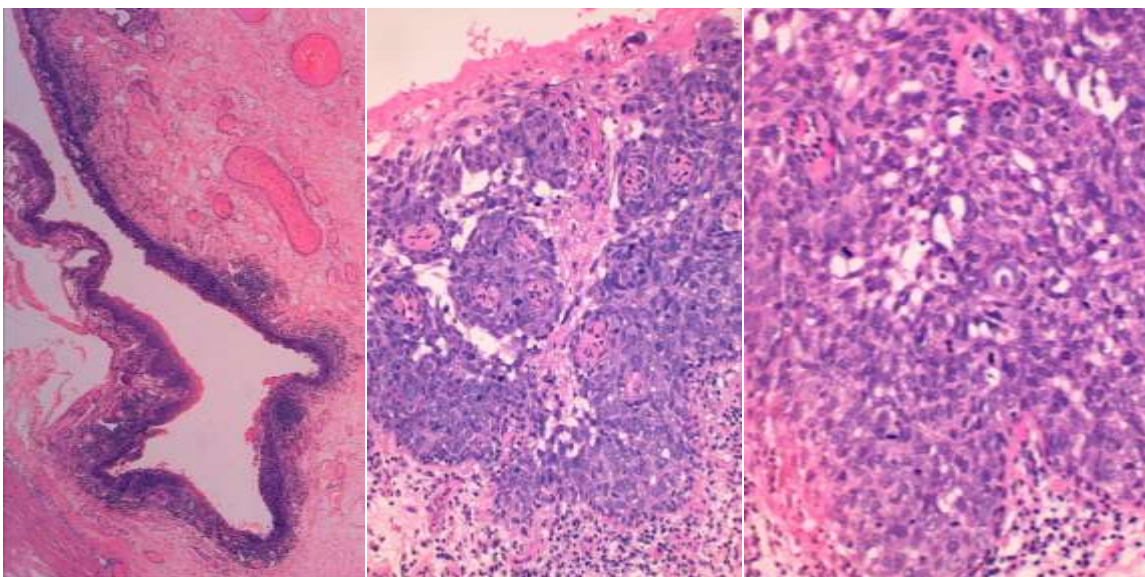
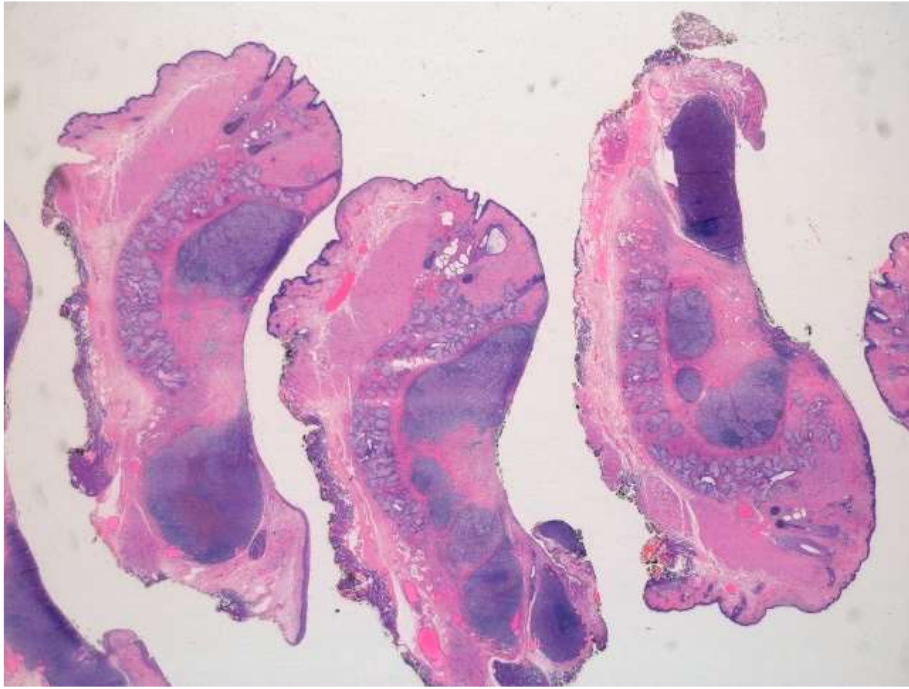
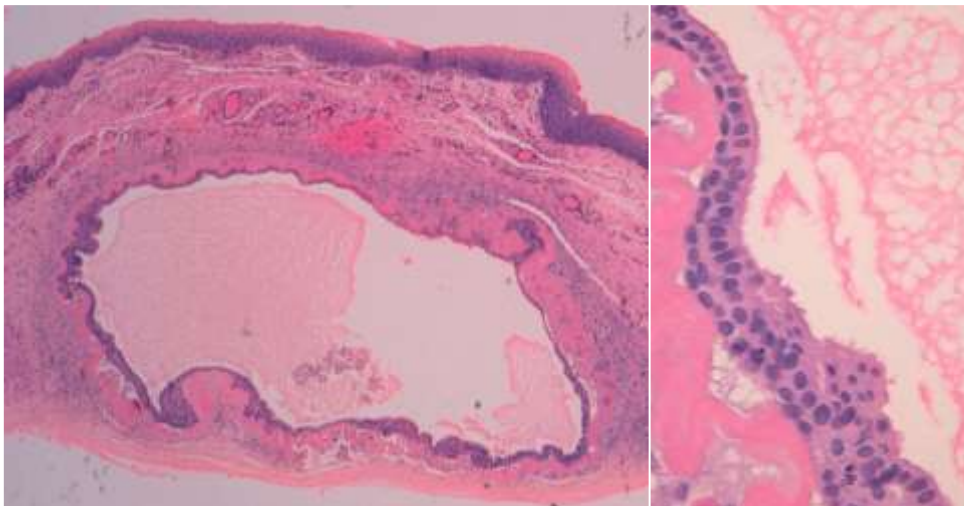


Figura 23. Carcinoma sebáceo, ejemplo de multifocalidad.



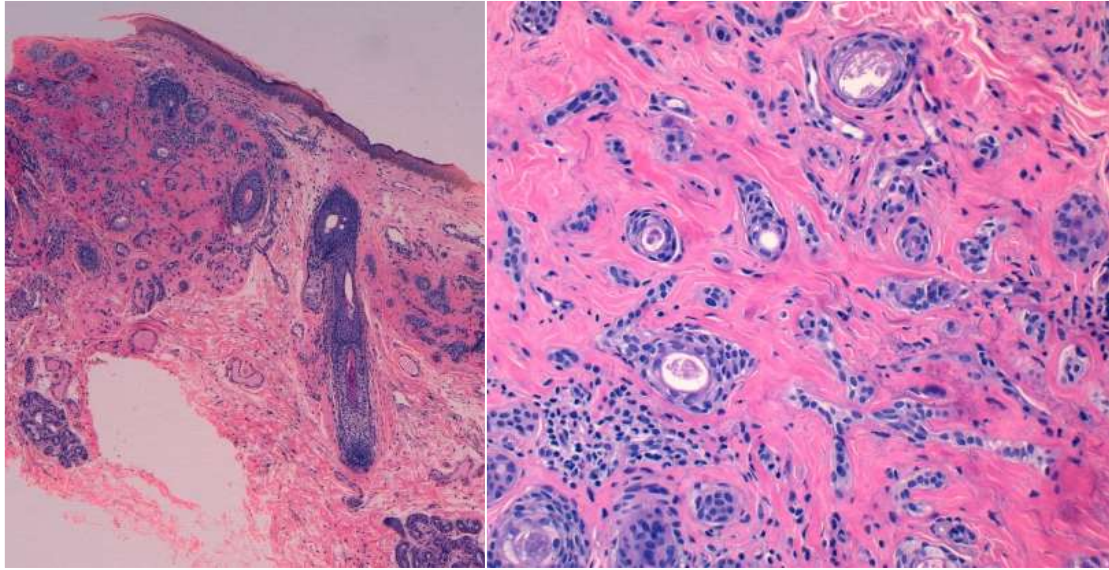
- Originados en glándulas ecrinas/apocrinas: En el párpado existen varios tipos de tumores ecrinos y apocrinos. Los más frecuentes son los tumores benignos y los quistes. En este apartado solamente se describen algunos de los más frecuentes en la práctica diaria.
 - Hidrocistoma: Es un quiste resultante de la oclusión de un ducto ecrino o apocrino. Los hidrocistomas apocrinos, derivan de las glándulas de Moll, se presentan en adultos como lesiones únicas o ocasionalmente múltiples, localizadas en la piel circundante al ojo. Los hidrocistomas ecrinos son indistinguibles clínicamente de los apocrinos. Histológicamente los hidrocistomas están revestidos por una doble capa de células, una externa de células mioepiteliales y una interna o luminal de células columnares que presentan imágenes de secreción por decapitación. Los hidrocistomas ecrinos además tienen la particularidad de que pueden presentar proyecciones papilares del epitelio hacia la luz [10, 12]. Raramente algunos pueden estar pigmentados [13].

Figura 24. Hidrocistoma.



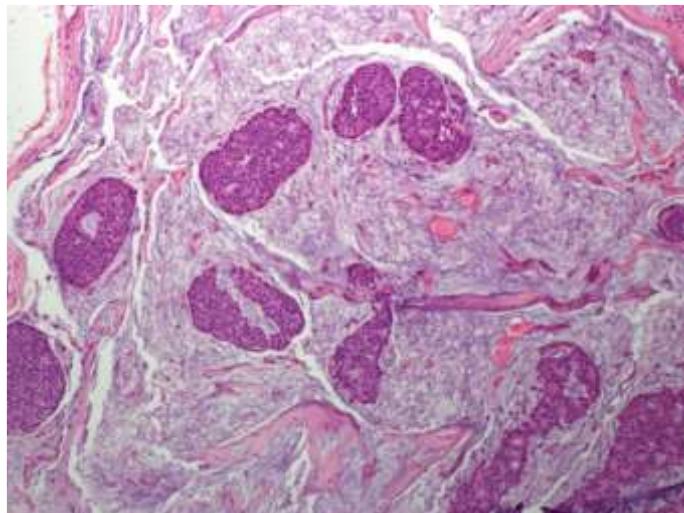
- Siringoma: Es un tumor benigno de las glándulas sudoríparas del párpado que ocurre predominantemente en mujeres jóvenes cerca de la pubertad o en adultos jóvenes. Clínicamente las lesiones se caracterizan por ser múltiples nódulos cerosos, amarillentos, de un tamaño promedio de 1-2 mm. Histológicamente Los nódulos se componen de pequeñas estructuras ductales que exhiben colas en forma de coma, dispuestos en un estroma fibroso denso y entremezclados con cordones sólidos de células basaloideas. Las paredes de los ductos están revestidas por dos filas de células epiteliales y sus luces a menudo contienen material mucoso basófilo [2].

Figura 25. Siringoma.



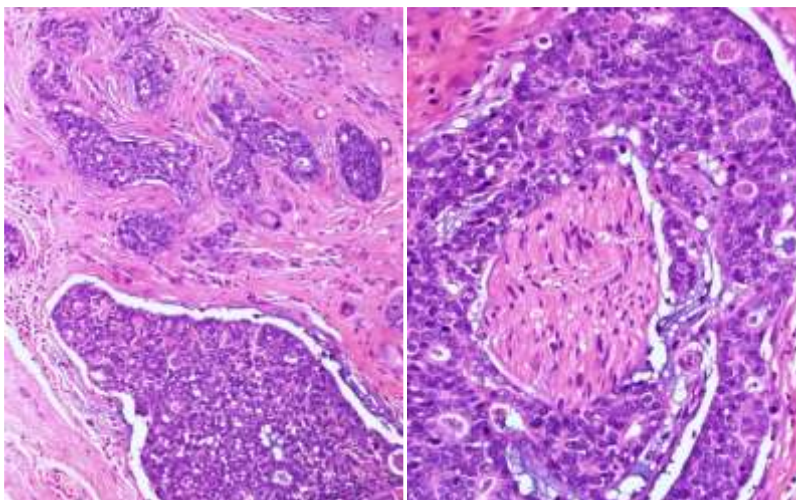
- Adenocarcinoma mucinoso: Es un tumor anejal primario de la piel infrecuente. aparece principalmente adultos entorno a los 60 años y más frecuentemente en varones. Macroscópicamente la lesión puede adoptar forma de nódulo sobrelevado o masa lobulada firme, indurada de tamaño variable entre 0.4 hasta 2.5 cm, que al corte puede ser quística. Microscópicamente el tumor está constituido por nidos o cordones de células epiteliales que flotan entre lagos de mucina [2, 15].

Figura 26. Adenocarcinoma mucinoso.



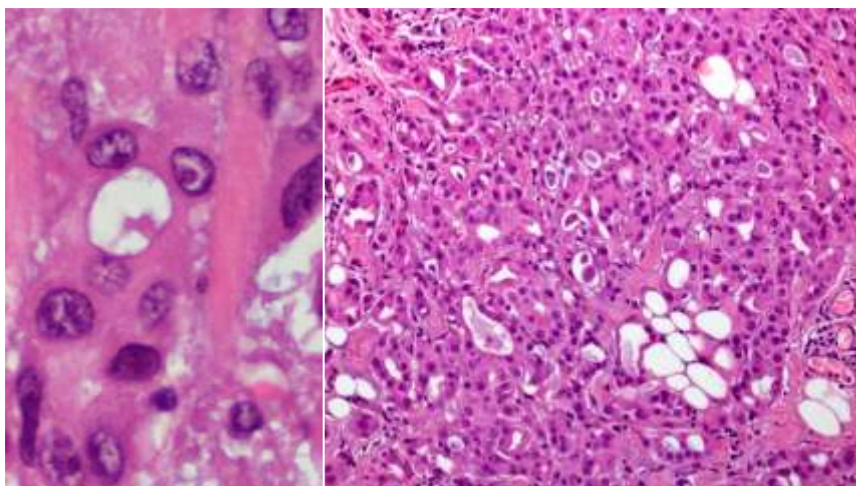
- Carcinoma adenoide quístico.

Figura 27. Carcinoma adenoide quístico.



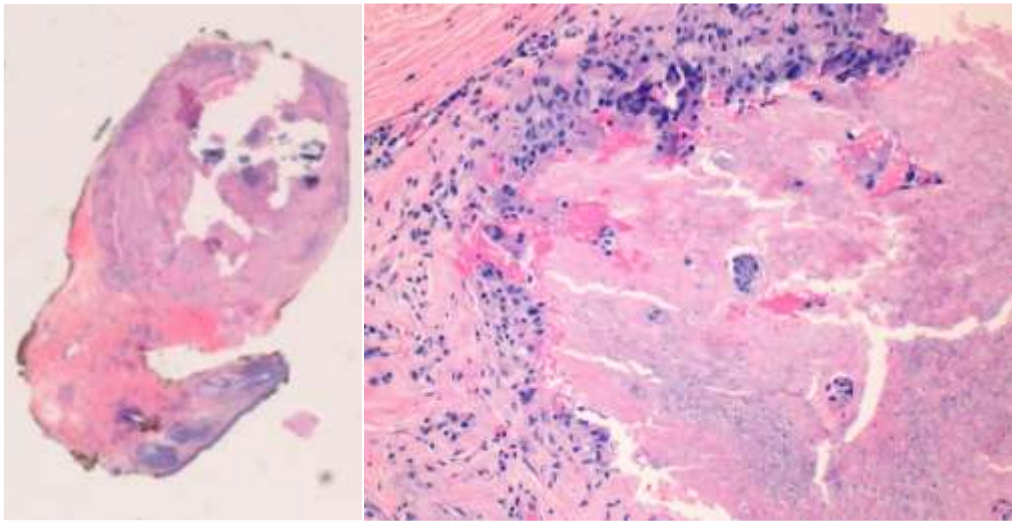
- Adenocarcinoma ductal apocrino

Figura 28. Adenocarcinoma ductal apocrino.



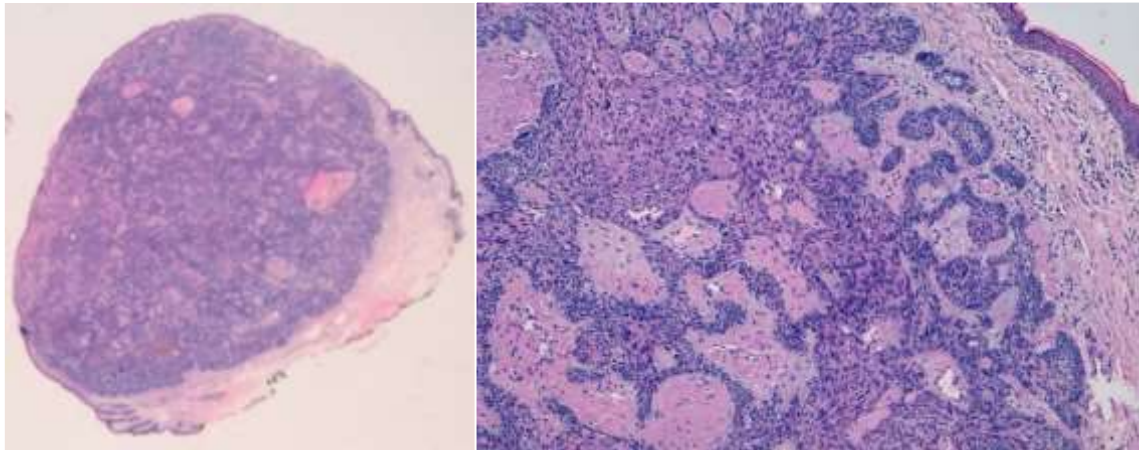
- Originados en el folículo piloso: Los tumores originados del folículo piloso mayoritariamente son benignos.
 - Pilomatrixoma: El pilomatrixoma, también conocido como «epitelioma benigno calcificante de Malherbe», es un tumor benigno relativamente raro que surge de la matriz de la raíz del cabello [16]. Puede desarrollarse a cualquier edad, pero alrededor del 60 % de los casos se diagnostican en las 2 primeras décadas de la vida con predominio femenino. El pilomatrixoma puede surgir en cualquier piel con cabello, sin embargo son más comunes en la cabeza y el cuello, región donde tienen una propensión a la ceja, y al párpado con mucha menos frecuencia. A menudo se piensa clínicamente que el pilomatrixoma represent otras lesiones nodulares o quísticas, y el diagnóstico generalmente se realiza primero después de la escisión y el examen histopatológico. Histológicamente este tumor se caracteriza por estar bien delimitado en la dermis y estar compuesto de células basófilas ubicadas periféricamente en transición con «células fantasma» eosinofílicas queratinizadas en el centro de la lesión. Tras la exéresis quirúrgica la tasa de recurrencia es baja (0-3 %).

Figura 29. Pilomatrixoma.



- Tricoepitelioma: Tumor benigno que tiende a aparecer en la cara, aunque puede desarrollarse en cualquier parte del cuerpo. Las lesiones únicas aparecen en adultos de edad avanzada mientras que las lesiones múltiples suelen aparecer en pacientes jóvenes con un patrón hereditario autosómico dominante. Estas tienen una apariencia macroscópica de nódulo sobrelevado del color de la piel adyacente y consistencia firme. A nivel histológico el tumor está constituido por múltiples quistes córneos con un centro completamente queratinizado rodeado por islas de células basalioides proliferativas. El estroma del tumor es abundante y bien delimitado de la dermis circundante. Algunas lesiones tienen un alto grado de diferenciación con formación abortiva de papilas pilosas y tallos pilosos.

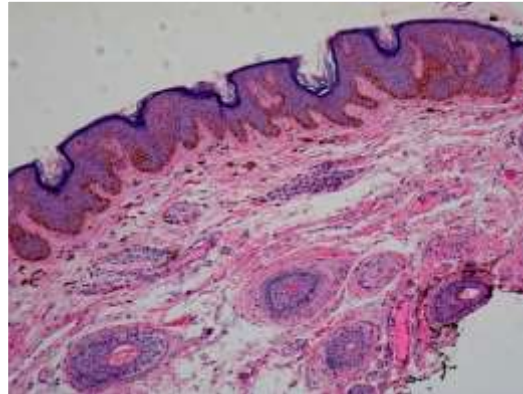
Figura 30. Tricoepitelioma.



Patología tumoral: melanocíticas

- **Efélide:** Es una lesión que aparece en zonas de piel foto expuesta como son los párpados. Clínicamente se describe como una mácula marrónácea pequeña. Histológicamente se caracteriza por una hiperpigmentación de la capa basal de la epidermis sin elongación de las crestas epidérmicas [2].

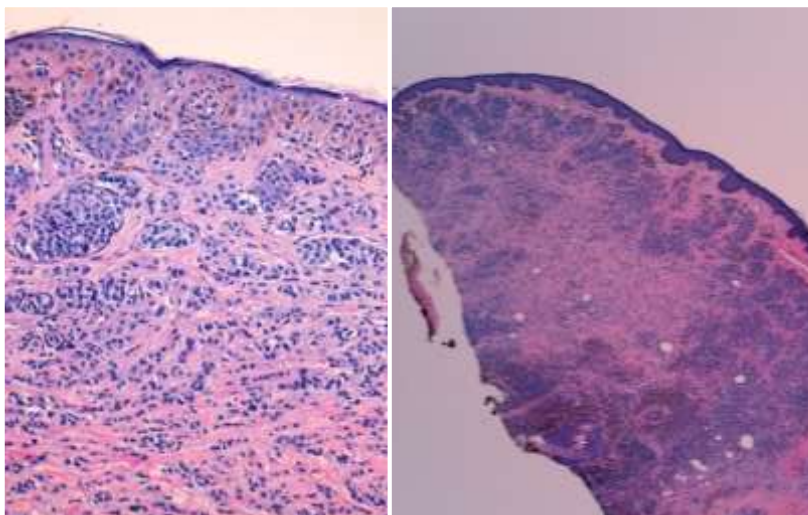
Figura 31. Efélide.



- **Nevo melanocítico:** Es una lesión melanocítica benigna que aparece en la superficie del párpado, frecuentemente en el margen libre. Macroscópicamente se presenta como una lesión plana o sobreelevada, bien circunscrita y pigmentada [10]. A nivel histológico se distinguen tres tipos de nevos: de la unión, compuestos e intradérmicos.
 - **Nevo de la unión:** nidos de células névicas que se localizan en las capas profundas de la epidermis sin afectar a la dermis.
 - **Nevo intradérmico:** nidos de células névicas que se localizan exclusivamente en la dermis.
 - **Nevo compuesto:** nidos de células névicas que se localizan tanto en capas las profundas de la epidermis como en la dermis.

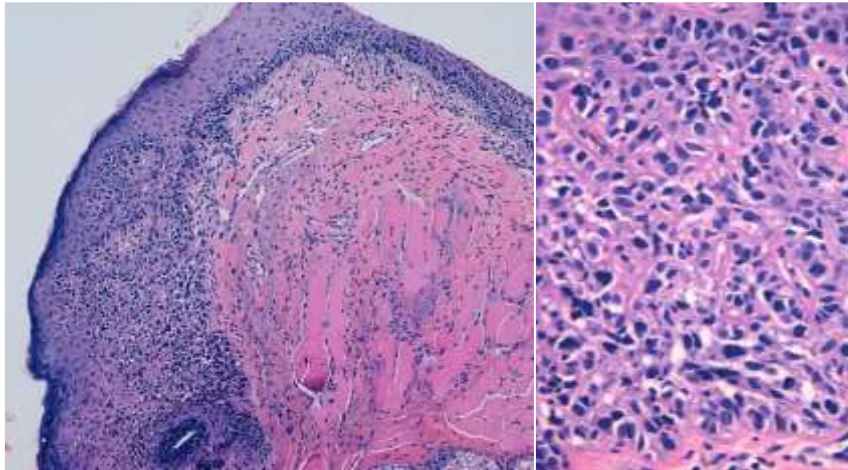
En los tipos «b y c» en los nidos (tecas) de células névicas que ocupan la dermis se puede apreciar un efecto de maduración en el que los melanocitos dispuestos más superficialmente son más grandes, con un núcleo redondo y con un citoplasma más amplio mientras que los situados a nivel más profundo tienen menos citoplasma y el núcleo es redondo-oval, pequeño y más basófilo [10].

Figura 32. Nevo melanocítico.



- Melanoma: Representa el 1 % de todos los tumores malignos del párpado. La incidencia es mayor en hombres que en mujeres y afecta más frecuentemente el párpado inferior que el superior. Puede desarrollarse «de novo» o de un nevo preexistente. Las características clínicas, histopatológicas, moleculares, comportamiento biológico y pronóstico son los mismos que para los melanomas cutáneos de cualquier localización [2, 10]. Los melanomas localizados en el borde libre palpebral tienen peor pronóstico que los que se encuentran lejos de él [2].

Figura 33. Melanoma in situ.



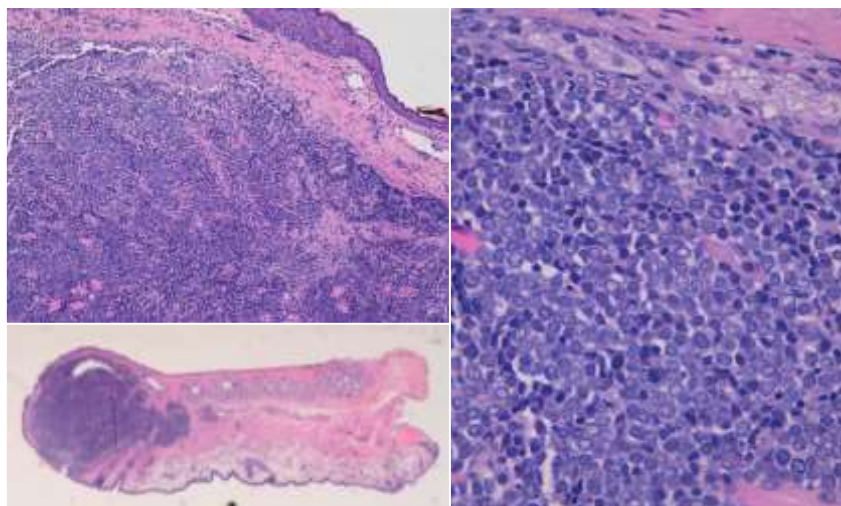
Patología tumoral: metástasis

Aunque las metástasis en el párpado son infrecuentes, tumores malignos de diferentes orígenes pueden hacerlo. Los orígenes más comúnmente observados son: mama, piel, pulmón, estómago, colon, tiroides, paratiroides entre otros [2].

Patología tumoral: otros

- Carcinoma de células de Merkel: Tumor primario cutáneo maligno con diferenciación epitelial y neuroendocrina que se origina de las células de Merkel, presentes en el párpado a nivel de capas profundas de la epidermis y adyacentes a los folículos pilosos. Mayoritariamente se presenta en pieles foto expuestas siendo la cabeza y el cuello su localización más frecuente (50 %) [11]. Afecta a pacientes de edades comprendidas entre 54 y 95 años y es más frecuente en mujeres. Clínicamente los de localización palpebral se presentan como una lesión nodular única de color violáceo. Histológicamente está compuesto por células monomorfas pequeñas y azules, de citoplasma muy escaso y núcleo redondo con cromatina finamente granular que se disponen nidos y trabéculas de patrón infiltrante en donde se observan figuras de mitosis. El patrón de expresión inmunohistoquímica de este tumor es característico y ayuda a establecer el diagnóstico (positividad para ck20, enolasa neuronal específica y sinaptofisina y negatividad para antígeno leucocitario común [2].

Figura 34. Carcinoma de células de Merkel.



Bibliografía

1. Spencer MD, William H. Ophthalmic Pathology: An Atlas and Textbook (4-Volume Set). Saunders. ISBN 13: 9780721649085
2. Font, Ramon L., Croxatto, J. Oscar, Rao, Narsing A. Tumors of the Eye and Ocular Adnexa: 5 (AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series 4). ISBN-10 : 1881041999
3. Ben S. Fine, Myron Yanoff. Ocular Histology. 2nd Edition. 1979. Harper & Row, Publishers. ISBN 0-06-140819-0
4. <http://acmcb.es/files/425-2770-DOCUMENT/Arcediano-35-24Nov11.pdf>
5. Luis Ríos-Bucetaa, Antonio Picoto. Cirujía de Mohs. Actas Actas Dermo-Sifiliográficas 2003; 94: 503-523.
6. Banerjee P, Koka K, Alam MS, Subramanian N, Biswas J, Krishnakumar S, Mukherjee B. The spectrum and clinicopathological correlation of eyelid lesions: Twenty years' experience at a tertiary eye care center in South India. Indian J Ophthalmol. 2022 Jan;70(1):43-50. doi: 10.4103/ijo.IJO_428_21. PMID: 34937206; PMCID: PMC8917552.
7. Deprez M, Uffer S. Clinicopathological features of eyelid skin tumors. A retrospective study of 5504 cases and review of literature. Am J Dermatopathol. 2009 May;31(3):256-62. doi: 10.1097/DAD.0b013e3181961861. PMID: 19384066.
8. G.O.H. Naumann, D.J. Apple. Pathology of the eye. 1986. Springer-Verlag. ISBN 0-38796044-9
9. Carmen L Pimentel, Laura Peramiuel, Lluís Puig. Molusco contagioso. Farmacia profesional 2004; vol 18; núm 3:72-77
10. Myron Yanoff, Joseph W. Sassani. Ocular Pathology 6th Edition(2009). Mosby Elsevier. ISBN: 978-0-323-04232-1
11. Philip E. LeBoit, Günter Burg, David Weedon, Alain Sarasin. (Eds): World Health Organization of Tumors. Pathology and Genetics of Skin Tumors. IARC Press Lyon, 2006. ISBN: 92 832 2414 0

12. Suimon Y, Kase S, Ishijima K, Kanno-Okada H, Ishida S. Clinicopathological features of cystic lesions in the eyelid. *Biomed Rep.* 2019 Feb;10(2):92-96. doi: 10.3892/br.2018.1177. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30675351; PMCID: PMC6341405.
13. Rami N Al-Rohil et al. Pigmented Eyelid Cysts Revisited: Apocrine Retention Cyst Chromhidrosis. *Am J Dermatopathol.* Vol 36, Number 4, April 2014: 318-323.
14. Ansai S, Takeichi H, Arase S, Kawana S, Kimura T. Sebaceous carcinoma: an immunohistochemical reappraisal. *Am J Dermatopathol.* 2011 Aug;33(6):579-87. doi: 10.1097/DAD.0b013e31820a2027. PMID: 21778832.
15. Zhang L, Ge S, Fan X. A brief review of different types of sweat-gland carcinomas in the eyelid and orbit. *Onco Targets Ther.* 2013 Apr 9;6:331-40. doi: 10.2147/OTT.S41287. PMID: 23620669; PMCID: PMC3633551.
16. Siadati S, Campbell AA, McCulley T, Eberhart CG. Clinicopathological Features of 19 Eyelid Pilomatrixomas. *Ocul Oncol Pathol.* 2022 Feb;8(1):30-34. doi: 10.1159/000520219. Epub 2021 Oct 25. PMID: 35356601; PMCID: PMC8914276.

RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE TRABAJO DE PATOLOGÍA HEPATO- BILIAR DE LA SEAP

Hepatopatía por fármacos y tóxicos. Patrones lesionales. Patrón colestásico

Beatriz Madrigal Rubiales
Hospital Río Hortega. Valladolid

INTRODUCCIÓN

Las hepatopatías por fármacos/tóxicos se conocen como DILI que corresponde a las siglas de «Drug-induced liver injury».

Es una de las causas más frecuentes de daño hepático, representando el 5 % de ingresos por ictericia en los hospitales y un 10 % de elevación inexplicable de enzimas hepáticas [1, 2].

La etiología varía entre los distintos países y áreas geográficas. Así en EEUU y Europa occidental la causa más frecuente son los antibióticos (amoxicilina-clavulánico, isoniacida, nitrofurantoína, macrólidos y fluoroquinolonas), paracetamol, antihipertensivos y antidiabéticos. En Asia este tipo de hepatopatías se relacionan más con ingesta de hierbas de la medicina tradicional china y con el tratamiento con antituberculostáticos [3,4]. En los países occidentales también se ha observado un aumento de la incidencia por consumo de productos de herbolario y suplementos alimenticios [1,4-11]. El perfil típico de una hepatopatía por DILI sería una paciente de sexo femenino mayor de 60 años [12].

Existen una serie de factores que pueden predisponer a un daño hepático agudo, como ocurre con la ingesta de alcohol en pacientes en tratamiento con antituberculostáticos, metrotexate o paracetamol [13]. También hay medicaciones que pueden agravar una patología hepática previa, como ocurre con la terapia antirretroviral en pacientes VHB, o con los corticoides y antipsicóticos en pacientes con NASH (esteatohepatitis no alcohólica). La ingesta de estrógenos y progesterona pueden acelerar el crecimiento de adenomas y hepatocarcinomas [1,12]. Hay fármacos que pueden actuar como «gatillo» o desencadenantes de patología hepática subyacente asintomática como en el caso de las HAI (Hepatitis autoinmune).

Hay que recordar que:

- No hay patrones patognomónicos.
- Ante una hepatopatía SIEMPRE hay que tener en cuenta en el diagnóstico diferencial una reacción por fármacos/tóxicos.
- Algunos fármacos pueden inducir varios patrones lesionales (p. ej, Tamoxifeno) [14].
- Aunque para algunos fármacos no esté descrita la toxicidad hepática, no significa que no puedan producirla.
- Siempre hay una relación temporal entre la exposición a fármacos/tóxicos, alteración de las pruebas de función hepática y un daño en el parénquima con una histología compatible [13,16].
- Cuando nos enfrentamos a una biopsia hepática, hay unas «Claves Histológicas» que nos pueden hacer sospechar que estamos ante un DILI, como son:
 - Colestasis blanda lobular, sin afectación de vía biliar, inflamación, ni fibrosis.

- Numerosos eosinófilos en espacios porta y lobulillo, que se identifican sobre todo en reacciones por hipersensibilidad y son muy raros en reacción idiosincrásicas.

MECANISMOS DEL DAÑO HEPÁTICO

Hay 2 mecanismos de daño hepático [1, 12, 16], el intrínseco (Figura 1) y el idiosincrásico (Figura 2). El intrínseco (predecible) es dosis dependiente y tiene una latencia de horas o días, mientras que el idiosincrásico (impredicible) es dosis independiente, difícil de reproducir, con un periodo de latencia mayor y se asocia a sintomatología sistémica.

En el mecanismo intrínseco el tóxico/fármaco puede actuar de forma:

DIRECTA, con daño estructural sobre células y organelas, y se puede traducir histológicamente como [17]:

- Necrosis hepatocelular ZONAL
 - Zona 3: paracetamol [13]
 - Periportal: cocaína, fosforo [17]
- Esteatosis
- Colestasis (por daño directo del epitelio biliar)
- Escasa inflamación

INDIRECTA, por interferencia de los metabolitos con vías metabólicas concretas, o daño selectivo a receptores de membrana o macromoléculas y se traduce histológicamente como:

- Esteatosis
- Necrosis hepatocelular
- Colestasis (por interferencia de la excreción biliar a la sangre)
- Escasa inflamación

Figura 1. Resumen del mecanismo Intrínseco y su traducción histológica

Patrones		
INTRÍNSECO	Dosis dependiente Reproducible	Latencia en horas o días
Directa	Agente o metabolitos daño estructural en células u organelas	-Necrosis hepatocelular ZONAL (*zona3: paracetamol *periportal.: cocaína, fósforo) -Esteatosis -Colestasis (daño directo epitelio biliar) <u>-Escasa inflamación</u>
Indirecta	Metabolitos interfieren vías metabólicas concretas o daño selectivo receptores de membrana o macromoléculas. Citocromo P450	-Esteatosis -Necrosis hepatocelular -Colestasis (interferencia excreción biliar a la sangre) <u>Escasa inflamación</u>

En el mecanismo idiosincrásico, la latencia entre la ingesta del fármaco/tóxico es mayor que en el intrínseco, entre 1 y 8 semanas, pudiendo recurrir con un periodo de latencia más corto tras re-exposición.

Hay 2 vías:

INMUNOLÓGICA: es una respuesta inmune mediada por células B y T. Se traduce histológicamente por:

- Reacción tipo HAI
- Reacción inmunoalérgica:
 - eosinófilos
 - granulomas
- Síndrome de los ductos evanescentes

METABÓLICA: La susceptibilidad al daño aumenta por la incapacidad genética o adquirida para no eliminar los metabolitos tóxicos

Figura 2. Resumen del mecanismo idiosincrásico y su traducción histológica

IDIOSINCRÁSICO (Hipersensibilidad)	Dosis independiente Difícil de reproducir	Fiebre, rash, eosinofilia Latencia 1-8 semanas Recurrencia tras re-exposición con periodo de latencia más corto
Inmunológica	Metabolitos reac macromoléculas Respuesta inmune mediada cel B y T AutoAc.	-Reac tipo autoinmune HAI -Reac. Inmunoalérgica . Se acompaña de síntomas sistémicos de hipersensibilidad Eosinófilos, granulomas. Sdr Ductos evanescentes
Metabólica	Susceptibilidad al daño aumenta por la incapacidad genética o adquirida para no eliminar metabolitos tóxicos. Latencia variable	

En la siguiente figura (Figura 3) se incluye un resumen de fármacos/tóxicos, algunos de uso habitual, con su mecanismo de actuación y traducción histológica.

Figura 3. Mecanismo de actuación de fármacos/tóxicos.

INTRÍNSECA		
	Esteatosis microvesicular Fosfolipidosis Necrosis hepatocelular Fibrosis Colestasis Venoclusión Angiosarcoma	Valproato Amiodarona Paracetamol(acetaminfen) Vitamina A Anticonceptivos Alcaloides pirolicídicos Clorhidrato de vinilo
IDIOSINCRÁSICA		
	Hepatitis Colestasis Granulomas	Isoniazida Amoxicilina-Ac Clavulánico Alopurinol

PATRONES LESIONALES HEPÁTICOS

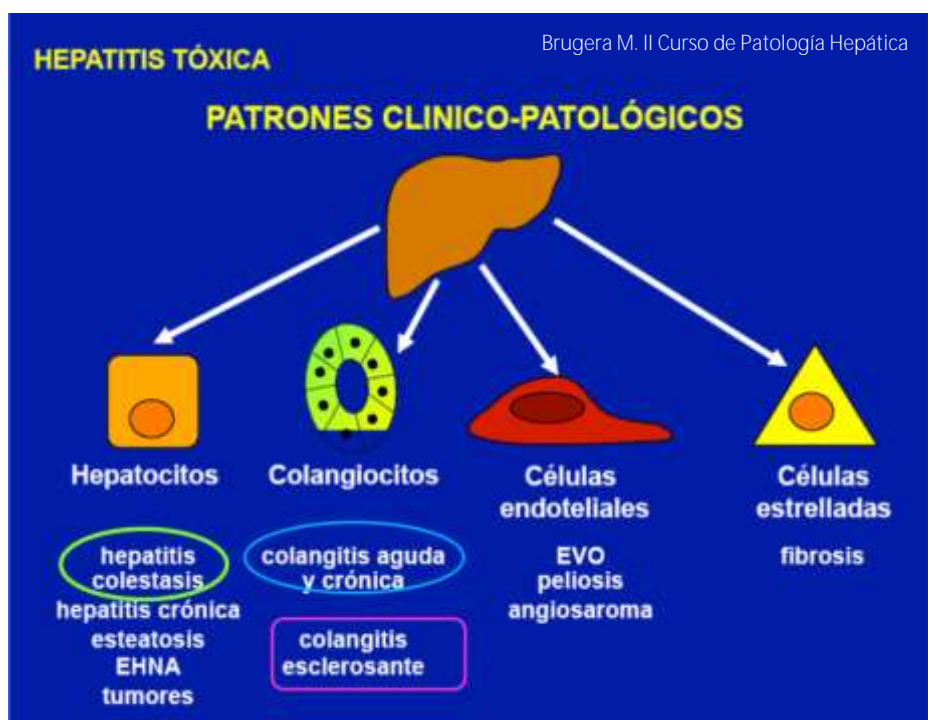
Hay numerosos patrones lesionales hepáticos descritos en relación con toxicidad por fármacos/tóxicos (4). Los más frecuentes son los 4 primeros, que son los que vamos a describir en este capítulo:

- Colestásico
- Necroinflamatorio (Hepatítico/HAI)
- Esteatosis/Estoatohepatitis
- Lesiones vasculares (SOS)
- Fibrosis/Cirrosis
- Desarrollar neoplasias (adenomas, angiosarcomas, Hepatocarcinoma)
- Cambios adaptativos (inclusiones celulares, pigmentos)

La traducción histológica del daño hepático dependerá sobre qué parte del hígado actúe el fármaco/tóxico [18,19]. (Figura 4). Así, si actúa sobre:

- Los hepatocitos :
 - Hepatitis colestásica
 - hepatitis crónica
 - esteatosis
 - EHNA
- Los colangiocitos :
 - colangitis aguda o crónica
 - colangitis esclerosante
 - Las células endoteliales:
 - EVO (Enfermedad venoclusiva)
 - peliosis
 - angiosarcoma
- Las células estrelladas:
 - fibrosis

Figura 4. Patrones clínico-patológicos Hepatitis Tóxica. (Bruguera M. II Curso Patológica Hepática)



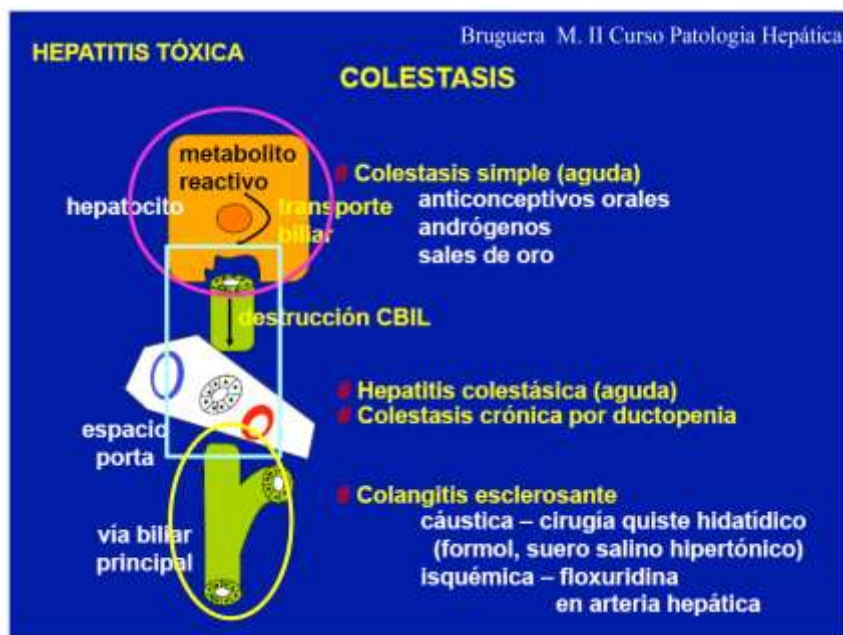
PATRÓN COLESTÁSICO

Dentro del patrón colestásico, el daño se puede producir a varios niveles (Figura 5): dentro del hepatocito, en el espacio porta o en relación con la vía biliar [12,20,21].

- En el hepatocito se produce por alteración del transporte biliar y se traduce en: una colestasis simple (aguda) (p.e. anticonceptivos orales, andrógenos o sales de oro).
- La destrucción del ducto biliar interlobulillar en el espacio porta se traduce en: hepatitis colestásica (aguda) o colestásica crónica con ductopenia.
- La destrucción de la vía biliar principal presentaría una morfología similar a la colangitis esclerosante. Esta destrucción se puede producir por un mecanismo cáustico o isquémico:
 - mecanismo cáustico, por inyección de formol o suero salino en la cirugía del quiste hidatídico
 - mecanismo isquémico, por inyección de floxuridina en la arteria hepática en el tratamiento de las metástasis de cáncer de colon.

Por lo tanto, en función del lugar donde se produce el daño y en función del tiempo de evolución del mismo, el patrón colestásico lo podemos dividir en dos grandes grupos de colestasis aguda (colestasis blanda o hepatitis colestásica) y de colestasis crónica, con ductopenia o con un patrón de fibrosis/esclerosis periductal (12, 13, 25).

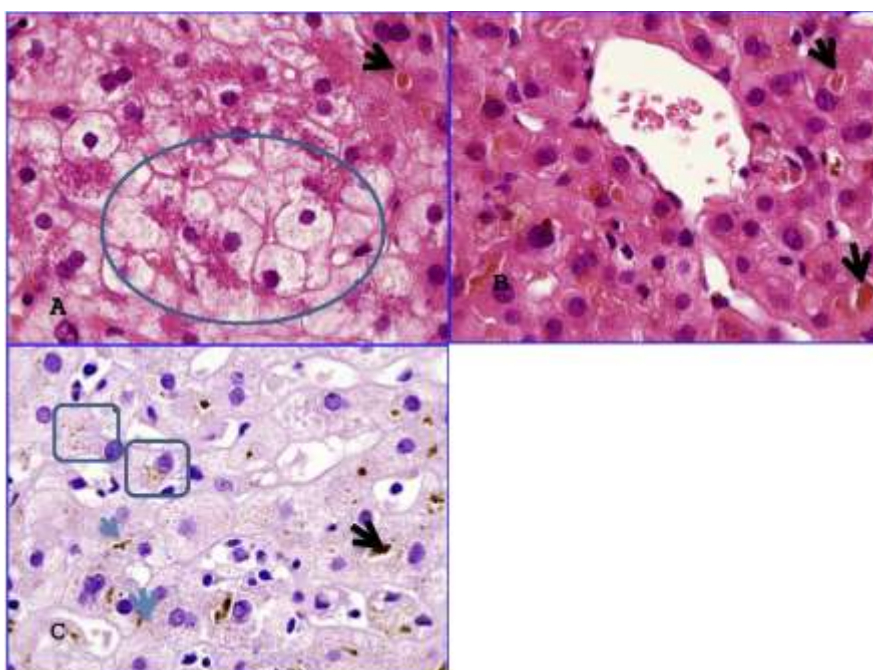
Figura 5. Esquema de patrones lesionales colestásicos en relación con localización daño.



Colestasis agudas: Colestasis blanda, simple o pura

Se caracteriza por identificarse material biliar, generalmente en localización centrolobulillar, en el citoplasma de los hepatocitos, células de Kupffer, y en el canalículo biliar. En los hepatocitos se producen cambios adaptativos, con aumento del tamaño, denominado «degeneración plumosa». Hay escaso componente inflamatorio portal y lobulillar asociado [15,21]. Los fármacos que se asocian a colestasis blanda son los Estrógenos, ACO, la nutrición parenteral y la warfarina [15,21].

Figura 6. Colestasis simple secundaria a toxicidad por Gemcitabina. A) (H/E 40X). Degeneración plumosa hepatocelular (círculo). B) (H/E 40X). Colestasis canalicular (flecha negra) centrolobulillar. C) (PAS-D). Colestasis canalicular, hepatocelular (rectángulo), Kupfferiana (flecha azul)



Por lo tanto en la colestasis blanda (Figura 6) hay:

- Colestasis canalicular
- Colestasis hepatocelular y Kupfferiana
- Degeneración plumosa
- Escasa inflamación portal/lobulillar
- Mínimo o ausente daño hepatocelular y reacción ductulillar

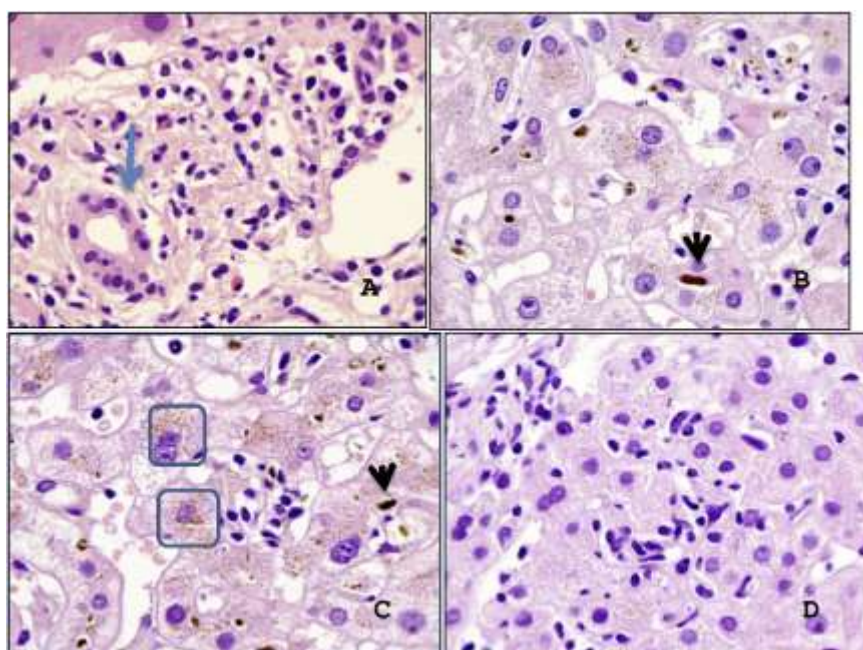
Colestasis agudas: Hepatitis colestásica

Es el patrón más frecuente en DILI [23]. Se caracteriza por alteraciones similares a la colestasis blanda, asociando cambios inflamatorios tanto portales como lobulillares, con daño del epitelio del ducto biliar interlobulillar, con o sin reacción ductulillar asociada. En los espacios porta el infiltrado inflamatorio está constituido por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. Los cambios necroinflamatorios lobulillares se traducen en aumento de la celularidad sinusoidal pudiendo disponerse en pequeños acúmulos [15]. Los fármacos que se asocian a la hepatitis colestásica son la asociación amoxicilina+ácido clavulánico, antibióticos macrólidos (eritromicina), antipsicóticos (clorpromacina) [12, 24]

Por lo tanto en una Hepatitis colestásica hay:

- Colestasis hepatocelular y canalicular (Figuras 7 B y C)
- Degeneración plumosa
- Inflamación portal/lobulillar predominio linfocitario y variable células plasmáticas y eosinófilos (Figura 7A)
- Daño del epitelio del ducto biliar interlobulillar/colangitis linfocitaria (Figura 7A)
- Actividad necroinflamatoria lobulillar (Figuras 7 D y C), con Necrosis hepatocelular: desde necrosis de células aisladas hasta necrosis confluentes
- Puede observarse reacción ductulillar con Neutrófilos
- No hay ductopenia

Figura 7. Hepatitis colestásica por amoxicilina+ácido clavulánico (H/E 40X). A)-Espacio porta con infiltrados inflamatorios de células plasmáticas, linfocitos y eosinófilos. Ducto biliar interlobulillar (flecha azul) con alteración epitelio y permeación por linfocitos. B y C) Colestasis Hepatocelular (rectángulo), Kupfferiana y canalicular (flecha). C y D) Inflamación lobulillar con aumento de la celularidad sinusoidal.



Colestasis crónica: Colestasis prolongadas y ductopenia

Se producen cuando el cuadro cursa con más de 6 meses de evolución [12]. Pueden presentarse con un patrón morfológico similar a la CBP (colangitis biliar primaria) o a la CEP (colangitis esclerosante primaria) o como el Síndrome de los ductos evanescente, que tiene un patrón ductopénico. Cuando se presenta un patrón morfológico similar a una CBP o CEP [15,25,26] histológicamente se puede observar un grado variable de inflamación, lesión del ducto biliar interlobulillar, reacción ductulillar y daño hepatocelular.

Dentro de los cuadros de colestasis crónica nos centraremos en el Síndrome de los ductos evanescentes [27,28,29] en el que se distinguen 2 fases:

Fase Aguda (Figura 8):

- En los espacios porta se identifica variable inflamación con linfocitos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas.
- El ducto biliar interlobulillar muestra contornos irregulares y cambios epiteliales, con degeneración eosinofílica, y picnosis nuclear, pudiendo identificarse permeación del epitelio por células inflamatorias. A veces hay atrofia y fibrosis periductal, reacción ductulillar y colangiolitias.
- En el lobulillo hay ligera inflamación, con aumento de la celularidad sinusoidal, disponiéndose en acúmulos
- Colestasis hepatocelular y canalicular de predominio centrolobulillar. Ligeramente inflamación

Fase Crónica (Figura 9):

- Hay escasa inflamación en el espacio porta.
- Se observa progresión del daño del ducto biliar, con espacios porta en los que no se identifica el ducto biliar interlobulillar (ductopenia) o, si se identifica, presenta marcada atrofia.
- Hay reacción ductulillar.
- En el lobulillo hay cambios de colestasis prolongada (colestasis canalicular, degeneración plumosa hepatocitaria, cuerpos de Mallory, formación de rosetas por los hepatocitos y acúmulos de células espumosas)

Dentro de los fármacos asociados a este síndrome se incluyen antibióticos como la amoxicilina+clavulánico [30] y el trimetoprim/sulfametoxazol; antiinflamatorios como el naproxeno y el ibuprofeno y antidepresivos como la Sertralina [29].

Por lo tanto, en el Síndrome de los ductos evanescentes se caracteriza por:

Fase Aguda	Fase Crónica
<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación portal variable • Epitelio del ducto biliar con células inflamatorias • Cambios degenerativos (degeneración eosinofílica) • atrofia • Colestasis hepatocelular y canalicular • Ligeramente inflamación lobulillar 	<ul style="list-style-type: none"> • Escasa inflamación portal • Progresión daño ducto biliar • Ductopenia • Colestasis prolongada (colestasis canalicular, Degeneración plumosa hepatocitaria, cuerpos de Mallory, formación de rosetas por los hepatocitos, acúmulos de células espumosas)

Figura 8. Síndrome de los ductos evanescentes por Sertralina. Fase aguda. (H/E 20x). A) Inflamación portal, con cambios degenerativos del epitelio del ducto biliar interlobulillar (flechas). B) Cambios de colestasis prolongada lobulillares y ligera inflamación lobulillar.

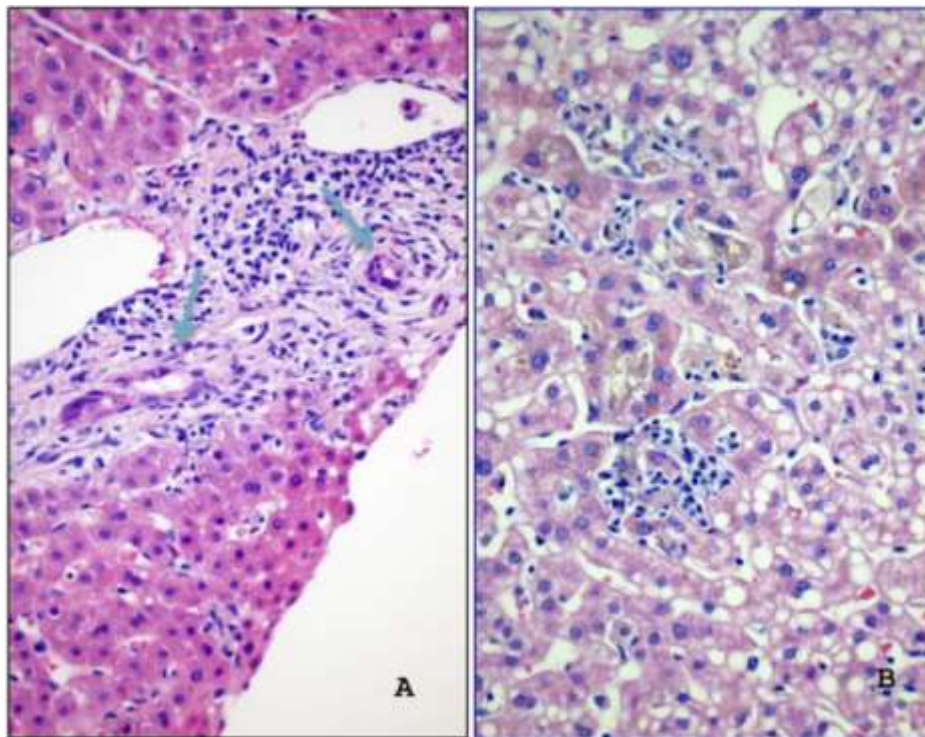
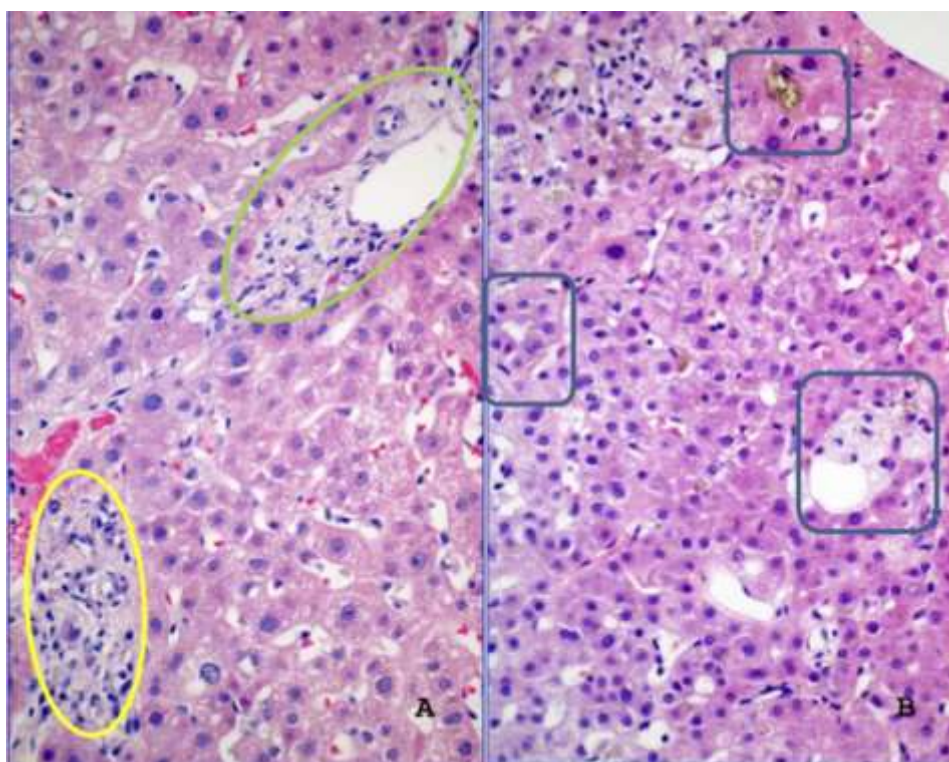


Figura 9. Síndrome de los ductos evanescentes por Sertralina. Fase Crónica. (H/E 20x). A) Escasa inflamación portal con daño del ducto biliar interlobulillar y ductopenia (señalados con forma circular). B) Cambios de colestasis prolongada con degeneración plumosa hepatocitaria, formación de rosetas por los hepatocitos y acúmulos de células espumosas (señalados con forma rectangular).



Colestasis crónica: Fibrosis/esclerosis periductal

Presenta un patrón similar a CEP [12]. Se caracteriza por fibrosis y estenosis afectando vía biliar intra y extrahepática. Se produce por un mecanismo tóxico-isquémico en relación con la infusión de 5 Fluorodexiuridina en la arteria hepática en el tratamiento del cáncer de colon metastásico [31,32], o en el uso de escolicidas (Formaldehído y Clorhidrato de sodio) en el tratamiento de los quistes hidatídicos [33,34].

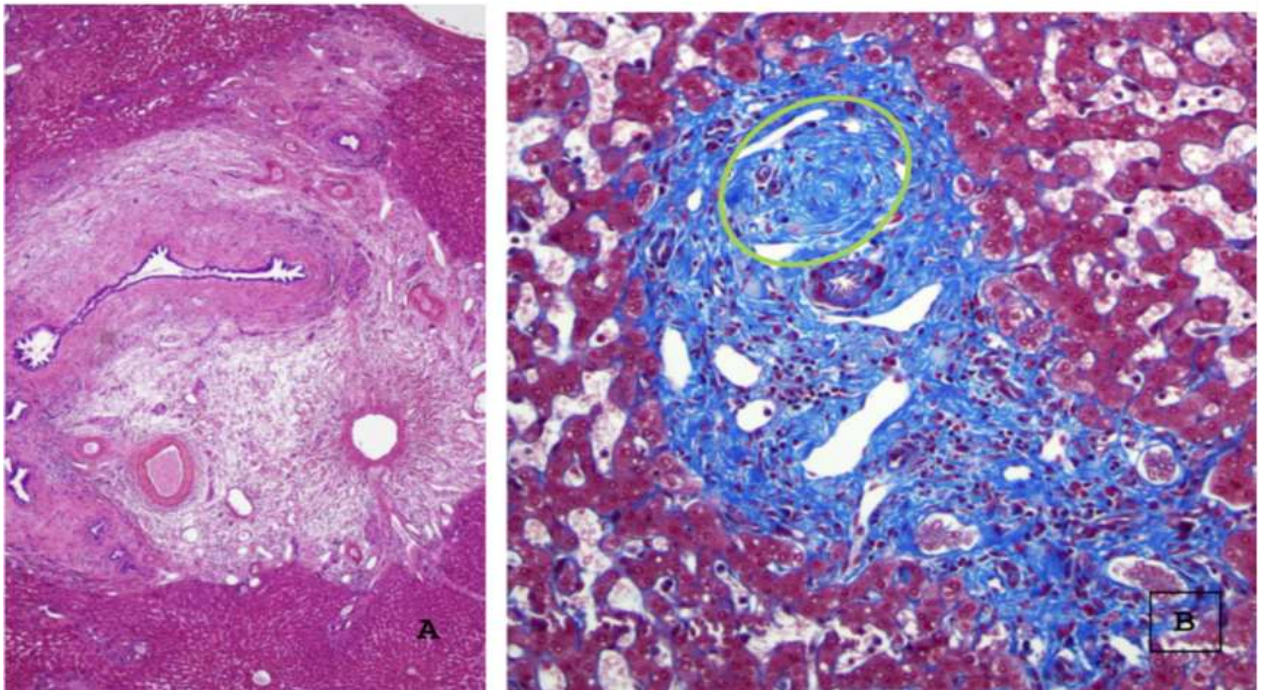
Histológicamente se identifican los siguientes cambios:

- Los espacios septales o segmentarios, próximos al hilio hepático, presentan una disposición concéntrica del colágeno alrededor de la vía biliar
- Hay ausencia del ducto biliar interlobulillar en los espacios porta, que ha sido sustituido por una cicatriz fibrosa
- La afectación del parénquima es variable, con áreas sin alteraciones y otras con cambios colestásicos, pudiendo identificarse también aumento del componente inflamatorio lobulillar, con presencia de reacción granulomatosa en relación con destrucción de la vía biliar.

Por lo tanto, en la fibrosis/esclerosis periductal (Figura. 10) hay:

- Disposición concéntrica del colágeno en espacios septales y segmentarios
- Ausencia del ducto biliar interlobulillar en espacios porta, sustituido por cicatriz fibrosa
- Parénquima con afectación variable,
 - normal
 - cambios colestásicos
 - inflamación crónica

Figura10. Fibrosis/esclerosis ductal por escolicidas . A (H/E 10x. Disposición concéntrica del colágeno en espacios segmentarios. B (tricromico de Masson). Ausencia ducto biliar interlobulillar en espacios porta sustituido por cicatriz fibrosa (señalada con círculo)



CUADROS RESUMEN

Se incluyen en los siguientes cuadros las características histológicas del patrón colestásico, divididos en dos grandes grupos de colestasis aguda (colestasis blanda o hepatitis colestásica) y de colestasis crónica con ductopenia o con un patrón de fibrosis/esclerosis periductal, con las entidades con las que se debe realizar diagnóstico diferencial y los fármacos/tóxicos que pueden producir dichos patrones.

Patrón	Características histológicas	DD
COLESTASIS AGUDA	COLESTASIS PURA C, HEPATOCANALICULAR ZONA 3 No inflamación destacable	Sepsis, Shock Sdr paraneoplásicos Fases iniciales obstrucción. grandes conductos Colestasis del embarazo
	HEPATITIS COLESTÁSICA -Colestasis hepatocelular -Actividad necroinflamatoria	Hepatitis vírica aguda HAI aguda/ E. Wilson Obstrucción biliar intra y extrahepática
COLESTASIS CRÓNICA	COLESTASIS PROLONGADA/ DUCTOPENIA - 50%Ductos biliares <i>ductopenia</i> -Colatostasis periportal	CEP
	TIPO CBP -Lesión biliar florida -Colatostasis	CBP, CAI Obstrucción grandes conductos

Patrón	Características Histológicas	DD
FIBROSIS/ESCLEROSIS PERIDUCTAL	TIPO CEP -Daño ducto biliar -Colestasis variable -Escasa inflamación lobulillar	CEP Obstrucción grandes conductos largo tiempo de evolución

Patrón	Características histológicas	
COLESTASIS AGUDA	<u>COLESTASIS PURA</u>	-Esteroides anabolizantes -ACO -Warfarina
	<u>HEPATITIS COLESTÁSICA</u>	-Antibióticos macrólidos (eritromicina) -Amoxicilina-ac. Clavulánico -Antipsicóticos (clorpromacina)
COLESTASIS CRÓNICA	<u>COLESTASIS PROLONGADA/ DUCTOPENIA</u>	-Antibióticos (amoxicilina) -Antifúngicos -Anticonvulsivantes (carbamacepina, fenitoina) -Antipsicóticos (amitriptilina)

Patrón	Características Histológicas	DD
<u>FIBROSIS /ESCLEROSIS PERIDUCTAL</u>	<u>TIPO CEP</u>	-5 Fluorodexoxiuridina en art. Hepática (ca colon metastásico) -Formaldehido y Clorhidrato de sodio (tto quistes hidatídicos)

Bibliografía

1. Giordano CM, Zervos XB. Clinical manifestations and treatment of drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2013;17:565–73.
2. Bjornsson ES, Hoofnagle JH. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based upon published case reports. *Hepatology* 2016;63(2):590–603.
3. Wai CT. Presentation of drug-induced liver injury in Singapore. *Singapore Med J*. 2006; 47:116–120.
4. Wai CT, Tan BH, Chan CL, et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int* 2007;27(4):465–74.
5. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135(6): 1924–34.
6. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN Prospective Study. *Gastroenterology* 2015; 148(7):1340–52
7. Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005; 42(2):481–9.
8. Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, et al. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(11):2396–404.
9. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology* 2009; 49(6):2001–9.
10. Gupta NK, Lewis JH. The use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease [review article]. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(9):1021–41
11. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008; 135(6):1924–1934.
12. Kalyan Ram Bhamidimarri, MD, MPH, Eugene Schiff, MD. Drug-Induced Cholestasis. *Clin Liver Dis* 2013;17:519-531
13. Yoon E, Babar A, Choudhary M, et al. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *J Clin Transl Hepatol*. 2016 4(2):131–142.
14. Farrell GC. Drugs and steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. 2002; 22(2):185–194.
15. Zhang X, Ouyang J, Thung SN. Histopathologic manifestations of drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2013; 17:547–64.
16. Liyun Yuan, MD, PhD, Neil Kaplowitz, MD. Mechanisms of Drug-induced Liver Injury. *Clinics in Liver Disease*, 2013; 17(4): 507-518
17. Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol*. 2009; 62(6):481–492.
18. Stephens C, Andrade RJ, Lucena MI. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14(4): 286–92.
19. Yuan L, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis* 2013; 17(4):507–18.

20. Bjornsson ES, Jonasson JG. Drug-induced cholestasis. *Clin Liver Dis* 2013;17(2):191-209.
21. Sánchez-Osorio M, Duarte-Rojo A, Martínez-Benitez B, et al. Anabolic–androgenic steroids and liver injury. *Liver International* 2008; 28: 278–282.
22. Drug effects. Overall approach to liver biopsy and drug reaction 120-146. In **biopsy interpretation of the liver. Michael S. Torbenson, MD. 2015 by Wolter's Kluwer Health**
23. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology* 2014; 59(2):661–70.
24. Ishak KG, Irey NS. Hepatic injury associated with the phenothiazines. Clinicopathologic and follow-up study of 36 patients. *Arch Pathol* 1972; 93: 283–304
25. Lewis JH, Zimmerman HJ. Drug- and chemical-induced cholestasis. *Clin Liver Dis.* 1999; 3: 433–464
26. Mohi-ud-din R, Lewis JH. Drug- and chemical-induced cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2004; 8:95–132
27. Degott C, Feldmann G, Larrey D, et al. Drug-induced prolonged cholestasis in adults: a histological semiquantitative study demonstrating progressive ductopenia. *Hepatology* 1992; 15(2):244–51.
28. Desmet VJ. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease. *J Hepatol* 1997; 26(Suppl. 1):31–5
29. Tejedor-Tejada J, García-Pajares F, Madrigal Rubiales B. Hepatobiliary and Pancreatic: Sertraline-induced vanishing bile duct syndrome treated with plasmapheresis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Mar;34(3):488.
30. Richardet J-P, Mallat A, Zafrani ES, et al. Prolonged cholestasis with ductopenia after administration of amoxicillin/clavulanic acid. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1997–2000.
31. Doria MI Jr, Shepard KV, Levin B, et al. Liver pathology following hepatic arterial infusion chemotherapy: hepatic toxicity with FUDR. *Cancer* 1986; 58(4):855–61.
32. Ludwig J, Kim CH, Wiesner RH, et al. Floxuridine-induced sclerosing cholangitis: An ischemic cholangiopathy? *Hepatology.* 1989; 9:215–218
33. Hohn DC, Rayner AA, Economou JS, et al. Toxicities and complications of implanted pump hepatic arterial and intravenous floxuridine infusion. *Cancer* 1986; 57(3):465–70
34. Castellano G, Moreno-Sanchez D, Gutierrez J, et al. Caustic sclerosing cholangitis. Report of four cases and a cumulative review of the literature. *Hepatogastroenterology.* 1994; 41:458–470.

Hepatopatía por fármacos y tóxicos. Patrones lesionales. Patrón necroinflamatorio o patrón de «hepatitis»

Yolanda Rodríguez Gil¹, Cristina Murillo Lázaro², Ana Teijo Quintans¹, Francisco Colina Ruizdelgado¹

1. *Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

2. *Hospital Virgen de la Salud. Toledo*

INTRODUCCIÓN

La base del diagnóstico diferencial de las hepatopatías causadas por fármacos es conocer que no existen características patognomónicas de reacción adversa a fármacos y que un mismo medicamento o suplemento alimenticio puede causar varios patrones de toxicidad. El método más apropiado es considerar la toxicidad como un posible diagnóstico diferencial en todos los casos, especialmente si hay una alta sospecha clínica por la relación temporal, si el cuadro no cumple con las características clínicas y serológicas de las hepatopatías conocidas y si el patrón morfológico es atípico o mezcla diferentes patrones de forma inesperada para otras etiologías.

Los patrones necroinflamatorios de toxicidad son el patrón de lesión más frecuente del daño causado por fármacos o toxinas, aunque este patrón puede presentarse asociado a otros patrones. Por ejemplo, el patrón inflamatorio «hepatítico» puede asociarse a colestasis, «hepatitis colestásica», o desarrollarse sobre un fondo de esteatosis.

Los mecanismos involucrados en el patrón necroinflamatorio determinan el modo de presentación de las lesiones. Debe diferenciarse entre la toxicidad intrínseca (ya sea por toxicidad directa o inducida por metabolitos derivados del fármaco), que da lugar más frecuentemente a un patrón de «necrosis coagulativa zonal», y la toxicidad idiosincrática, esta última independiente de la dosis y que puede tener lugar por dos procesos diferentes, metabólico o inmuno-alérgico. El mecanismo metabólico depende de mecanismos individuales y genéticos, que determinan la capacidad de las vías de detoxificación y la generación de metabolitos y está condicionada por la interacción con otros fármacos que pueda tomar el paciente. Éste es el mecanismo habitual de la toxicidad inducida por el ácido valproico o la isoniazida. El otro proceso de que da lugar a toxicidad idiosincrática es la reacción inmuno-alérgica, dependiente de factores individuales que incluyen la previa exposición al fármaco o sus análogos. Puede tener lugar mediante los dos procesos de reacción de hipersensibilidad más frecuentes: la reacción tipo 1, que muestra un patrón inflamatorio mixto con eosinófilos en los espacios porta, en los sinusoides y a veces en el lobulillo. Estas lesiones raramente se biopsian, ya que se suelen acompañar de signos clínicos evidentes de reacción alérgica, como son la urticaria, broncoespasmo o eosinofilia periférica, o incluso pueden tener elevación de IgE. Este mecanismo es responsable del cuadro más grave de síndrome DRESS (reacción adversa a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos). El otro mecanismo idiosincrático e impredecible suele ser una reacción

inmunológica de tipo 4. En este caso la inflamación está mediada por linfocitos T, que se hacen sensibles al fármaco, liberan citocinas y reclutan células inflamatorias de tipo mixto, dando lugar a un patrón hepatítico, a veces con linfocitos, neutrófilos, ocasionales eosinófilos y pocas plasmáticas, y a veces con un intenso infiltrado plasmocelular que simula una hepatitis autoinmune. En ocasiones este mecanismo se acompaña del desarrollo de autoanticuerpos, siendo muy parecido a una hepatitis autoinmune. Su curso suele ser mejor que la hepatitis autoinmune dado que la discontinuación del fármaco condiciona una buena respuesta a los corticoides y un buen pronóstico en la mayor parte de casos [1].

LESIONES BÁSICAS

El patrón necroinflamatorio viene determinado por dos lesiones básicas que se manifiestan en distintos grados: la necrosis y la inflamación. El espectro es todo el imaginable.

La necrosis puede ser desde leve necrosis salpicada, con muerte unicelular o pequeños grupos de hepatocitos necróticos, hasta necrosis zonal, ya sea central (caso del Paracetamol o acetaminofeno) o periportal (caso de la cocaína y sulfato ferroso), o incluso necrosis submasiva o masiva (Figura 1 a,b,c).

Todo este espectro puede acompañarse de más o menos inflamación, que puede ser portal, lobulillar o ambas (Figura 2). También el tipo de inflamación es variable, con más eosinófilos, si el mecanismo es una toxicidad idiosincrática mediada por fenómenos de hipersensibilidad de tipo 1, o más linfocitaria y plasmocelular en el mecanismo tipo 4.

Cada fármaco puede dar lugar a varios patrones de toxicidad, pero suelen tener predominancia por unos concretos. Por ello debe recurrirse a las listas de patrones asociados a cada fármaco, para determinar si un patrón apreciado en la biopsia es compatible con un fármaco en concreto. Es útil consultar la página PubMed, las bases de datos de los ensayos clínicos, y la página web gratuita americana <http://livertox.nlm.nih.gov>.

Figura 1. Diferentes grados de necrosis asociada a toxicidad farmacológica. 1a Presencia de necrosis en forma de células necróticas aisladas, que permite ver hepatocitos apoptóticos dispersos por el lobulillo. Suele acompañarse de inflamación lobulillar. 40x, HE; 1b Tejido hepático del área centrolobulillar con necrosis zonal perivenular (zona 3). 40x HE; 1c Parénquima hepático con extensas áreas de necrosis confluyente que se acompaña de hemorragia. No se ven apenas hepatocitos supervivientes. Las zonas rojizas corresponden a áreas de necrosis y hemorragia. No hay verdadera fibrosis sino tejido conectivo laxo en las áreas de colapso. 40x Tricrómico de Masson.

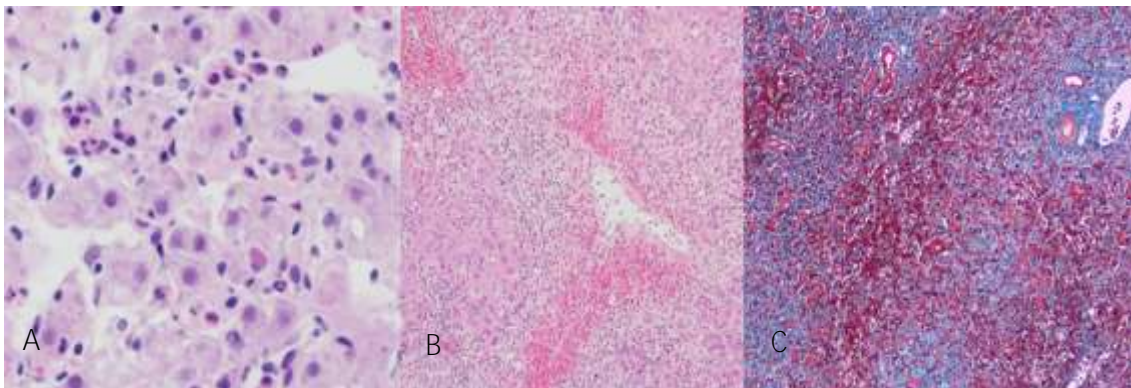
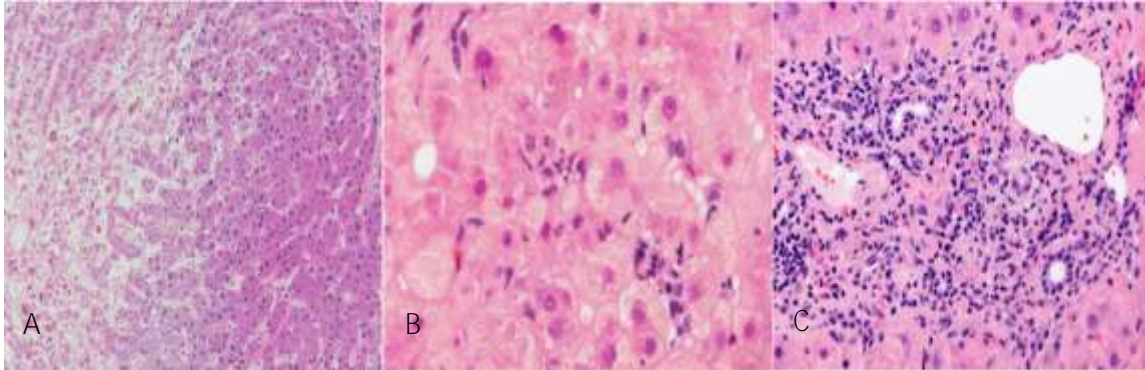


Figura 2. Diferentes grados de inflamación asociados al patrón necroinflamatorio de toxicidad farmacológica. 2ª Parénquima hepática con presencia de necrosis zonal extensa en ausencia de inflamación característico de la toxicidad por paracetamol en zona 3. 40x HE; 2b Lobulillo hepático con inflamación salpicada en un ejemplo de toxicidad por claritromicina. 200x HE; 2c Espacio porta con inflamación portal y patrón de hepatitis crónica con abundantes infiltrados inflamatorios portales (ejemplo de toxicidad por ciprofloxacino en paciente con tratamiento continuado por prostatitis) 100x HE.



PATRONES NECROINFLAMATORIOS

Los patrones necroinflamatorios pueden subdividirse según sus características morfológicas. Esta subdivisión es útil ya que facilita los diagnósticos diferenciales, acota los fármacos que pueden estar involucrados en los casos de pacientes que toman varias medicaciones y permite dirigir las investigaciones según los hallazgos encontrados en la biopsia.

Los principales patrones necroinflamatorios son:

- Necrosis coagulativa aguda zonal (perivenular/periportal/zona 2)
- Hepatitis aguda
- Hepatitis granulomatosa
- Hepatitis similar a mononucleosis infecciosa
- Hepatitis aguda fulminante
- Hepatitis crónica
- Hepatitis en resolución

No debe confundirse el patrón «hepatitis aguda morfológica» con la forma de presentación de la toxicidad farmacológica como «hepatitis aguda clínica». Las lesiones morfológicas subyacentes a la presentación como una hepatitis aguda clínica son muy variadas, pudiendo adoptar todos estos patrones: necrosis zonal o masiva con escasa inflamación; hepatitis aguda morfológica con relevante inflamación lobulillar o portal y lobulillar; hepatitis aguda con eosinófilos, que se acompaña de síntomas sistémicos, hipereosinofilia periférica, fiebre y linfadenopatías en el síndrome DRESS; hepatitis aguda clínica con patrón de necrosis fulminante (necrosis masiva o submasiva); hepatitis crónica con fibrosis, pero con presentación aguda [1].

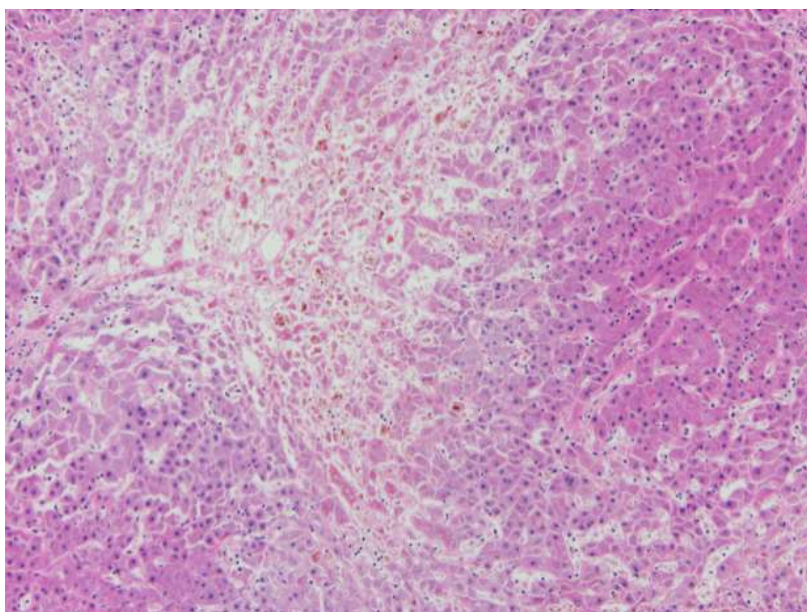
Pasamos a describir cada uno de los patrones.

Patrón de Necrosis coagulativa aguda zonal

Es el patrón lesional causado por los fármacos y metabolitos que poseen toxicidad intrínseca. Es reproducible y dosis dependiente.

Lo más frecuente es la afectación en zona 3. Este patrón es característico de paracetamol (acetaminofeno) [1], toxicidad por setas (amanitas, lepiotas, galerinas) y también tóxicos industriales como el tetracloruro de carbono (presente en refrigerantes y extintores) o los herbicidas que contienen paraquat. Hay casos aislados de toxicidad por cocaína, que han mostrado necrosis en zona 3 (se hipotetiza que en relación a metabolitos derivados de ella y a la alteración del citocromo p450, que se distribuye de forma diferente en roedores y humanos). También puede afectar a la zona 1. El más infrecuente y peculiar es el patrón en zona 2, que se ha visto por toxicidad con Berilio. Aunque la necrosis de zona 1 o de zona 3 pueden extenderse a zona 2 (Figura 3).

Figura 3. Necrosis zonal extensa asociada a toxicidad intrínseca a paracetamol. En este caso, afectando a zona 3 en un tercio del lobulillo.



Los hepatocitos necróticos muestran citoplasma eosinófilo y núcleos retraídos. Se agrupan en necrosis confluyente, con patrón característicamente zonal, que depende del tóxico inductor. Muestran poca inflamación acompañante, lo que resulta llamativo para el grado de necrosis. Si la necrosis es muy extensa por una toxicidad grave (recordemos que es dosis dependiente) puede no reconocerse el patrón zonal. En estos casos el informe anatomopatológico debe recoger el porcentaje del lobulillo que presenta necrosis en valores semicuantitativos, con aproximación del 10 %.

Los hepatocitos supervivientes pueden mostrar signos de daño hepatocelular con esteatosis de reciente aparición, habitualmente con vacuolas de tamaño pequeño o intermedio, y pueden tener colestasis.

Así mismo, puede observarse hiperplasia de células de Kupffer frecuentemente y a veces acumulación de hierro en las mismas. Si persiste en el tiempo puede haber una proliferación ductulillar leve, reactiva [2].

Las muestras recibidas pueden corresponder a cilindro transyugular, en pacientes muy deteriorados clínicamente, biopsia percutánea o incluso piezas de hepatectomía en paciente receptor de injerto, por la necesidad de trasplante en hepatitis fulminante. Ésta es la presentación clínica de algunos casos de toxicidad de patrón «necrosis coagulativa» cuando la necrosis afecta a más de la mitad del lobulillo hepático. En algunos casos de toxicidad por setas se llegan a necrosar más de 2/3 del lobulillo, lo que supone necesidad de trasplante inmediato. También está descrito en algunos casos de necrosis por cocaína, que se presenta en un paciente joven con hepatitis fulminante o subfulminante después del uso de drogas con fines recreativos.

Patrón de Hepatitis aguda

Es un patrón frecuente: de los casos de toxicidad idiosincrática, hasta un 20 % llega a presentarse con un patrón de hepatitis aguda pura. Se constituye por la presencia de inflamación lobulillar, con necrosis en diferentes grados, que puede asociar inflamación portal.

La necrosis se manifiesta en diferentes grados, desde focal a confluyente y se acentúa en la zona 3. Los hepatocitos pueden mostrar cuerpos acidófilos, balonización y a veces regeneración, rosetas, trabéculas dobles o mitosis como rasgos de regeneración.

La inflamación portal suele ser mixta, con linfocitos, plasmáticas y eosinófilos en variables grados, ocasionalmente con abundantes plasmáticas que hacen plantear el diagnóstico diferencial con hepatitis autoinmune (HAI). Puede tener hepatitis de interfase, si la inflamación portal es moderada. Si la inflamación lobulillar es moderada o intensa también se puede asociar a colestasis. Los hepatocitos supervivientes pueden tener esteatosis [3]. (Figura 4).

Figura 4. Patrón de hepatitis aguda. A) Patrón de hepatitis aguda con presencia de necroinflamación lobulillar. Se observan cuerpos acidófilos dispersos por el lobulillo y células inflamatorias con predominio mononuclear pero que incluyen ocasionales neutrófilos y a veces algún eosinófilo. Los hepatocitos adyacentes a la inflamación tienen degeneración balonizante. 40x HE; B) espacio porta donde también se identifica un componente inflamatorio, no muy prominente con célula de tipo mixto. 200x HE.

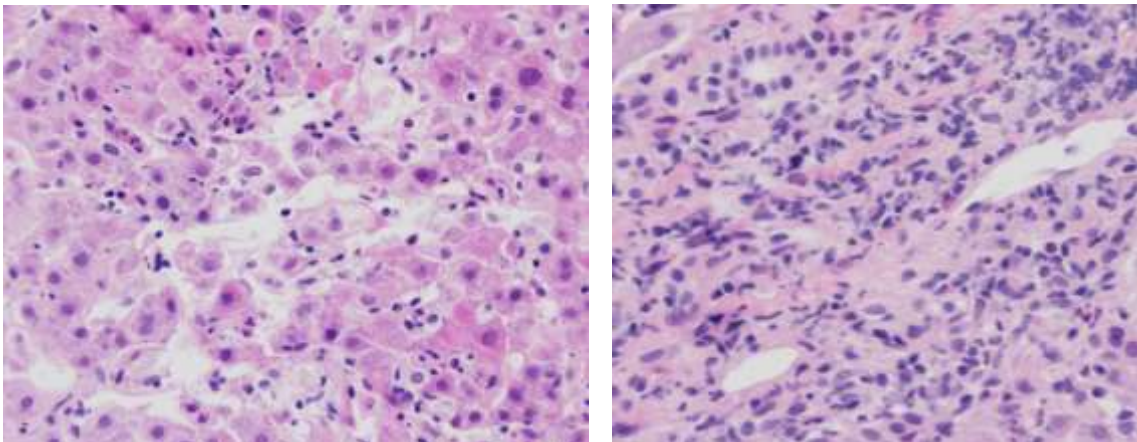
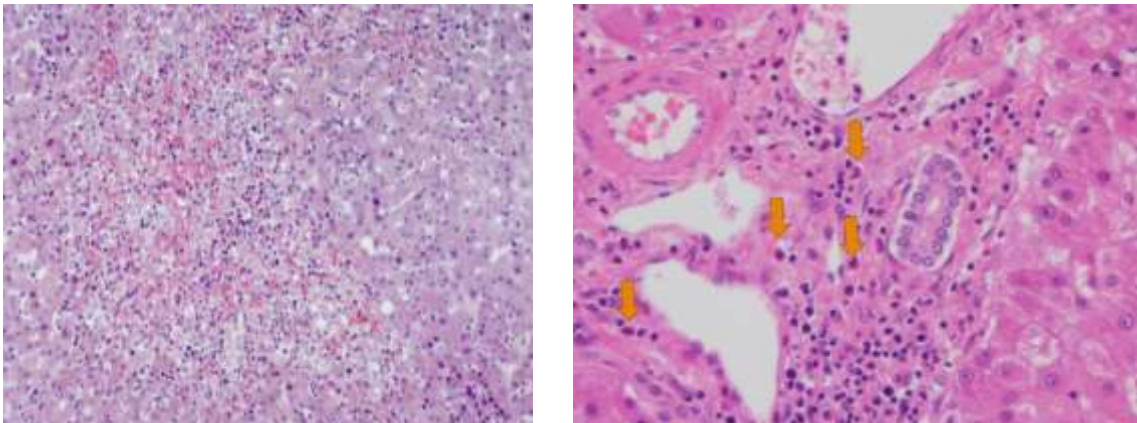


Figura 5. Patrón de hepatitis aguda grave. A) Hepatitis lobulillar con necrosis confluyente y un moderado infiltrado inflamatorio en un ejemplo de síndrome de elevación de transaminasas con eosinofilia (DRESS). HE. 10X; B) Espacio porta con presencia de inflamación leve-moderada y con eosinófilos asociado a síndrome DRESS. 40x HE.



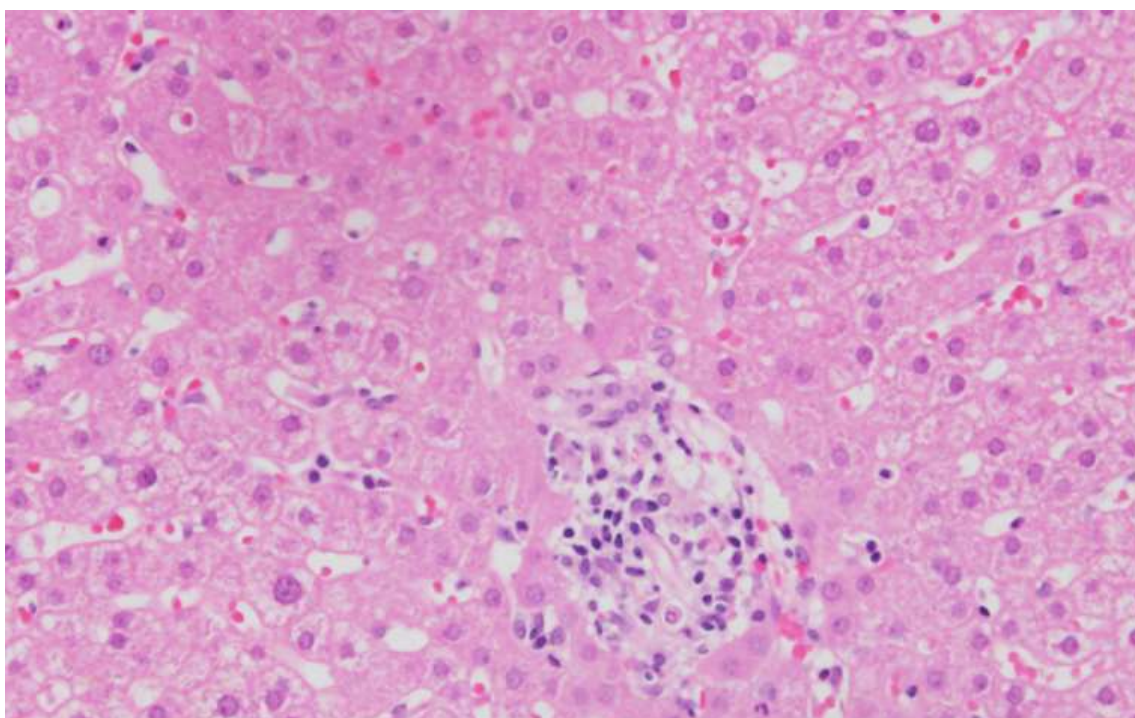
En ocasiones desencadenan el síndrome DRESS (eleva transaminasas con rash, urticaria, fiebre de hasta 38°, linfadenopatías y eosinofilia periférica). Es una reacción idiosincrática, mediada por hipersensibilidad tipo 1, con IgE. Las lesiones hepáticas subyacentes muestran patrón de hepatitis aguda, con diferentes grados de necrosis. Debido a su mecanismo, habitualmente incluye relevante componente de eosinófilos (Fig 5a,b). Ejemplos de fármacos que pueden causar este patrón son izonizada, adalimumab, ciprofloxacino, claritromicina, fenobarbital y preparados de herbolario [4].

Patrón de hepatitis granulomatosa

Este patrón puede presentarse en el 5 % de los casos de daño hepático de causa tóxica. Hay que hacer el diagnóstico diferencial con las otras muchas causas de hepatitis granulomatosa, como sarcoidosis, infecciones, colangitis biliar primaria, etc. La toxicidad representa el 30 % del total de casos de granulomas en el hígado [5]. Suele presentarse en el contexto de hepatitis con granulomas acompañantes y solo muy raramente los granulomas se presentan de forma aislada. Los granulomas pueden localizarse tanto en el lobulillo como en los espacios porta. Pueden ser epitelioides y bien definidos en algunos casos y en otros mal definidos. Los microgranulomas (entre 3-10 macrófagos) son muy inespecíficos, aunque frecuentes, en las toxicidades. Los granulomas en anillo son característicos de la toxicidad por alopurinol. En las toxicidades también puede haber granulomas de gran tamaño, pero no presentan necrosis, a diferencia de los infecciosos, ni fibrosis, lo que los diferencia de sarcoidosis. En cualquier caso, la toxicidad es un diagnóstico de exclusión, por lo que debe requerir tinciones de Ziehl Neelsen, Pas, Grocott para la presencia de microorganismos, buscar material refringente de tipo a cuerpo extraño, valorar la presencia de anticuerpos AMA, e indagar posibles causas de granulomatosis en la historia clínica.

Ejemplo de fármacos que pueden causar hepatitis con granulomas son: los antihipertensivos, anticonceptivos, anticonvulsivantes como fenitoína y carbamacepina, antireumáticos como quinidina, antiarrítmicos, metotrexate, etc. (Figura 6)

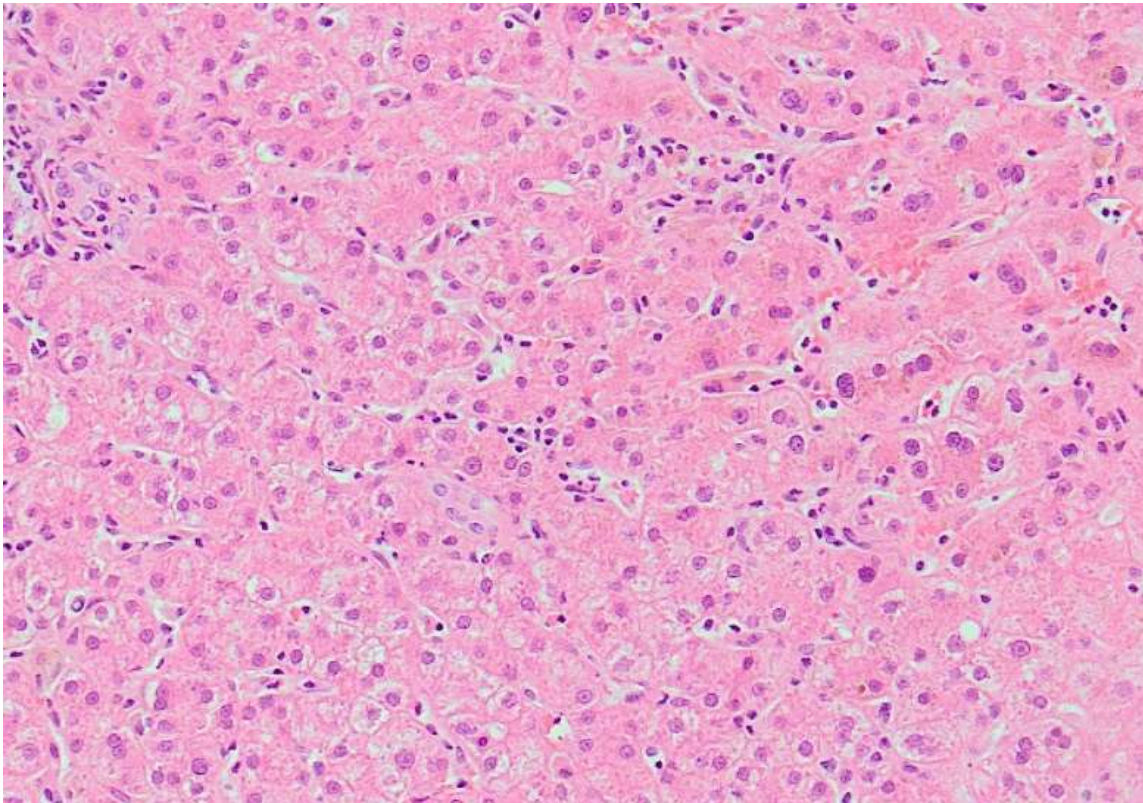
Figura 6. Toxicidad asociada a granulomas hepáticos. Parénquima hepático con presencia de granulomas de pequeño tamaño (microgranulomas) en un paciente con antecedentes de ingesta de metotrexate, suele acompañarse de hepatitis lobulillar. 20x HE.



Patrón de Hepatitis similar a Mononucleosis infecciosa

En ocasiones el patrón inflamatorio de algunos agentes tóxicos es similar al de la mononucleosis infecciosa. Se caracteriza por un infiltrado sinusoidal predominantemente de linfocitos, que se disponen en cadenas por el lobulillo con o sin agregados inflamatorios portales acompañantes [6]. Este patrón es característico de fármacos como la dapsona y la fenitoína. A veces, se acompaña de otros tipos inflamatorios como eosinófilos o granulomas. Siempre debe hacerse el diagnóstico diferencial con una verdadera hepatitis por Virus de Epstein Barr mediante una técnica de hibridación in situ (EBER), inmunohistoquímica (LMP) y/o carga viral en sangre (Figura 7).

Figura 7. Patrón de hepatitis similar a mononucleosis infecciosa. Parénquima hepático con presencia de infiltrado inflamatorio lobulillar, de marcado predominio linfocitario, distribuido por los sinusoides haciendo «filas». Obliga a descartar infección por Epstein barr virus. 20x HE



Patrón de Hepatitis Fulminante o subfulminante, masiva o submasiva

En ocasiones el patrón clínico de presentación es el de hepatitis fulminante o subfulminante, con fallo hepático agudo (que supone alteración de los índices de coagulación (INR>1,5 y Protrombina < 40 %) **junto con signos de insuficiencia hepática: encefalopatía hepática, ictericia...**).

El patrón morfológico subyacente es la necrosis masiva o submasiva. Este patrón puede deberse tanto a una toxicidad idiosincrática masiva, como la que puede ocurrir por un mecanismo de hipersensibilidad con hepatitis aguda grave (como a veces en el caso del síndrome DRESS), o más frecuentemente en toxicidades intrínsecas que producen necrosis coagulativa zonal. En casos graves esta necrosis puede alcanzar más de un tercio del lobulillo y producir fallo hepático fulminante. Una de las causas más frecuentes ha sido la intoxicación por paracetamol en dosis masivas. La inicial afectación en zona 3 puede no ser reconocible una vez la necrosis se ha extendido. La necrosis por paracetamol

comienza en zona 3, al igual que la toxicidad por la mayoría de setas, a diferencia de la necrosis en drogas recreativas, como la cocaína, que comienza en zona 3 o a veces en zona 1 y es susceptible de extenderse a todo el lobulillo.

A veces, la presentación como encefalopatía hepática puede corresponder a una cirrosis reagudizada. El diagnóstico diferencial con la necrosis masiva o submasiva requiere valorar si existía un daño crónico previo. La técnica de Masson puede ser muy útil para diferenciar el colapso de los hepatocitos de una verdadera fibrosis o hepatopatía de larga evolución reagudizada.

Figura 8. Necrosis masiva. En este caso, en el contexto de toxicidad por ingesta de setas. A veces es difícil visualizar la pérdida de hepatocitos que se manifiesta de color rojo con la técnica de Masson, que también permite diferenciar si es necrosis o pudiera haber fibrosis o una hepatopatía crónica subyacente. 40x Tricrómico de Masson.

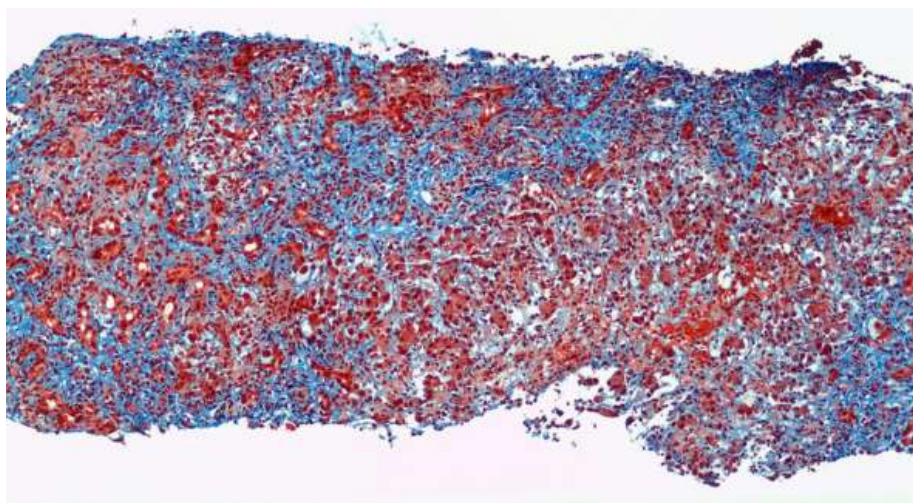
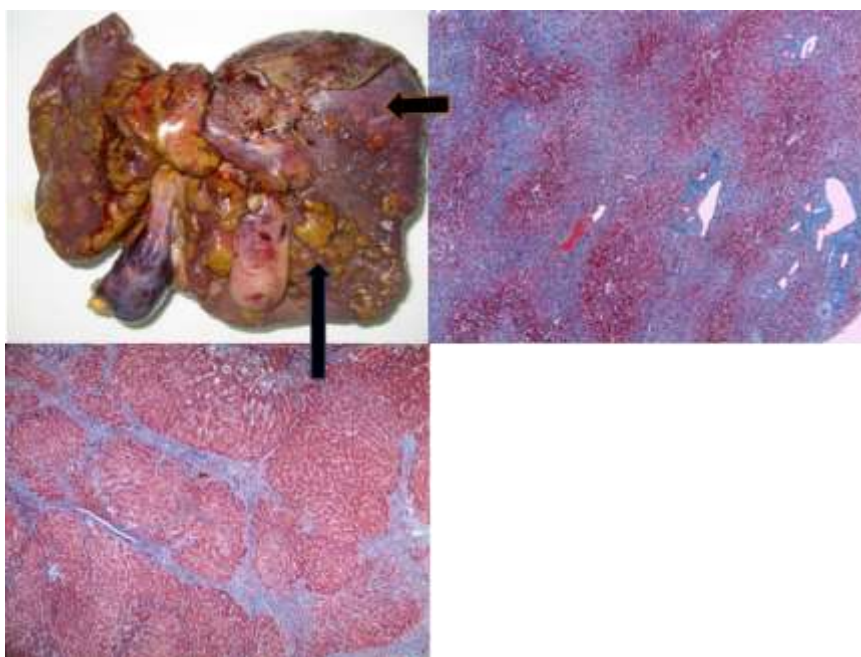


Figura 9. Transformación nodular regenerativa en necrosis submasiva. Las zonas que macroscópicamente aparecen rojizas (imagen derecha) corresponden en el estudio histológico a necrosis confluyente, con hemorragia y pérdida completa de hepatocitos. Las áreas amarillentas macroscópicamente, corresponden a zonas de regeneración si el paciente y el órgano sobreviven lo suficiente. 40x Tricrómico de Masson.



Si la necrosis no es completa y el paciente sobrevive sin trasplante más de dos semanas puede aparecer la regeneración de las áreas supervivientes, con formación de nódulos, y aparecer transformación nodular regenerativa, que igualmente requiere diagnóstico diferencial con cirrosis o hepatopatías crónicas. Para ello, para lo que las técnicas de reticulina y tricrómico de Masson son especialmente útiles [7]. Ejemplos de este patrón son determinados preparados de herbolario, toxicidad por setas (lepiotas) y fármacos de mecanismo intrínseco, como paracetamo (Figura 9).

Patrón de Hepatitis crónica y Hepatitis rica en células plasmáticas

Los fármacos pueden dar lugar a un patrón inflamatorio indistinguible de una hepatitis crónica viral o una hepatitis autoinmune. Esto ocurre cuando la inflamación es de tipo portal y periportal, con diferentes grados de hepatitis interfase. El infiltrado está constituido por linfocitos, plasmáticas. Puede tener algún aislado neutrófilo, pero éstos suelen ser poco relevantes.

En estos casos la inflamación lobulillar es más leve y salpicada que en el patrón de hepatitis aguda. Si además se asocia a necrosis central, el patrón es distinto a virus hepatotropos, cuyo predominio es portal. Puede tener hepatocitos apoptóticos y si la necrosis es extensa hacer áreas de necrosis confluyente. El patrón de necrosis se parece al de la hepatitis autoinmune. Los hepatocitos lobulillares además pueden asociar balonización y/o esteatosis.

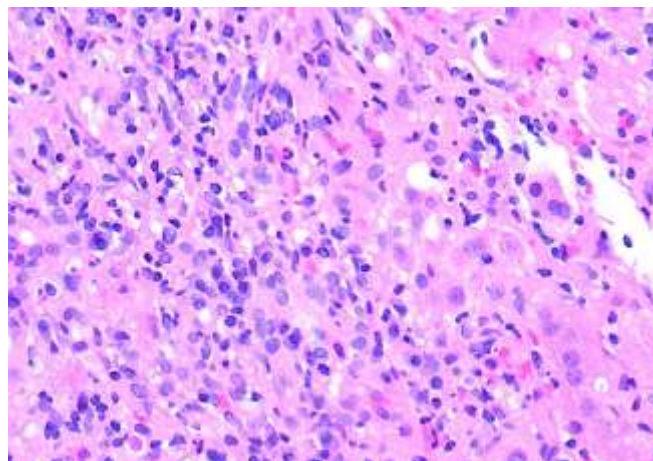
Puede mantenerse en el tiempo debido a que la elevación de transaminasas es más leve y presentarse como una hepatopatía crónica e incluso desarrollar cirrosis a largo plazo. Ejemplo de fármacos que pueden desencadenar este patrón similar a hepatitis crónica son: atorvastatina, infliximab, interferón, nitrofurantoína, isoniazida, sulfonamida.

En ocasiones se presenta de forma mixta con bilirrubinoestasis hepatocanalicular. En estos casos debe llamarse patrón mixto de hepatitis y colestasis asociada, como ocurre en las hepatitis agudas colestásicas.

Una forma de presentación es la hepatitis crónica rica en células plasmáticas [8] similar a hepatitis autoinmune (HAI), que puede tener o no autoanticuerpos asociados. Se han demostrado casos de hepatitis inducida por fármacos (nitrofurantoína, metildopa, minociclina, postvacuna COVID19 y recientemente Infliximab), que desencadenan la formación de autoanticuerpos similares a la hepatitis autoinmune tipo 1 (ANA, antimúsculo liso y elevación de gammaglobulinas en sangre) [8].

Otros casos desarrollan un patrón de hepatitis similar a HAI con autoanticuerpos dirigidos contra proteínas microsomales, como las isoformas del citocromo P450 (similar a HAI tipo 2), como por ejemplo la dihidralacina y el halotano [9,10,11]. La diferencia con HAI clásica es la mejor respuesta a la retirada del fármaco y menor necesidad de inmunosupresores que en HAI clásica [12].

Figura 10. Patrón de hepatitis rica en células plasmáticas. Espacio porta con abundante inflamación que contiene plasmáticas abundantes y que produce necrosis erosiva, en paciente que había consumido infliximab. 40x. HE.

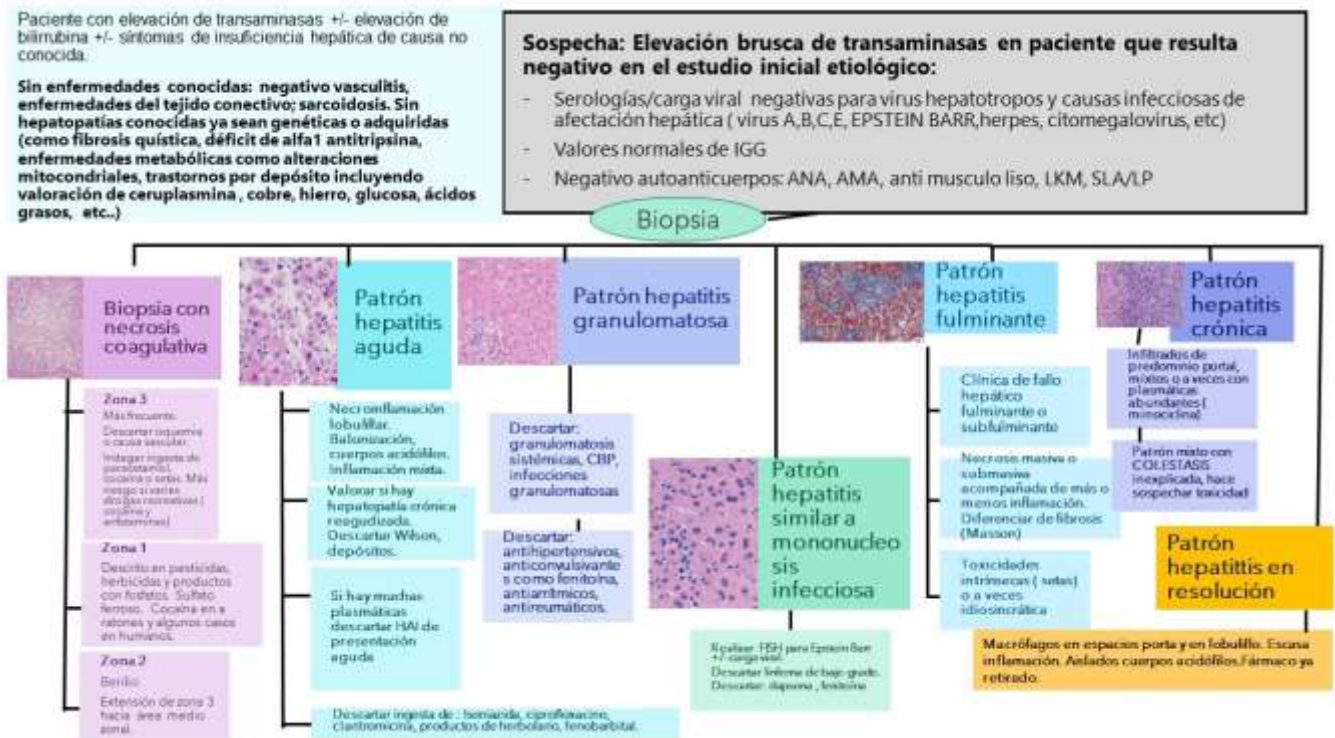


Patrón de Hepatitis en resolución

En la mayor parte de los casos de toxicidad clínico intuye una posible asociación y el fármaco se retira de la prescripción del paciente. Las transaminasas pueden persistir elevadas durante semanas o incluso pocos meses. Cuando hay toxicidad de patrón colestásico, éste es aún más persistente. A veces esto da lugar a una biopsia tardía.

En estos casos de mejoría post-retirada del fármaco, es frecuente encontrar el patrón de Hepatitis en resolución que, como la mayoría de patrones, no es específico de toxicidad. Se caracteriza por presentar escasa inflamación lobulillar acompañada de macrófagos PAS diastasa positivos en los sinusoides e hiperplasia de células de Kupffer. Estas células a veces forman agregados en el lobulillo y presentan pigmento ceroides en su interior. A veces persisten algunos cuerpos acidófilos. En los espacios porta suele haber leve inflamación linfocitaria y algunos macrófagos también PAS-D positivos [2].

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO



Bibliografía

1. Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Pysopoulos N. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. *J Clin Transl Hepatol*. 2016 Jun 28;4(2):131-42
2. Toberson MS. Drug effects. In: Toberson MS, Zhan L, Moreira RK. *Surgical Pathology of the Liver*. Philadelphia M;Wolters Kluver 2018: 271-288
3. Vuppalanchi R. Metabolism of drugs and xenobiotics. In: Saxena R. *Practical hepatic pathology. A diagnostic approach. Pattern recognition series 2ª edición*. Philadelphia ; Elsevier 2018: 319-373
4. Roales-Gómez V, Molero AI, Pérez-Amarilla I, Casabona-Francés S, Rey-Díaz-Rubio E, et al. DRESS syndrome secondary to ibuprofen as a cause of hyperacute liver failure. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014 Aug;106(7):482-6
5. McMaster KR 3rd, Hennigar GR. Drug-induced granulomatous hepatitis. *Lab Invest*. 1981 Jan;44(1):61-73
6. Schechter S, Lamps L. Epstein-Barr Virus Hepatitis: A Review of Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Oct;142(10):1191-1195
7. Ferrell LD, Greenberg MS. Special stains can distinguish hepatic necrosis with regenerative nodules from cirrhosis. *Liver Int*. 2007 Jun;27(5):681-6
8. Foureau DM, Walling TL, Maddukuri V, et al .Comparative analysis of portal hepatic infiltrating leucocytes in acute drug-induced liver injury, idiopathic autoimmune and viral hepatitis. *Clin Exp Immunol*. 2015 Apr;180(1):40-51
9. Kenna JG. Immunoallergic drug-induced hepatitis: lessons from halothane. *J Hepatol*. 1997;26 Suppl 1:5-12
10. Germano V, Picchianti Diamanti A, Baccano G, Natale E, et al . Autoimmune hepatitis associated with infliximab in a patient with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Oct;64(10):1519-20
11. Tan CK, Ho D, Wang LM, Kumar R. Drug-induced autoimmune hepatitis: A minireview. *World J Gastroenterol*. 2022 Jun 28;28(24):2654-2666.
12. Lleo A, Cazzagon N, Rigamonti C, Cabibbo G, Lai Q, et al. Clinical update on risks and efficacy of anti-SARS-CoV-2 vaccines in patients with autoimmune hepatitis and summary of reports on post-vaccination liver injury. *Dig Liver Dis*. 2022 Jun;54(6):722-726.

Hepatopatía por fármacos y tóxicos. Patrón esteatósico

Teresa Serrano

Hospital Universitari de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

La toxicidad por fármacos y tóxicos con patrón esteatósico incluye la esteatosis macrovesicular y la esteatosis microvesicular, pero también la esteatohepatitis [1-4].

¿CÓMO OBSERVAMOS HISTOLÓGICAMENTE ESTOS 3 TIPOS DE LESIONES?

En la esteatosis macrovesicular (Figura 1) identificamos vacuolas citoplasmáticas por acúmulo de triglicéridos. Estas vacuolas están bien definidas y pueden tener varios tamaños, pueden ser grandes o pequeñas. Las vacuolas grandes desplazan al núcleo y las vacuolas pequeñas no lo desplazan. Es importante no confundir la esteatosis macrovesicular con vacuolas pequeñas con la esteatosis microvesicular que vamos a describir a continuación.

En la esteatosis microvesicular (Figura 2) observamos múltiples pequeñas vacuolas de límites mal definidos que afectan a todo el citoplasma de los hepatocitos y no desplazan al núcleo, confiriendo al citoplasma de los hepatocitos un aspecto espumoso. Podemos encontrar un componente minoritario o focal de esteatosis microvesicular acompañando a una esteatosis macrovesicular o a una esteatohepatitis, pero cuando nos referimos a una esteatosis microvesicular propiamente dicha, es importante tener en cuenta que valoramos una afectación difusa del parénquima hepático. **La esteatosis microvesicular se debe a una inhibición severa de la β -oxidación de los ácidos grasos con acúmulo de los mismos, y es una situación que reviste mayor gravedad que el acúmulo de triglicéridos de la esteatosis macrovesicular.**

La esteatohepatitis (Figuras 3 y 4) suele acompañarse de esteatosis, normalmente macrovesicular, pero lo que define a la esteatohepatitis es la presencia de hepatocitos balonizados. Los hepatocitos balonizados son hepatocitos grandes, con un diámetro claramente aumentado respecto a los hepatocitos normales, y con un citoplasma claro que puede contener hialina de Mallory. El hepatocito balonizado no es equivalente a un hepatocito apoptótico, pero es un hepatocito dañado. La balonización hepatocitaria suele acompañarse de un componente inflamatorio que puede estar constituido por neutrófilos y/o linfocitos. Cuando se identifica hialina de Mallory el componente inflamatorio acompañante suele ser neutrofílico porque la hialina de Mallory es quimiotáctica para los neutrófilos.

Figura 1. Esteatosis macrovesicular.

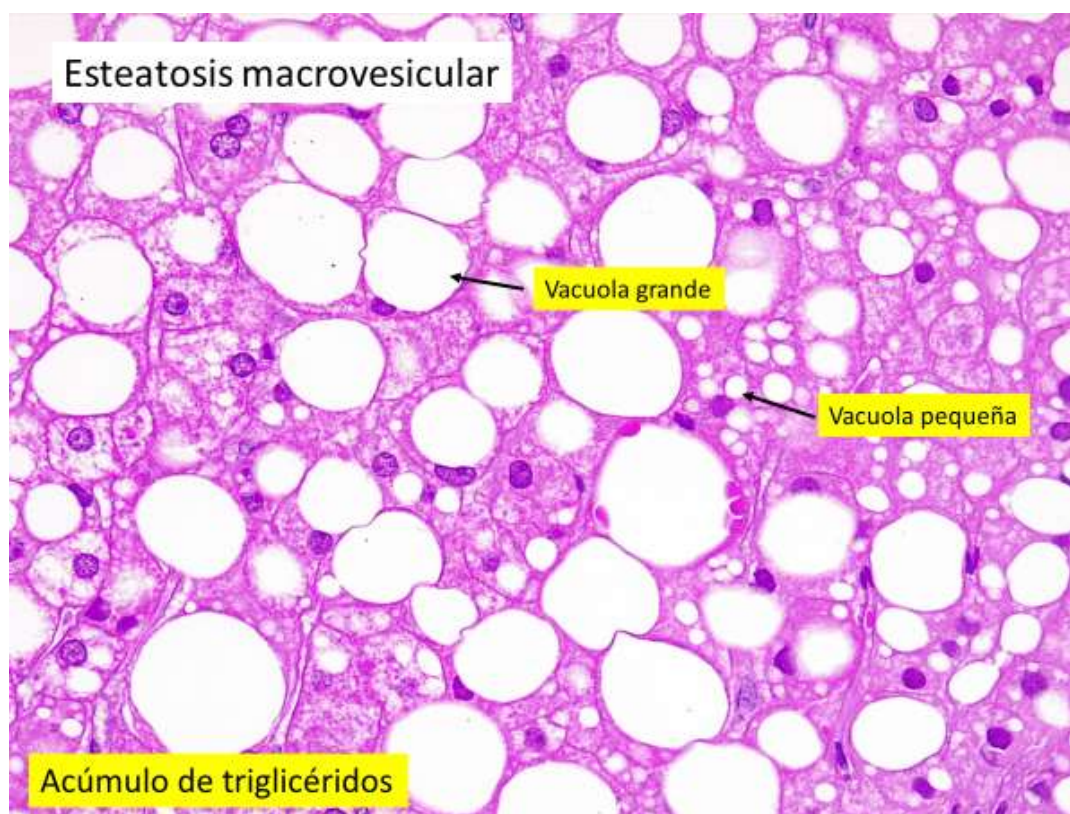


Figura 2. Esteatosis microvesicular.

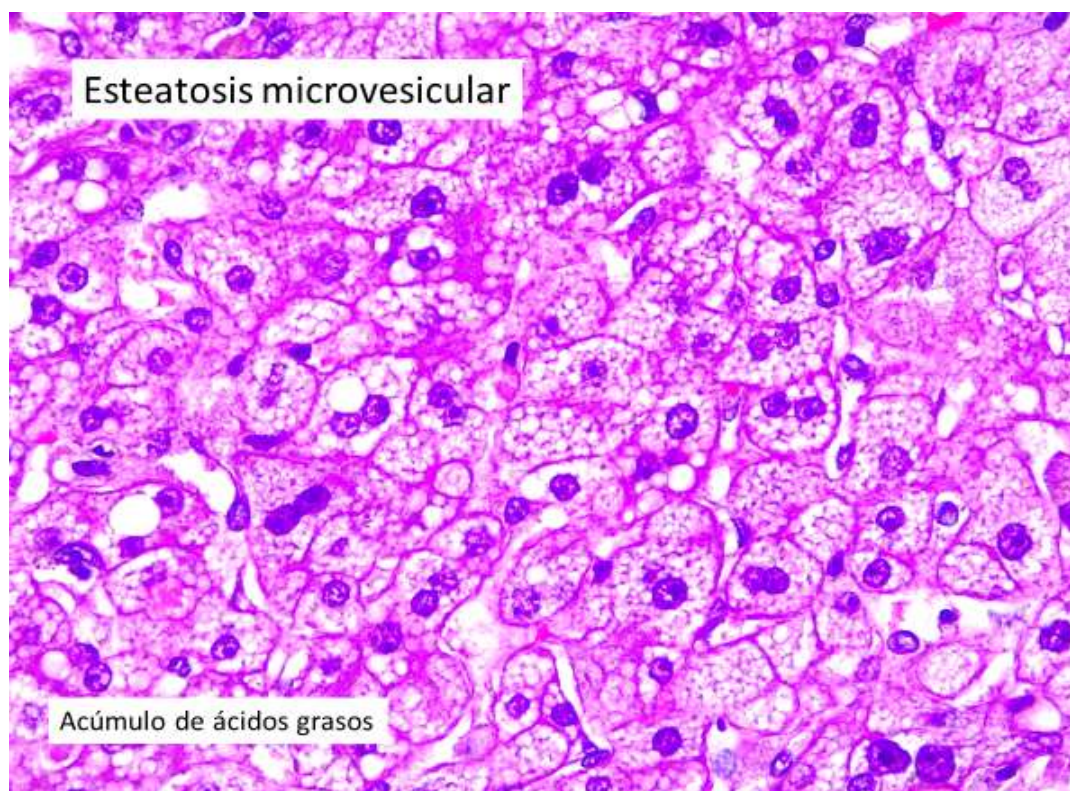


Figura 3. Balonización hepatocitaria

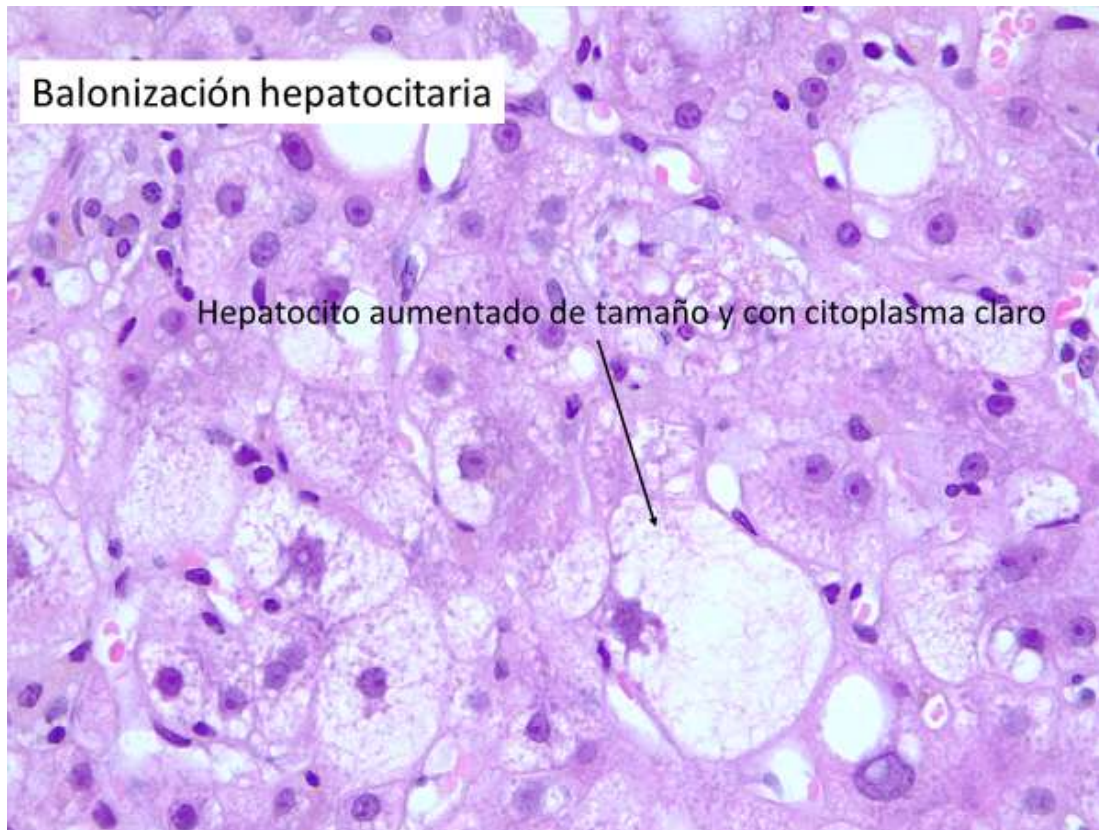
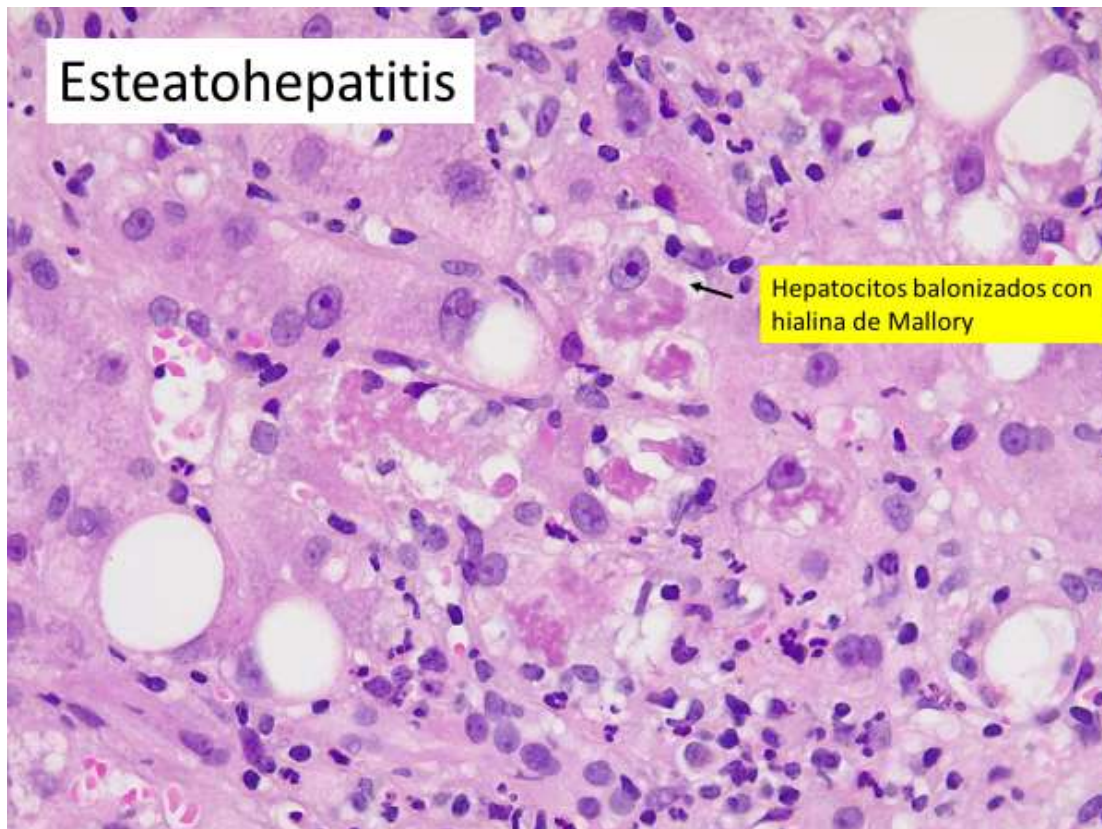


Figura 4. Esteatohepatitis



¿CÓMO INTERPRETAMOS EN UNA BIOPSIA, DONDE SE SOSPECHA UNA TOXICIDAD FARMACOLÓGICA, LA PRESENCIA DE ESTEATOSIS MACROVESICULAR, DE ESTEATOSIS MICROVESICULAR O DE ESTEATOHEPATITIS?

Cuando recibimos una biopsia con sospecha de una toxicidad farmacológica y observamos un patrón esteatótico debemos considerar varias posibilidades:

- Puede no estar relacionada con el fármaco.
- El fármaco puede exacerbar una esteatosis/esteatohepatitis subyacente. (5)
- Puede ser secundaria a otro efecto del fármaco, por ejemplo, a una lipodistrofia.
- La toxicidad sí que es un efecto directo del fármaco.

¿QUÉ FÁRMACOS PUEDEN PROVOCAR UNA ESTEATOSIS MACROVESICULAR Y/O UNA ESTEATOHEPATITIS?

Entre estos fármacos cabe destacar que hay varios quimioterápicos [6].

Por efecto directo:

- Esteatosis macrovesicular: L-asparaginasa
- Esteatohepatitis: amiodarona (Figuras 5 y 6). [7]

Por una exacerbación de una patología subyacente como NAFLD (enfermedad del hígado graso no alcohólico) o ALD (enfermedad hígado alcohólico):

- Esteatosis macrovesicular: glucocorticoides y 5-fluorouracilo (5-FU).
- Esteatosis y/o esteatohepatitis: tamoxifeno, metotrexato e irinotecán.

El tamoxifeno se da en el tratamiento del cáncer de mama y de endometrio. Exacerba las lesiones subyacentes por enfermedad del hígado graso no alcohólico en pacientes obesas o diabéticas. No parece que disminuya la supervivencia, por lo que no debe pararse el efecto beneficioso del fármaco.

El metotrexato se da en el tratamiento de la artritis reumatoide o de la psoriasis, y se administra a dosis bajas pero prolongadas. El riesgo aumenta si hay factores de riesgo, como obesidad, diabetes o alcoholismo. El metotrexato puede causar esteatosis macrovesicular, esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. Se puede monitorizar la fibrosis con un método no invasivo como el FibroScan. [6]

El 5-fluorouracilo y el irinotecán se dan en el tratamiento en primera o segunda línea en cáncer colorrectal, de páncreas y gástrico. Suelen darse en las siguientes combinaciones, FOLFIRI (a. folínico-Fluorouracilo-Irinotecán) o FOLFOX (a. folínico-Fluorouracilo-Oxaliplatino). En las piezas de resección por metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal siempre valoramos la presencia de esteatosis y de esteatohepatitis, especialmente en los casos con neoadyuvancia que hayan recibido 5-fluorouracilo y/o irinotecán.

Por otro efecto secundario del fármaco:

Los antirretrovirales que incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa como la Zidovudina (AZT), la Didanosina, la Lamivudina, o el Tenofovir, y que se administran en el tratamiento de la infección por el VIH, pueden favorecer una distribución anormal de la grasa corporal (lipodistrofia) que puede conllevar, como efecto no directamente relacionado con el fármaco, a una esteatosis y a una esteatohepatitis. [8]

Figura 5. Toxicidad por amiodarona.

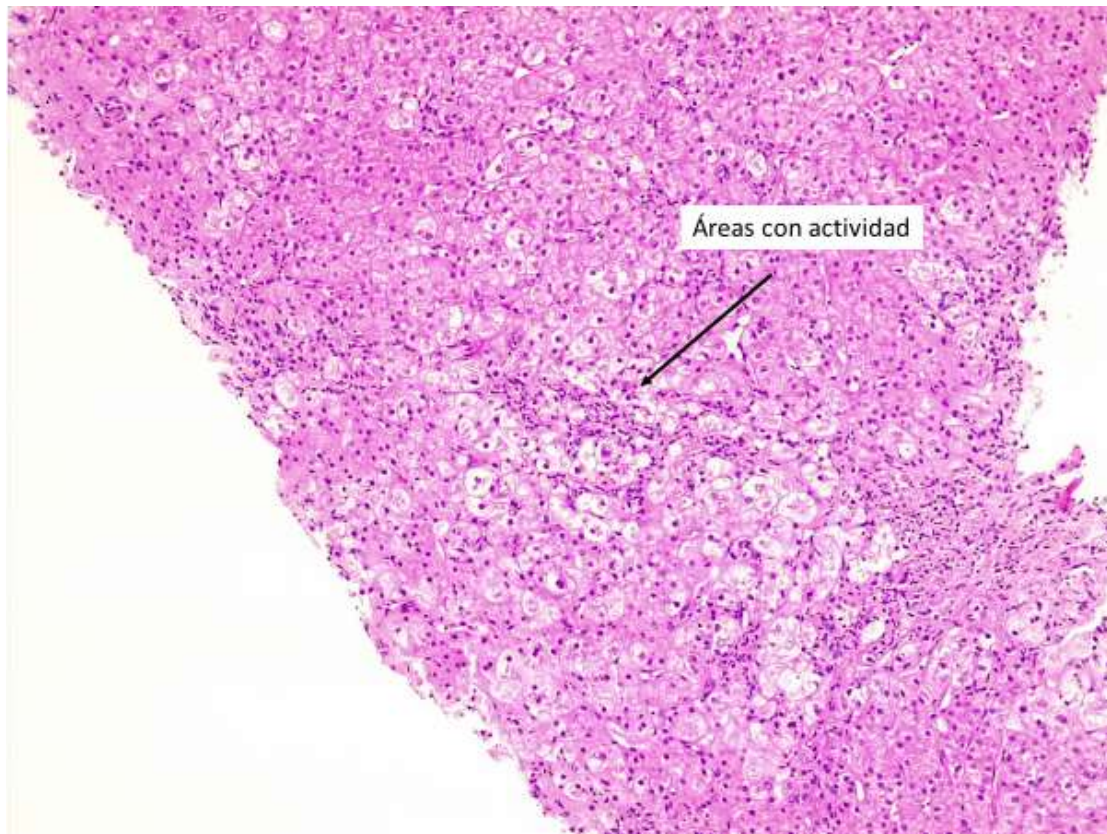
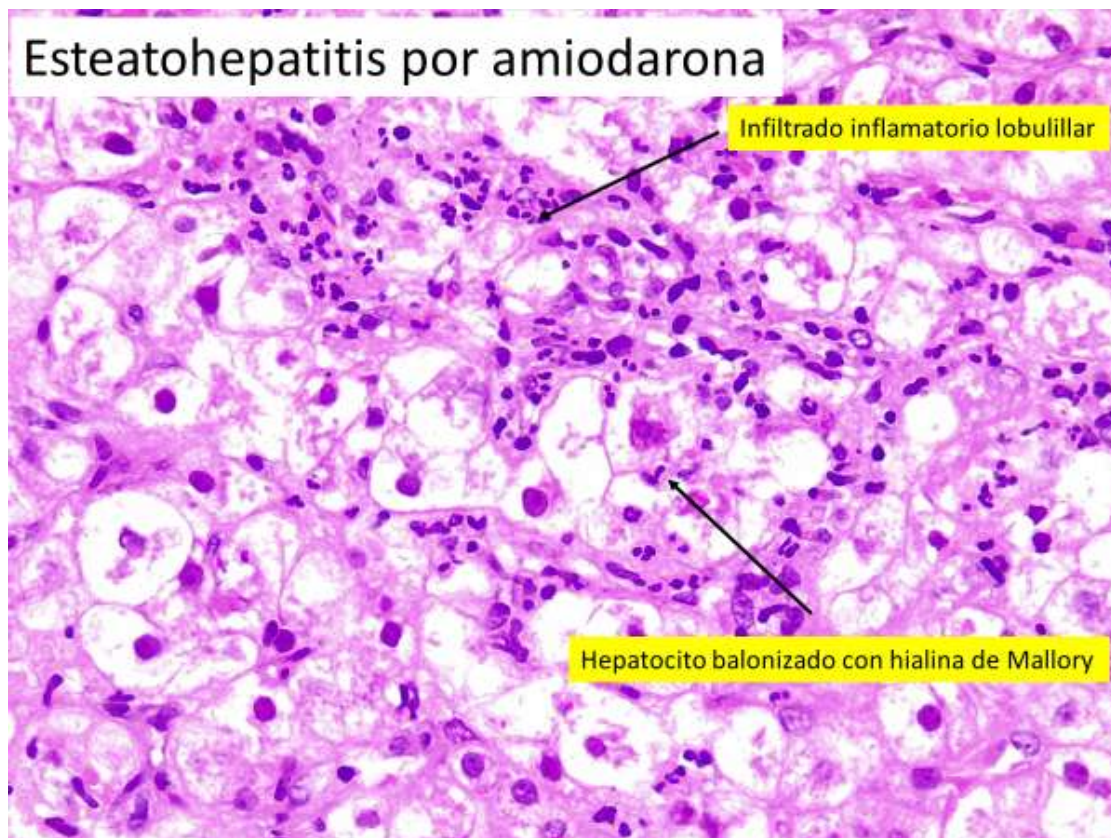


Figura 6. Esteatohepatitis por amiodarona.



¿QUÉ FÁRMACOS O TÓXICOS PUEDEN PROVOCAR UNA ESTEATOSIS MICROVESICULAR?

La esteatosis microvesicular debe valorarse cuando es de distribución difusa (Figura 7) y se considera una situación grave. Se presenta clínicamente como una insuficiencia hepática aguda y hay **hepatomegalia**, e indica una **alteración metabólica importante con una inhibición severa de la β -oxidación** de los ácidos grasos que se realiza en las mitocondrias (Figura 8).

- Una de las presentaciones más documentadas es el síndrome de Reye que se da en niños con una infección respiratoria por influenza o con varicela tratados con AAS (aspirina).
- El ácido valproico sobretodo en niños
- Las tetraciclinas administradas por vía endovenosa, sobretodo en embarazadas
- La cocaína (9)

Se han comentado los fármacos que con mayor frecuencia se han asociado a lesión hepática con patrón esteatótico, pero se recomienda, que cuando se sospeche una posible toxicidad hepática por fármacos o tóxicos, se identifique primero el patrón de lesión histológica predominante y luego se busque en la web gratuita LiverTox si las lesiones histológicas pueden atribuirse a dicho fármaco o tóxico.

Aunque no sea objeto del capítulo, sí es importante considerar en diagnóstico diferencial de una esteatosis macrovesicular marcada y de una esteatosis microvesicular que las lesiones puedan ser secundarias a una desnutrición severa. [10]

Figura 7. Distribución difusa de la esteatosis microvesicular.

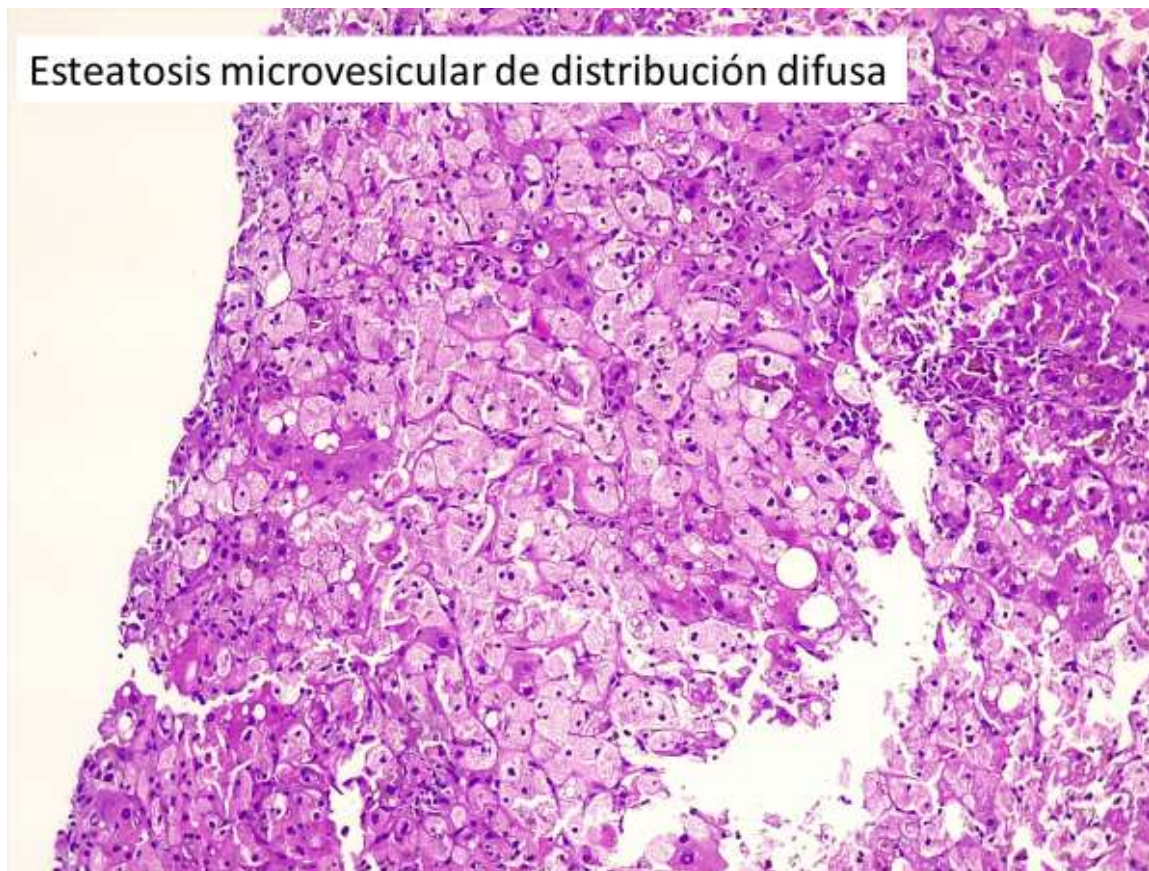
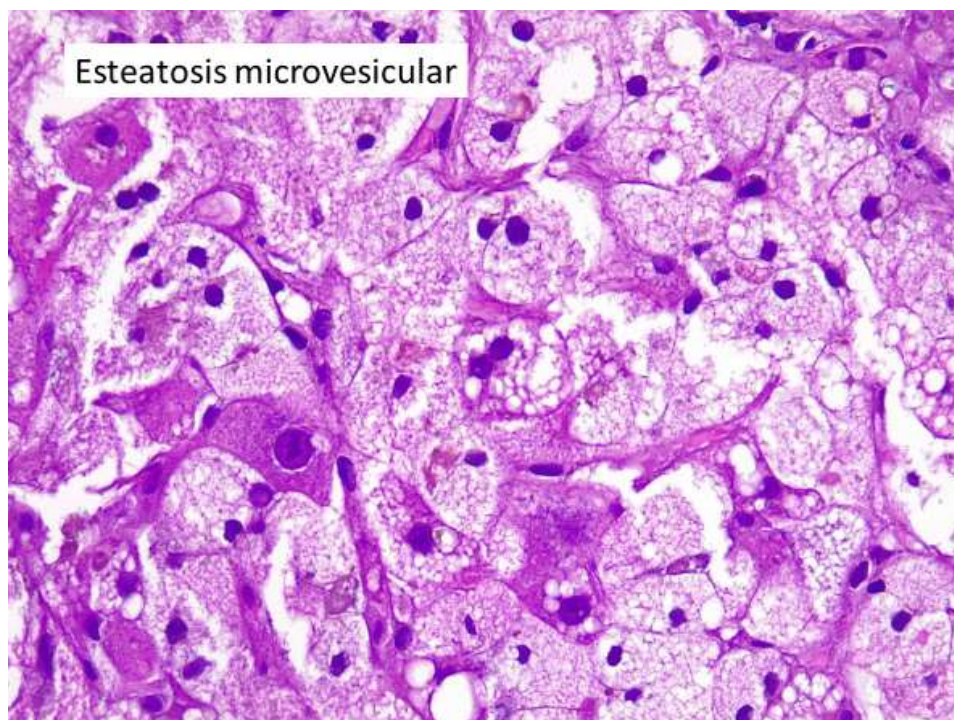


Figura 8. Hepatocitos con aspecto espumoso.



Referencias

1. David E. Leiner et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology* 2014; 59:661-670.
2. R Ramachandran and S Kakar. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol* 2009; 62:481-492.
3. David E Amacher and Naga Chalasani. Drug-Induced Hepatic Steatosis. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 205-214.
4. Liane Rabinowich and Oren Shibolet. Drug induced steatohepatitis: an uncommon culprit of a common disease. *BioMed Reseach International Biomed Res Int.* 2015:168905. doi: 10.1155/2015/168905.
5. Shehab M Abd El-Kader and Eman M Salah El-Den Ashmawy. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World J Hepatol* 2015; 28: 846-858.
6. Meunier L and Larreya D. Chemotherapy-associated steatohepatitis. *Annals of Hepatology* 2020; 19: 597-601.
7. Kaiser Raja et al. Drug-induced Steatohepatitis leading to cirrhosis: Long-term toxicity of amiodarone use. *Seminars in Liver Disease* 2009; 29: 423-428.
8. Muhsammad A. Akhtar et al. Hepatic histopathology and clinical characteristics associated with antiretroviral therapy in HIV patients without viral hepatitis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2008; 20: 1194-1204.
9. Gary C Kanel et al. Cocaine-induced liver cell Injury: Comparison morphological features in man and in experimental models. *Hepatology* 1990; 11: 646-651.
10. Willem J Lammers et al. Liver failure caused by prolonged state of malnutrition following bariatric surgery. *World J Hepatol* 2018 March 27; 10(3): 396-399.

Hepatopatía por fármacos y tóxicos. Patrón de alteraciones vasculares: Síndrome de obstrucción sinusoidal

Anna Petit, Teresa Serrano, Núria Ruiz

Hospital Universitari de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

CONCEPTO

El síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) es un cuadro clínico-patológico producido por un daño en la célula endotelial de los sinusoides hepáticos por diversos agentes nocivos que da lugar a una serie de lesiones histopatológicas y manifestaciones clínicas [1,2]

CAUSAS

Se han descrito diferentes causas que pueden desencadenar el SOS [1,2].

- Tóxicos: Alcaloides de pirrolizidina (toxina presente en algunas plantas, productos de herboristería)
- Fármacos*: Actinomicina D, Adriamicina, Azatioprina, Busulfan, Carboplatino, Carmustina, Clometina, Cisplatino, Anticonceptivos esteroides, Ciclofosfamida, Cistamina, Citarabina, Dacarbazia, Danazol, Aunorubicina, Dimetilbusulfan, Floxuridina, Gemtuzumab, Indicina, Mercaptopurina, Mitomicina C, Oxaliplatino, Tamoxifeno, Tioguanina, Uretano, vinblastina, Vincristina.
- Radioterapia
- Trasplante hepático
- Enfermedad hepática veno-oclusiva con inmunodeficiencia (VODI): Se trata de una enfermedad rara autosómica recesiva que se asocia a mutaciones en Sp110. El mecanismo que justifica el SOS en esta condición se desconoce.

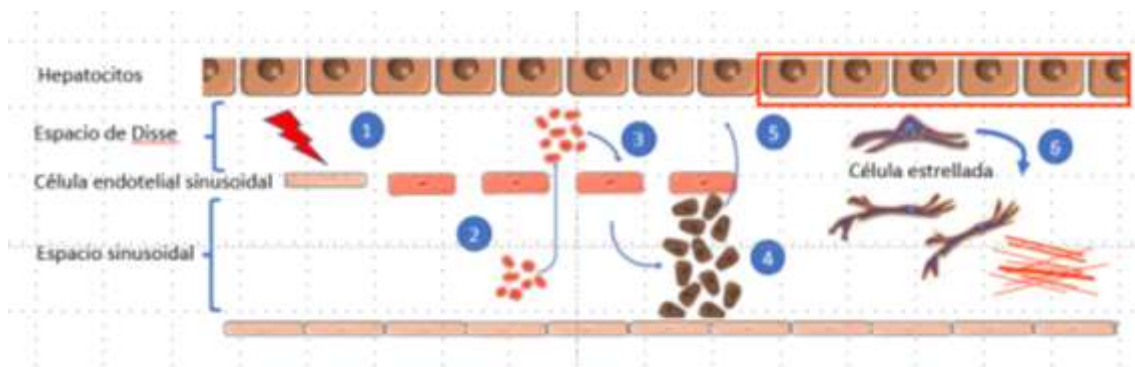
* El SOS se da especialmente en dos situaciones clínicas; en ambas está desencadenado por fármacos. Una situación es el trasplante de médula ósea debido a la administración de tratamientos mieloablativos. Otra es el caso de los pacientes con cáncer colorectal metastático tratados con regímenes adyuvantes o neoadyuvantes con quimioterápicos, especialmente el oxaliplatino.

PATOGENIA

La célula dañada en el SOS es la célula endotelial sinusoidal. Esta se encuentra entre el sinusoides y el hepatocito. Los sinusoides son espacios por los que circula la sangre desde las arterias hepáticas y las venas porta hacia las venas centrolobulillares. Entre el endotelio sinusoidal y la membrana citoplasmática de los hepatocitos se encuentra el espacio de Disse.

El evento patogénico central en el SOS es el daño (generalmente tóxico/farmacológico) en la célula endotelial de los sinusoides. Este hecho produce que las células endoteliales cambien su morfología y pierdan adhesión. En consecuencia, la barrera sinusoidal pierde su función y permite el paso de hematíes, plaquetas y leucocitos al espacio de Disse. Este hecho produce una disección y disrupción del endotelio y permite el paso del flujo sanguíneo hacia el parénquima hepático. Las células endoteliales sinusoidales se desprenden al sinusoides y se produce una obstrucción del flujo sinusoidal y de la vena centrolobulillar dando lugar a congestión [3]. Esta obstrucción del flujo sinusoidal produce daño hepático y activación de las células estrelladas, que adquieren un fenotipo de miofibroblastos, que producen colágeno en los espacios sinusoidales. También se activan los fibroblastos subendoteliales de las venas hepáticas centrolobulillares produciéndose fibrosis intimal [3]. (Figura 1)

Figura 1. Esquema gráfico de la patogenia del Síndrome de obstrucción sinusoidal.



1) Daño tóxico/farmacológico sobre la célula endotelial sinusoidal. 2) Pérdida de función de la barrera sinusoidal y paso de plaquetas, hematíes y leucocitos al espacio de Disse. 3) Daño adicional sobre la célula endotelial sinusoidal. Esta se desprende hacia el espacio sinusoidal. 4) Obstrucción del flujo sinusoidal con congestión. 5) Daño hepatocelular. 6) Activación de las células estrelladas y producción de colágeno con fibrosis sinusoidal. Esquema adaptado de F.Bonifazi et al. *Frontiers in Immunology* April 2020; Vol 11: Article 48.

HALLAZGOS HISTOLÓGICOS

Este síndrome, previamente conocida como enfermedad veno-oclusiva, inicialmente se caracterizó por una obstrucción fibrosa de los sinusoides y de las venas centrolobulillares. Posteriormente se ha visto que estos hallazgos son propios de una fase evolucionada, que no siempre están presentes, y se han descrito otras lesiones histopatológicas más asociadas a esta entidad. Actualmente se prefiere el uso del término Síndrome de obstrucción sinusoidal, que se considera un término más genérico.

El SOS se traduce histológicamente en forma de los siguientes hallazgos morfológicos [1,2,4]:

- Congestión
- Dilatación sinusoidal
- Atrofia hepatocitaria
- Hiperplasia nodular regenerativa
- Fibrosis sinusoidal

- Fibrosis de la pared de la vena centro-lobulillar
- Obliteración fibrosa de la vena centro-lobulillar

Estas lesiones histopatológicas no siempre están todas presentes. De hecho, la fibrosis sinusoidal y la obliteración fibrosa de la vena centrolobulillar se dan en casos avanzados y son poco frecuentes. Además, estos hallazgos histológicos no son específicos del SOS y se pueden dar en otras situaciones clínicas o por otros motivos. Por ejemplo, la congestión y dilatación sinusoidal se puede ver en obstrucciones del flujo venoso secundarios a insuficiencia cardíaca, pericarditis constrictiva, trombosis de la vena hepática o síndrome de Budd-Chiari. La fibrosis de la pared de la vena centrolobulillar también se puede ver en insuficiencia cardíaca crónica y en estadios avanzados de esteatohepatitis. La hiperplasia nodular regenerativa se puede asociar también a enfermedades autoinmunes, síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos, enfermedades hepáticas, condiciones protrombóticas o inmunodeficiencia común variable entre otras causas.

SOS Y TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

El SOS es una complicación en los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea y está causado por los regímenes de quimioterapia de inducción, que dañan al endotelio sinusoidal [3]. El diagnóstico del SOS es clínico y se establece en base a unos criterios reconocidos (Criterios modificados de Seattle o Criterios de Baltimore) [3].

El patólogo participa en el diagnóstico del SOS solo cuando el cuadro clínico no es concluyente y se plantean diferentes posibilidades diagnósticas en estos pacientes (infección, SOS, toxicidad farmacológica, enfermedad «injerto contra huésped», síndrome de Budd-Chiari). La biopsia en esta situación puede ayudar a llegar a un diagnóstico definitivo.

SOS EN PACIENTES CON METÁSTASIS DE CARCINOMA COLORRECTAL TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

El síndrome de obstrucción sinusoidal asociado al tratamiento con quimioterapia con oxaliplatino en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico se estableció por primera vez en 2004 por L Rubbia-Brandt et al [5]. Las manifestaciones clínicas asociadas a estos hallazgos patológicos son raras. El SOS puede presentarse excepcionalmente con esplenomegalia, trombocitopenia, alteración de la función hepática e hipertensión portal [6,7].

Aunque algunos autores han documentado que el SOS se asocia a un incremento de la morbilidad postoperatoria, mayor riesgo de sangrado, de transfusión y tiempo de estancia hospitalaria, el impacto clínico del SOS en la evolución de los pacientes es controvertido en la literatura [6,7].

DIAGNÓSTICO DE SOS EN EL PARÉNQUIMA NO TUMORAL DE LAS PIEZAS DE RESECCIÓN HEPÁTICA POR METÁSTASIS DE CARCINOMA COLORRECTAL POST-NEOADYUVANCIA.

Este diagnóstico requiere una integración entre la clínica, la macroscopia y los hallazgos microscópicos. Clínicamente es importante documentar el tratamiento neoadyuvante con oxaliplatino pre-cirugía y excluir otras posibles causas de lesiones vasculares hepáticas como insuficiencia cardíaca entre otras. Desde el punto de vista macroscópico, en este tipo de piezas, se recomienda examinar con detalle el aspecto del parénquima no tumoral. El SOS se suele manifestar generalmente como un reticulado parduzco, a veces asociado a cierta nodularidad. A su vez es importante un muestreo adecuado del parénquima hepático no tumoral, que debe ser alejado del margen de resección y del tumor. Se recomienda una distancia de 1,5-2 cm [8,9]. Este hecho es crucial para no sobrediagnosticar cambios histológicos de SOS, ya que se puede ver congestión sinusoidal y atrofia hepatocitaria de forma

reactiva en el margen quirúrgico en relación con el cauterio y alrededor del tumor por el efecto de compresión del mismo.

El grupo de Rubbia-Brandt [6] y el de Stevenson [10] han propuesto diferentes formas de reportar y gradar los cambios de SOS. A continuación se detallan las dos propuestas con los parámetros a considerar y su valoración.

Rubbia-Brandt, 2010	Stevenson, 2017
<p>Dilatación sinusoidal</p> <p>0=ausente 1=leve (<u>centrolobulillar afectando 1/3 lobulillo</u>) 2=moderada (<u>centrolobulillar afectando 2/3 lobulillo</u>) 3=severa (<u>pan-lobulillar con extensión a lóbulos adyacentes</u>)</p>	<p>Daño sinusoidal</p> <p>0= ausencia de dilatación sinusoidal/congestión 1= áreas focales/confluentes dilatación sinusoidal/congestión <u>sin atrofia hepatocitaria</u> 2= áreas focales/confluentes dilatación sinusoidal/congestión <u>con leve atrofia</u> 3= áreas focales/confluentes dilatación sinusoidal/congestión <u>con moderada atrofia</u></p>
<p>Fibrosis Vena Centrolobulillar/Sinusoidal</p> <p>0=ausente 1=leve, <50% venas y sinusoides evaluados en 20 campos de 200x 2= moderada, >50% venas y sinusoides evaluados en 20 campos de 200x</p>	<p>Obstrucción venular</p> <p>0= ausente 1= presente, obstrucción <u>parcial</u> de las venas centrales 2= presente, obstrucción <u>total</u> de las venas centrales</p>
<p>Hiperplasia nodular</p> <p>0=ausente 1=leve (<u>no distinguible H-E y focal en la reticulina</u>) 2=moderada (<u>focal aparente H-E y claramente aparente con reticulina</u>) 3= severa (<u>difusa y distinguible con H-E y reticulina</u>) corresponde con HNR.</p>	<p>Hiperplasia nodular regenerativa</p> <p>0= ausente 1= presente</p>

Estas propuestas pueden ser de ayuda para realizar el informe anatomo-patológico de las piezas quirúrgicas de resección hepática por metástasis de Carcinoma colorrectal post-neoadyuvancia con oxaliplatino. En la literatura no se encuentra un consenso en los criterios mínimos histológicos para diagnosticar SOS. Para algunos autores, se considera SOS cuando se observa dilatación sinusoidal de cualquier grado con fibrosis y/o hiperplasia nodular regenerativa.

Bibliografía

1. MacSee's Pathology of the Liver. 7a Edición.
2. Valla DC, Cazals-Hatem D. Sinusoidal obstruction syndrome. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology 2016; 40: 378-385.
3. Bonifazi F, Barbato F, Ravaioli F, Sessa M, Defrancesco I, Arpinati M, Cavo M, Colechia A. Diagnosis and Treatment of VOD/SOS after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Frontiers in Immunology 2020; Volume 11. Article 489.
4. Fan CQ, Crawford JM. Sinusoidal Obstruction Syndrome (Hepatic Veno-Occlusive Disease). Journal of Clinical and Experimental Hepatology 2014; Vol 4: 332-346.
5. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Annals of Oncology 2004; 15:460-466.
6. Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, Majno PE, Tanabe K, Zhu AX, Brezault C, Soubrane O, Abdalla EK, Vuthery JN, Mentha G, Terris B. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. Histopathology 2010; 56: 430-439.
7. Zhu C, Ren X, Liu D, Zhang C. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome. Toxicology 2021; 460.

8. Gómez-Dorronsoro M, Miquel R, Ortega L, Hörndler C, Antúnez JR, Villar-Pastor CM, Vera R, Plaza C, García M, Díaz E, Ortiz RM, Pérez J, Pereira S, López-Ríos F, González-Cámpora. Recomendaciones para el estudio patológico de las metástasis hepáticas de cáncer colorectal tras neoadyuvancia. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. *Revista Española de Patología* 2014; 47 (2):90-98.
9. Moreno Prats M, Sasatomi E, Stevenson HL. Colorectal liver metastases. A Pathologist's Guide to creating an informative report and improving patient care. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2019; Vol 143: 251-257.
10. Stevenson HL, Prats MM, Sasatomi E. Chemotherapy-induced Sinusoidal Injury (CSI) score: a novel histologic assessment of chemotherapy-related hepatic sinusoidal injury in patients with colorectal liver metastasis. *BMC Cancer* 2017; 17:35.

RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE TRABAJO DE LINFOMAS DE LA SEAP

Recomendaciones para el estudio histopatológico, inmunohistoquímico, citogenético y molecular e informe diagnóstico de los procesos neoplásicos linfoides. Consenso SEAP-SEHH-GOTEL

Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP), Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de Linfomas (GOTEL)

Grupo de trabajo:

Santiago Montes Moreno. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla/IDIVAL, Santander.

Manuela Mollejo Villanueva. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

Máximo Fraga. Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela.

Juan Fernando García. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital MD Anderson, Madrid.

José Luis Villar. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla.

Antonio Martínez. Unidad de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Barcelona.

Socorro María Rodríguez Pinilla. Servicio de Anatomía Patológica, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Empar Mayordomo Aranda. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Ana Batlle. Unidad de Citogenética Hematológica, Servicio de Hematología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla/IDIVAL, Santander.

Mariano Provencio Pulla. Servicio de Oncología Médica, Hospital Puerta de Hierro, Madrid.

Ramón García Sanz. Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

Cuarta edición. Esta guía se publicará en mayo de 2023. La actualización de la misma se espera en mayo de 2025.

Descargo de responsabilidad y potenciales conflictos de interés: Aunque el contenido de las guías se considera cierto, preciso y actualizado en el momento de la publicación, ni los autores, ni las sociedades científicas a las que representan aceptan ninguna responsabilidad legal en relación con el contenido ni el potencial uso de las mismas. Los autores no tienen conflictos de interés relacionados directa o indirectamente con el contenido de las guías.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Introducción

Santiago Montes Moreno

santiago.montes@scsalud.es

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla/IDIVAL, Santander.

OBJETIVO DE LAS GUÍAS DE CONSENSO

El avance en la investigación en el área de patología oncohematológica aporta continuamente nuevos marcadores con potencial valor diagnóstico, pronóstico y predictivo de respuesta a terapias dirigidas. Es tarea del hematopatólogo conocer y participar activamente en este avance así como incorporar gradualmente en su práctica diaria aquellos marcadores que se validen en el ámbito clínico. No obstante, la evidencia disponible en la literatura basada en ensayos clínicos y estudios observacionales (niveles de evidencia I y II) acerca de la aplicabilidad de marcadores diagnósticos en el campo de la hematopatología es escasa y se requiere con frecuencia un consenso de expertos en la materia para generar documentos de recomendaciones sobre aspectos relacionados con diagnóstico en hematopatología.

Así, la principal finalidad de estas guías es servir al patólogo general, hematopatólogo y hematólogo dedicado al diagnóstico el producto de la evidencia disponible filtrado por un comité de expertos que matizan las recomendaciones en función, esencialmente, de la aplicabilidad de la técnica y de su relevancia clínica. Se deriva de esto que las guías definen el catálogo de técnicas diagnósticas que se deben utilizar en un laboratorio de hematopatología y la forma en que se integran en el proceso diagnóstico. Adicionalmente se incluyen recomendaciones específicas sobre otros aspectos menos técnicos del proceso diagnóstico como la interpretación de patrones histopatológicos y consideraciones sobre los criterios utilizados en el diagnóstico de cada entidad, según la clasificación vigente, de la OMS y su aplicación cotidiana.

Aunque es indudable que la terapia de cada paciente y su pronóstico depende en buena medida del diagnóstico histopatológico y de algunos de los marcadores complementarios utilizados en este proceso, la decisión acerca de la mejor terapia para cada paciente se debe tomar en comités multidisciplinares. Existen toda una serie de marcadores biológicos clínicos (por ejemplo, edad del paciente y estadificación), esenciales en muchos casos en la identificación de la mejor terapia para cada caso, que se deben valorar en conjunto con los datos histopatológicos y moleculares en la toma de decisión clínica. A este respecto existen guías clínicas de referencia. Así, el objetivo al desarrollar estas guías de consenso a nivel nacional es normalizar la aplicación de los criterios diagnósticos y los métodos complementarios empleados en el mismo en patología oncohematológica linfóide.

Específicamente se pretende que las guías aquí desarrolladas provean:

- Recomendaciones acerca de los métodos óptimos de obtención de muestras para diagnóstico y el uso y procesamiento adecuado de las muestras e incorporación del excedente a biobancos.

- Orientación del catálogo de técnicas de uso clínico en el ámbito del diagnóstico hematopatológico (estudio morfológico, inmunohistoquímico y de citometría de flujo, FISH y moleculares). Recomendaciones acerca de condiciones técnicas y de interpretación óptimas.
- Orientación acerca del abordaje diagnóstico óptimo en el ámbito de la hematopatología con énfasis en los criterios diagnósticos vigentes, diagnóstico diferencial y potenciales errores diagnósticos.
- Indicación de marcadores diagnósticos de utilidad pronóstica y con potencial carácter predictivo de respuesta a terapia.

MÉTODO DE GENERACIÓN DE LAS GUÍAS

Un grupo de ocho hematopatólogos expertos (Santiago Montes Moreno, Juan Fernando García, Manuela Mollejo Villanueva, Máximo Fraga, Antonio Martínez, María Rodríguez Pinilla, José Luis Villar, Empar Mayordomo Aranda), tres hematólogos especialistas en diagnóstico hematológico (Ramón García Sanz, María Rozmán y Ana Batlle) y un médico oncólogo especialista en patología hematolinfóide (Mariano Provencio) realiza una revisión exhaustiva de la literatura disponible y genera unos documentos tipo con capítulos dedicados a apartados generales y capítulos específicos para cada entidad nosológica. Al final de cada capítulo se derivan unas recomendaciones específicas. Los niveles de evidencia son los utilizados por la *US Agency for Health Care Policy and Research* (véase Tablas 1 y 2).

Estos documentos se revisan en conjunto por el grupo redactor. Las recomendaciones producto de estos documentos revisados se someten a consenso por el grupo redactor utilizando un sistema de votación sobre un cuestionario. Las opiniones sobre cada ítem se miden utilizando una escala Likert de 4 puntos oscilando desde «muy de acuerdo» a «muy en desacuerdo». El consenso se define como el apoyo de más del 70 % de los expertos a un elemento, habiendo respondido con «muy de acuerdo» o «de acuerdo». El documento final incluye el texto principal de cada capítulo y las recomendaciones finalmente consensuadas específicas de cada capítulo al final del mismo.

El documento guía se revisará y actualizará con una periodicidad bienal.

Tabla 1. Niveles de evidencia.

Ia	Evidencia obtenida de meta-análisis de ensayos clínicos randomizados.
Ib	Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico randomizado.
IIa	Evidencia obtenida de al menos un ensayo bien diseñado, no randomizado, incluyendo ensayos en fase II y estudios de tipo caso-control.
IIb	Evidencia obtenida de al menos un ensayo de otro tipo, bien diseñado, cuasiexperimental, por ejemplo estudios no intervencionistas, incluyendo estudios observacionales.
III	Evidencia obtenida de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados. Evidencia obtenida de metaanálisis o ensayos clínicos randomizados o estudios de fase II publicados sólo como resumen a congreso.
IV	Evidencia obtenida de informes de comités de expertos u opiniones y/o experiencia clínica de autoridades en el campo.

Tabla 2. Grados de recomendación.

Grado A. Evidencia nivel Ia, Ib	Recomendación basada en al menos un ensayo clínico randomizado de buena calidad y consistencia, enfocado específicamente en la recomendación.
Grado B. Evidencia nivel IIa, IIb, III	Recomendación basada en estudios bien planificados pero no ensayos clínicos randomizados acerca del tema de la recomendación.
Grado C. Evidencia nivel IV	Evidencia basada en informes de comités de expertos y/o experiencia clínica de autoridades en el tema.

Bibliografía

1. Montes-Moreno S, López-Ríos F. Patología molecular y dianas terapéuticas. Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España. España 2013.
2. Parker A BB, Devereux S, Gatter K, Jack A, Matutes E, Rooney N, Ross F, Wilkins B, Wotherspoon A, Ramsay A. Best Practice in Lymphoma Diagnosis and Reporting. 2012.
3. NCCN. NCCN Guidelines, <https://www.nccn.org/>.
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748.
5. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Obtención de las muestras para diagnóstico hematopatológico

Santiago Montes Moreno

santiago.montes@scsalud.es

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla/IDIVAL, Santander.

BIOPSIA DE TEJIDO

La biopsia de tejido es necesaria para establecer el diagnóstico de procesos linfoproliferativos. La biopsia no sólo permite confirmar un diagnóstico de linfoma sino establecer el tipo histológico específico según la clasificación vigente, generar información pronóstica y eventualmente orientar la terapia. Asimismo, el material excedente diagnóstico, adecuadamente procesado, se podrá incorporar a los biobancos de tejido para futuros usos en investigación biomédica. Es preciso obtener consentimiento informado del paciente para los diferentes procedimientos requeridos (obtención de la muestra, incorporación de la misma al Biobanco/proyecto de investigación, etc). Es responsabilidad del clínico obtener estos consentimientos informados del paciente.

En todos los casos, la muestra debe acompañarse de una hoja de solicitud de estudio anatomopatológico con un breve resumen de los antecedentes del paciente debiéndose especificar la sospecha diagnóstica, el origen de la muestra y la hora de extracción. Los datos de índole hematológica relevantes en la orientación diagnóstica del caso deben incluirse en todo caso en la hoja de solicitud si no están accesibles en red en el centro en cuestión.

BIOPSIA DE ADENOPATÍA O TEJIDO EXTRAGANGLIONAR AFECTO. TIPOS DE MUESTRAS

La biopsia de tejido en un paciente con sospecha de proceso linfoproliferativo debe ser suficiente para realizar los siguientes estudios:

- Análisis de la morfología en muestras fijadas en formol e incluidas en parafina (FFIP).
- Estudios de inmunohistoquímica en muestras FFIP.
- Estudios de citometría de flujo (CMF) de material en fresco. Si no es posible hacer llegar la muestra en condiciones al laboratorio de CMF se debe considerar disgregar la muestra e incluir en fijador previo al envío.
- Análisis de FISH a partir de improntas de tejido o tejido FFIP.
- Estudios moleculares (análisis de clonalidad linfoide mediante PCR, PCR cuantitativa y similares, secuenciación) a partir de ADN genómico extraído de la muestra. La mayoría de los análisis moleculares basados en amplificación del ADN se pueden realizar a partir de tejido FFIP aunque la calidad del ADN de partida es significativamente inferior al del extraído de muestras en fresco/congeladas.
- Estudios de citogenética a partir de muestras en fresco.

Recientemente el grupo francés ha comparado el rendimiento diagnóstico de la biopsia con aguja gruesa (BAG) y la biopsia escisional de ganglio linfático en la red de diagnóstico centralizado Lymphpath. Se concluye que la BAG puede facilitar el manejo clínico de los pacientes facilitando un diagnóstico concluyente en el 92 % de los casos. La biopsia escisional provee, en esta serie, de un diagnóstico concluyente en el 98 % de los casos y mayor precisión para la clasificación de las linfadenopatías reactivas. Además provee de material excedente de tejido para estudios complementarios de diversa índole. De forma relevante, se demuestra que un número significativo de casos con biopsias de difícil diagnóstico se benefician de una segunda opinión por un hematopatólogo experto.

Tipos de muestra:

- Biopsia escisional/incisional de la adenopatía o tejido extraganglionar afecto: Es el método de elección y debe de ser el método utilizado siempre en los casos de adenopatías superficiales/palpables. En aquellos pacientes con adenopatías profundas no accesibles a la palpación o que por su localización tienen mayor riesgo quirúrgico, la aproximación dependerá de la situación del paciente, de la sospecha diagnóstica, del tamaño así como de la adherencia a planos profundos*.

*En el caso de masas en mediastino anterior para realizar un correcto diagnóstico es necesario realizar una mediastinoscopia con biopsia incisional (la rentabilidad de las muestras de punción obtenidas mediante EBUS (ecobroncoscopia) para el diagnóstico de procesos hematológicos es en general bajo) o en su defecto, una biopsia-trucut con aguja gruesa (14-16 G).

En el caso de adenopatías retroperitoneales o intraabdominales, ante un paciente con situación clínica que permita afrontar la cirugía se realizará una laparoscopia/laparotomía con toma de biopsia escisional/incisional. En caso de que la situación clínica del paciente no permita una cirugía (por situación general, comorbilidades, coagulopatía etc.) o el diagnóstico de linfoma sea poco probable, se realizará una BAG (biopsia con aguja gruesa)-tru cut.

- Biopsia con aguja gruesa (BAG): Es la aproximación a utilizar en aquellos casos en los que el diagnóstico de linfoma NO sea probable o que en caso de que la sospecha sea linfoma no se pueda realizar una biopsia incisional/escisional por la situación clínica del paciente. Siempre que sea posible, se obtendrán 6-8 cilindros con una aguja de 14-16G. En estos casos el estudio de la muestra de BAG debe incluir siempre, además del estudio morfológico, técnicas auxiliares (citometría de flujo, inmunohistoquímica, análisis de reordenamientos mediante FISH y, en situaciones concretas, análisis de clonalidad linfoide B y T).
- Punción aspiración con aguja fina (PAAF): A pesar de la relativa facilidad y el reducido número de complicaciones que presenta la PAAF (dirigida o no mediante técnicas de imagen), debido al escaso rendimiento diagnóstico, esta prueba NO debe de realizarse para el diagnóstico inicial de un paciente con adenopatías de posible origen neoplásico. No obstante puede ser suficiente para establecer un diagnóstico de recidiva. Igualmente es de utilidad como medio para orientar el manejo del paciente con baja sospecha de proceso neoplásico.

Una vez realizada la biopsia, la muestra será idealmente remitida en fresco inmediatamente al laboratorio de Anatomía Patológica donde el patólogo se encargará de procesar y derivar con carácter urgente a los laboratorios pertinentes para los estudios especiales que requieran muestra en fresco (citometría de flujo, FISH en improntas, molecular y microbiología si procede) y biobanco de tejidos. Para una buena preservación del tejido, el intervalo transcurrido entre la toma de biopsia y su procesamiento no debe ser superior a 30 minutos. *Si no es posible asegurar que la muestra se va a*

procesar en este tiempo se sumergirá intacta en formol tamponado y se enviará de la forma habitual al servicio de Anatomía Patológica.

Las muestras de biopsia incisional/escisional así como BAG destinadas a estudio histopatológico se deben fijar en formol tamponado que permite la realización posterior de estudios morfológicos, fenotípicos, de hibridación in situ y moleculares. Las muestras escisionales se deben procesar adecuadamente para asegurar una fijación homogénea (secciones de 2-5 mm de grosor perpendiculares al eje mayor del ganglio linfático). Para evitar problemas de reactividad inmunohistoquímica se debe evitar la sobrefijación (por ejemplo más de 24 horas en formol o más de 4 horas en zinc formalina o B5).

La congelación de las muestras con destino biobanco o análisis molecular se debe realizar en condiciones estándar:

- Criomoldes con medio OCT que proteja la muestra.
- Inmersión en isopentano o nitrógeno líquido a -80°C.
- Almacenaje a -80°C hasta su uso.

MÉDULA ÓSEA (MO)

La muestra de aspirado y biopsia de médula ósea, en conjunto con los hallazgos clínicos y en sangre periférica pueden ser suficientes para el diagnóstico de algunos procesos linfoproliferativos, particularmente aquellos con manifestaciones leucémicas (por ejemplo leucemia linfocítica crónica, leucemia de células grandes granulares, tricoleucemia, entre otros). No obstante, en los casos de proceso linfoproliferativo de localización ganglionar o visceral/ósea las muestras obtenidas de médula ósea (aspirado y/o cilindro de médula ósea de cresta iliaca) no son suficientes para el diagnóstico inicial de proceso linfoproliferativo y es preciso obtener una muestra de la localización primaria de la neoplasia.

BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA

El papel de la biopsia-cilindro de médula ósea en el diagnóstico y estadiaje de los procesos linfoproliferativos está bien establecido. Actualmente, no obstante, algunas indicaciones de biopsia de médula ósea para el estadiaje de determinados tipos de linfoma están en revisión, dada la disponibilidad de técnicas de imagen metabólicas (TEP/TC).

La biopsia cilindro se debe obtener idealmente de la cresta iliaca posterior o anterior y tener una longitud de al menos 1,5 cm. Microscópicamente la muestra de biopsia debe contener entre 7 y 10 áreas intertrabeculares. Es preferible tener en cuenta este criterio en lugar de la longitud del cilindro pues la localización subcortical de algunas biopsias o una toma de muestra tangencial a la superficie del hueso puede limitar la representatividad a pesar de tener una longitud de 1,5 cm.

La muestra se puede fijar en medios de formol al 4 % o mezclas de formol y B5 u otras aunque estas últimas requieren de un procesamiento adecuado de los residuos peligrosos. La fijación en formol al 4 % permite el uso de posteriores técnicas de inmunohistoquímica y moleculares. Posteriormente a la fijación en formol la muestra se debe decalcificar (EDTA, mezclas de formol y ácido fórmico, etc) e incluir en parafina.

Las secciones del bloque de parafina se deben teñir con HE (secciones seriadas) y reticulina por defecto. La tinción de Giemsa puede ser de utilidad en determinadas circunstancias, así como el PAS y tinciones de hierro (Perls). El panel de inmunohistoquímica se debe solicitar en función de la sospecha basada en el análisis morfológico.

ASPIRADO DE MEDULA ÓSEA

La muestra de aspirado de MO es útil para análisis morfológico, citometría de flujo, inmunocitoquímica, citogenética convencional, FISH y PCR. La muestra obtenida se puede procesar en fresco en medio anticoagulante o bien fijar en formol tamponado y generar posteriormente un bloque tras FFIP (fijación en formol e inclusión en parafina).

PIEZA DE ESPLENECTOMÍA

La esplenectomía diagnóstica es una técnica en desuso en la actualidad debido a la mejora en las técnicas de caracterización fenotípica de las poblaciones linfoides en sangre periférica (SP) y MO. No obstante existe un subgrupo de pacientes que son sometidos a esplenectomías diagnósticas - terapéuticas en el contexto de enfermedades hematológicas. El procesamiento de la pieza de esplenectomía es equivalente al de la biopsia escisional de ganglio linfático. Se recomienda aislar de entrada áreas representativas del parénquima esplénico y ganglio linfático hilar de 2 mm de grosor para asegurar una fijación óptima de la muestra.

RECOMENDACIONES

1. Bajo ningún concepto debe utilizarse la PAAF (Punción-aspiración con aguja fina) para el diagnóstico inicial de un paciente con adenopatías de posible origen neoplásico linfoide (el rendimiento diagnóstico es muy bajo y existe riesgo de desvirtuar una muestra necesaria para una biopsia posterior). No obstante, puede ser suficiente para establecer un diagnóstico de recidiva (Grado C, nivel de evidencia IV).
2. La biopsia escisional/incisional de la adenopatía o tejido extraganglionar afecto es el método de elección para el diagnóstico inicial de los casos con sospecha de proceso linfoproliferativo. En los casos en que por la situación clínica del paciente se realice una BAG (Biopsia con aguja gruesa) el estudio de la muestra de BAG debe incluir siempre, además del estudio morfológico, técnicas auxiliares (citometría de flujo, inmunohistoquímica, análisis de reordenamientos mediante FISH y, en situaciones concretas, análisis de clonalidad linfoide B y T) (Grado C, nivel de evidencia IV).
3. En todos los casos, la muestra debe acompañarse de una hoja de solicitud de estudio anatomopatológico con la sospecha diagnóstica, el origen de la muestra, los datos clínicos y de laboratorio relevantes y la hora de extracción (Grado C, nivel de evidencia IV).
4. La muestra de tejido será idealmente remitida en fresco inmediatamente al laboratorio de anatomía patológica donde el patólogo se encargará de procesar y derivar con carácter urgente a los laboratorios pertinentes para los estudios especiales. (Grado C, nivel de evidencia IV).
5. Las muestras de biopsia incisional/escisional así como BAG destinadas a estudio histopatológico se deben fijar en formol tamponado que permite la realización posterior de estudios morfológicos, fenotípicos, de hibridación in situ y moleculares. (Grado C, nivel de evidencia IV).
6. Si se dispone de una cantidad de tejido limitada se debe priorizar el análisis morfológico y fenotípico básico a las técnicas de análisis citogenético (FISH) o molecular o inclusión de muestra en biobanco. (Grado C, nivel de evidencia IV).
7. El estudio citogenético de elección en muestras de tejido o improntas es FISH. (Grado C, nivel de evidencia IV).

8. En la mayoría de los casos de proceso linfoproliferativo (aquellos de localización ganglionar o visceral/ósea) las muestras obtenidas de médula ósea (aspirado o cilindro de médula ósea de cresta ilíaca) no son suficientes para el diagnóstico inicial de proceso linfoproliferativo y es preciso obtener una muestra de la localización primaria de la neoplasia. (Grado C, nivel de evidencia IV).
9. Se debe realizar una biopsia de médula ósea de estadiaje en todos los casos con diagnóstico de proceso linfoproliferativo de localización ganglionar o visceral. (Grado C, nivel de evidencia IV).
10. La biopsia-cilindro de médula ósea debe contener al menos 7 espacios intertrabeculares, con una longitud aproximada de 1,5 cm. (Grado C, nivel de evidencia IV).

Bibliografía

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748.
2. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253
3. Parker A BB, Devereux S, Gatter K, Jack A, Matutes E, Rooney N, Ross F, Wilkins B, Wotherspoon A, Ramsay A. Best Practice in Lymphoma Diagnosis and Reporting. 2012.
4. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol*. 2004 Aug;22(15):3046-52.
5. Meda BA, Buss DH, Woodruff RD, Cappellari JO, Rainer RO, Powell BL, et al. Diagnosis and subclassification of primary and recurrent lymphoma. The usefulness and limitations of combined fine-needle aspiration cytomorphology and flow cytometry. *Am J Clin Pathol*. 2000 May;113(5):688-99.
6. Dong HY, Harris NL, Preffer FI, Pitman MB. Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and classification of primary and recurrent lymphoma: a retrospective analysis of the utility of cytomorphology and flow cytometry. *Mod Pathol*. 2001 May;14(5):472-81.
7. Jeffers MD, Milton J, Herriot R, McKean M. Fine needle aspiration cytology in the investigation on non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol*. 1998 Mar;51(3):189-96.
8. Zeppa P, Marino G, Troncone G, Fulciniti F, De Renzo A, Picardi M, et al. Fine-needle cytology and flow cytometry immunophenotyping and subclassification of non-Hodgkin lymphoma: a critical review of 307 cases with technical suggestions. *Cancer*. 2004 Feb;102(1):55-65.
9. Hussong JW, Arber DA, Bradley KT, Brown MS, Chang CC, de Baca ME, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with non-Hodgkin lymphoma/lymphoid neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Jun;134(6):e40-7.
10. Syrykh C, Chaouat C, Poullot E, et al. Lymph node excisions provide more precise lymphoma diagnoses than core biopsies: a French Lymphopath network survey. *Blood*. 2022;140(24):2573-2583.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Estudio histopatológico de tejidos hematolinfoides

Máximo Fraga

maximo.fraga@usc.es

Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela.

INTRODUCCIÓN

Como en cualquier otro campo de la patología, un examen histopatológico sistemático del tejido, usualmente teñido con hematoxilina y eosina, resulta clave para la elaboración de un diagnóstico diferencial adecuado. En algunos casos permite por sí solo emitir un diagnóstico, aunque suelen ser necesarios estudios adicionales, especialmente en el caso de patología neoplásica. Como siempre, es esencial para la correcta orientación diagnóstica el conocimiento del contexto clínico del paciente.

El estudio histopatológico requiere el conocimiento de los compartimentos normales y su composición celular, a fin de valorar primero la arquitectura, para obtener una impresión general y, posteriormente, analizar las características celulares. Por ello, en este capítulo revisaremos brevemente los compartimentos que deben ser examinados de forma sistemática durante el estudio histopatológico de ganglio linfático, bazo y médula ósea. Si el resultado orienta con mayor o menor probabilidad hacia una neoplasia linfoide, pueden consultarse los capítulos de esta guía dedicados a criterios diagnósticos específicos y diferenciales de las diversas entidades.

GANGLIO LINFÁTICO

El examen de las preparaciones sin microscopio puede ofrecer ya algunas pistas que nos guíen en el estudio microscópico posterior, tales como si el ganglio se encuentra agrandado, si la apariencia es uniforme o heterogénea, si se observan nódulos de tamaño desproporcionado, si la coloración es monótona o existen áreas diferentes, etc.

Una vez al microscopio, se debe explorar la totalidad de la estructura del ganglio, preferiblemente con un objetivo de bajo aumento tipo 2x. Veremos si la arquitectura se encuentra conservada o si, por el contrario, existe un borramiento difuso o una alteración focal de la misma. Posteriormente, con mayor aumento, atenderemos a aquellas áreas en que encontremos algo llamativo o anormal y revisaremos el resto de compartimentos ganglionares. Debemos ir consignando las alteraciones que encontremos porque nos servirán de ayuda para la elaboración del diagnóstico.

De forma sistematizada, los compartimentos que debemos evaluar son:

Tejido periganglionar y cápsula del ganglio linfático.

Se debe examinar el tejido periganglionar, por si existiese infiltración del mismo por alguna proliferación linfoide u otro tipo de proceso. También la cápsula, que debe ser fina y uniforme, debe ser examinada para descartar cualquier proceso infiltrativo, engrosamientos, prolongaciones fibrosas hacia el interior del ganglio, etc.

Folículos linfoides.

Podemos observar folículos primarios, en forma de nódulos densos constituidos por linfocitos pequeños del tipo de la zona del manto, y/o folículos secundarios, con centros germinales rodeados por un anillo de células del manto. Los centros germinales pueden aparecer hiperplásicos o, por el contrario, involucionados o regresivos. Hay que prestar atención a la composición celular de los mismos, que ha de ser polimorfa (centrocitos, centroblastos, macrófagos con cuerpos tingibles...), así como a la existencia o no de polarización, etc.; este tipo de características ayudan a distinguir hiperplasias de linfomas foliculares. En diferentes situaciones patológicas, la zona del manto puede estar expandida o atenuada. Con respecto a la zona marginal, en condiciones normales solo está presente en el bazo y en ganglios mesentéricos, por lo que en ganglios periféricos su existencia siempre indica alguna alteración, ya sea de tipo reactivo o neoplásico.

Área paracortical o interfolicular.

Se trata de un área heterogénea, con abundantes linfocitos pequeños, linfocitos transformados más grandes, generalmente dispersos, y células dendríticas, entre otros componentes. Puede estar expandida en reacciones de tipo inmunoblástico y en linfomas, especialmente de fenotipo T.

Senos linfáticos.

En ocasiones aparecen prominentes, como cuando se encuentran ocupados por células que pueden ser de muy diferente naturaleza: macrófagos, células metastásicas, células neoplásicas de un linfoma anaplásico de células grandes, etc. Otras veces prácticamente no se aprecian: ganglios inactivos, ganglios en los que el crecimiento de un linfoma comprime los senos, etc.

BAZO

El tejido esplénico se compone de pulpa blanca, constituida por folículos linfoides y vainas linfoides periarteriolas, y pulpa roja, ricamente vascularizada. El patrón de afectación esplénico por procesos proliferativos o infiltrativos puede ser difuso o focal:

- a. Con respecto al patrón difuso, algunos procesos asientan preferentemente sobre la pulpa blanca y otros sobre la pulpa roja. En el primer caso se trata fundamentalmente de hiperplasias, linfomas B de células pequeñas y linfomas T, que producen expansiones nodulares que pueden llegar a confluir. Cuando la afectación predominante es en la pulpa roja, en casos benignos esto puede responder a congestión inespecífica, anemias hemolíticas, hematopoyesis extramedular, enfermedades de almacenamiento lisosómico, etc.; en caso de malignidad, son ejemplos característicos de afectación de pulpa roja la tricoleucemia y el linfoma T hepatoesplénico, entre otros.
- b. La afectación focal del bazo puede estar en relación con alteraciones de tipo muy variado, tanto benignas como malignas: pseudotumores inflamatorios, quistes, linfoma de Hodgkin, linfoma B difuso de células grandes, tumores de células foliculares dendríticas, etc.

MÉDULA ÓSEA

En la biopsia de médula ósea se deben valorar la proporción, el grado de maduración y la topografía de las series hematopoyéticas. También se debe prestar atención al estroma: presencia o no de fibrosis, senos dilatados, ocupación sinusal por células neoplásicas, agregados o nódulos linfoides.

En el caso de las proliferaciones linfoides, el reconocimiento del patrón de infiltración medular ayuda en el diagnóstico diferencial y puede aportar información pronóstica. Habitualmente se describen 5 patrones: intersticial, nodular o focal aleatorio, paratrabecular, intrasinusoidal y difuso. Ninguno de ellos es específico de un tipo de linfoma, pero algunos sí son muy característicos, como la infiltración paratrabecular en el linfoma folicular y la infiltración intrasinusoidal en el linfoma esplénico de la zona marginal.

Bibliografía

1. Jaffe ES, Arber DA, Campo E, Harris NL, Quintanilla-Martínez L. Hematopathology. Second Edition. Saunders, 2017. O'Malley DP, George TI, Orazi A, Abbondanzo SL. Benign and Reactive Conditions of Lymph Node and Spleen. AFIP Atlas of Nontumor Pathology, Vol. 7. American Registry of Pathology, 2009.
2. O'Malley DP, George TI, Orazi A, Abbondanzo SL. Benign and Reactive Conditions of Lymph Node and Spleen. AFIP Atlas of Nontumor Pathology, Vol. 7. American Registry of Pathology, 2009.
3. Wilkins BS. Pitfalls in bone marrow pathology: avoiding errors in bone marrow trephine biopsy diagnosis. J Clin Pathol. 2011; 64(5): 380-6.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Estudio inmunohistoquímico. Aplicación del inmunofenotipado de neoplasias linfoides

Antonio Martínez

antonmar@clinic.cat

Unidad de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La clasificación de las neoplasias linfoides se basa en tres pilares: la morfología, las alteraciones genéticas y el fenotipo. El fenotipado puede realizarse actualmente mediante citometría de flujo y técnicas de inmunohistoquímica sobre secciones de tejidos.

La disponibilidad de un citómetro de flujo en muchos de los laboratorios de hematología hace esta primera opción especialmente interesante en nuestros días. El diagnóstico de la patología mieloide, por ejemplo, se realiza básicamente por medio de la citometría de flujo puesto que ofrece un resultado más rápido y amplio que el fenotipo del tejido. Tras convertir el tejido de la biopsia en una suspensión celular, se puede proceder a su estudio con los mismos protocolos con los que se analizan los síndromes linfoproliferativos en sangre periférica. En ocasiones, especialmente en biopsias pequeñas, puede optimizarse la rentabilidad del estudio realizando éste sobre el medio de transporte líquido de la biopsia (suero fisiológico, medio de cultivo o PBS) especialmente en linfomas muy agresivos como el linfoma de Burkitt. Esta técnica permite un diagnóstico rápido en pocas horas y es el complemento ideal del fenotipado de líquidos biológicos (derrames o líquido cefalorraquídeo o incluso citologías vítreas).

No obstante, en la mayoría de los casos la citometría será una técnica complementaria a la inmunohistoquímica y nunca la debe suplir. El fenotipado sobre secciones de tejido tiene el poder adicional de preservar la inmunoarquitectura del tejido. La expresión de Bcl2 en un centro germinal tiene el valor diagnóstico de neoplasia del que carece la expresión en la zona del manto o la zona marginal. Además nos permite reconocer el tipo celular donde se observa la expresión, por ejemplo, la expresión de ciclina D1 en un macrófago tisular es fisiológica mientras que la expresión en una célula linfóide es indicativa de neoplasia. Lo mismo sucede con el compartimento subcelular donde se observa la expresión. La presencia de ALK en diferentes compartimentos celulares permite inferir el tipo de translocación asociada al linfoma anaplásico: nuclear y citoplasmática en la translocación t(2;5) NPM-ALK o la vesicular citoplasmática en Clatrina-ALK.

El fenotipado sobre secciones de tejido fijado en formol e incluido en parafina no es ya un desafío. Las modernas técnicas de recuperación antigénica se han estandarizado entorno a tres grandes grupos: las técnicas de calor con buffer de pH ácido, con pH alcalino y la digestión enzimática. En la actualidad existen plataformas totalmente automatizadas que permiten la realización de protocolos individualizados sobre cada sección de tejido para caracterizar la expresión de antígenos mediante

inmunohistoquímica. Además, los sistemas actuales de amplificación de señal basados en polímeros, así como la presencia de diferentes enzimas y substratos, han permitido la expansión de técnicas de marcaje múltiple inmunohistoquímico así como de combinación de protocolos de inmunohistoquímica e hibridación in situ.

En los siguientes apartados resumiremos las principales indicaciones de las técnicas de inmunohistoquímica en el diagnóstico de neoplasias linfoides.

ESTUDIO DE INMUNOGLOBULINAS COMO MARCADOR DE CLONALIDAD.

Una de las aplicaciones más útiles de las técnicas de inmunohistoquímica es la demostración de expresión de cadenas ligeras citoplasmáticas como marcador de clonalidad. Todas las células linfoides B neoplásicas muestran, salvo pocas excepciones, expresión en superficie de un receptor. Este receptor es una inmunoglobulina convenientemente modificada para dirigirse a la membrana citoplasmática. De forma similar a nuestros anticuerpos del suero, la inmunoglobulina como receptor consta de dos cadenas pesadas (una de cualquiera de las siguientes; IgA, IgD, IgG, IgM e IgE) y dos cadenas ligeras (kappa o lambda) apropiadamente ensambladas. En condiciones fisiológicas el proceso de exclusión alélica selecciona en cada célula una única forma de cadena ligera, kappa o lambda. En la sangre, de forma fisiológica se encuentran un 60 % de linfocitos B kappa y un 40 % lambda. La detección en un tejido de una población exclusiva o dominante con expresión de únicamente de una de estas cadenas es altamente sugestivo de clonalidad y por ende de neoplasia. A esta situación la denominamos restricción de cadenas ligeras. La cantidad de expresión de estas cadenas en un linfoma B de bajo grado es muy baja, y la técnica tiene que estar bien optimizada. La mayor parte de protocolos recomiendan una alta dilución de anticuerpos policlonales que reconozcan cada una de las cadenas tras una conveniente recuperación antigénica con tampones de bajo pH. Por otro lado, la expresión intensa de cadenas citoplasmáticas se observa en linfomas con diferenciación plasmocelular y transformación secretora, además de en neoplasias de células plasmáticas. Por otro lado, la expresión de cadenas ligeras es un argumento sólido para la identificación de la línea B de una neoplasia cuando otros marcadores son negativos (ver más adelante).

De otra forma, las cadenas pesadas son útiles en inmunohistoquímica de procesos linfoproliferativos B. La mayor parte de los linfomas son positivos de forma variable para IgM e IgD. No obstante, IgD es muy útil en la identificación de los mantos foliculares fisiológicos y por ende, en el reconocimiento del patrón infiltrativo de la neoplasia. Además, la positividad casi exclusiva de IgD es característica de los linfomas de zona marginal esplénicos. IgM identifica los plasmablastos del Castleman multicéntrico y es el subtipo de cadena pesada en el linfoma linfoplasmacítico cuando este se presenta como enfermedad de Waldstrom. Otros subtipos son característicos de procesos específicos, como IgA, que se expresa en linfomas foliculares primarios duodenales o IgG que se expresa de forma característica en la tricoleucemia. La expresión de IgG es también útil en el diagnóstico de la forma primaria cutánea del linfoma de zona marginal, y la expresión de IgG4 de algunos linfomas de zona marginal de glándulas salivales además del síndrome sistémico esclerosante IgG4.

DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS LINFOIDES B AGRESIVAS

El diagnóstico de las neoplasias agresivas se basa fundamentalmente en criterios clinicopatológicos fácilmente reconocibles como el crecimiento destructivo del tejido donde se asienta la lesión, el elevado índice mitótico y/o apoptótico (como el «cielo estrellado» del linfoma de Burkitt), la presencia de células grandes y por supuesto la presencia de algunos parámetros clínicos de agresividad (LDH altas, masas grandes tumorales, presencia de anemia severa o la hipercaptación del PET). En esta situación el inmunofenotipo ayuda a definir la línea linfoide B versus T y otras (Hodgkin, mieloides o histiocítico/dendrítico, ver más adelante). La utilización de un único marcador pan B y pan T en estos casos puede ser muy engañosa. Algunos linfomas agresivos B pueden ser negativos para CD20, como el linfoma plasmablastico, y otros, como el linfoma difuso de células grandes de tipo activado puede

perder la expresión de CD79a. En algunos casos, un linfoma T periférico puede expresar CD20 y CD79a, pero raramente otros marcadores disponibles en la actualidad para identificar células B como PAX5, CD19 o CD22. Además, la expresión de cadenas ligeras puede usarse como un potente argumento a favor de la identificación de la estirpe B de la neoplasia. Por otro lado, en este grupo heterogéneo de neoplasias linfoides se han descrito numerosos marcadores pronósticos que permiten estratificar en grupos de riesgo a los pacientes. La diferenciación centrogerminal en un linfoma difuso de células grandes, se asocia a un mejor pronóstico, probablemente, porque en ese momento del desarrollo, su contrapartida no neoplásica es extraordinariamente sensible al microambiente que en todo momento controla su capacidad de proliferación. Por ello en los últimos años han aparecido un sinnúmero de marcadores que reflejan este momento de diferenciación, algunos de los cuales son altamente recomendables en la práctica clínica: CD10, Bcl6, IRF4, HGAL y LMO2 son algunos de los mejor caracterizados. La presencia de un fenotipo clásico centrogerminal normal, positividad para marcadores de centrogerminal y negatividad para Bcl2 es muy útil en el diagnóstico diferencial entre la hiperplasia folicular, siempre negativa para Bcl2 y el linfoma folicular, usualmente positivo. No obstante, algunos tumores agresivos, como el linfoma de Burkitt, imitan este fenotipo.

DIAGNÓSTICO DE PROCESOS LINFOPROLIFERATIVOS DE CÉLULAS PEQUEÑAS

En el caso de los linfomas de células pequeñas B, algunas entidades tienen un inmunofenotipo muy característico que permite establecer el diagnóstico casi con total seguridad basado en el inmunofenotipado. Así, el linfoma folicular tiene un fenotipo característico con positividad para CD10, Bcl6 y Bcl2. El linfoma de células del manto expresa CD5 y ciclina D1, mientras que el linfoma linfocítico expresa CD5 y CD23, pero no ciclina D1. El estudio de cadenas ligeras por inmunohistoquímica en los linfomas de bajo grado es de menor utilidad que en los de alto grado, por el menor nivel de expresión que hace que éstas sean raramente detectables en secciones de tejido parafinado, a excepción del linfoma de zona marginal o del linfoma linfoplasmacítico en las que de forma constante se observa una marcada diferenciación secretora en el tumor.

DIAGNÓSTICO DE PROCESOS LINFOPROLIFERATIVOS DE LINFOCITOS T, T/NK Y NK

A diferencia de las neoplasias de linfocitos B, este grupo heterogéneo de tumores no dispone de marcadores inmunofenotípicos de clonalidad, apenas existen perfiles fenotípicos específicos de una única entidad tumoral y el diagnóstico de la entidad requiere un panel amplio de marcadores que no están al alcance de todas las unidades de diagnóstico.

La expresión de la kinasa ALK1 por inmunohistoquímica en un linfoma T es característica del linfoma T anaplásico (expresándose también en los linfomas B de célula grande ALK positivos y casos de carcinomas de pulmón y tumores miofibroblásticos inflamatorios). No obstante, a veces el fenotipo T no resulta evidente y requiere el estudio de reordenamientos del receptor antigénico de las células T para establecer la línea de la neoplasia.

CD2, el antiguo receptor implicado en las rosetas con eritrocitos de carnero, es un marcador de línea T poco usado en inmunohistoquímica que tiene unos resultados muy buenos en tejido fijado en formol y parafinado. El panel debe completarse con CD3, CD5, y CD7, éste último perdido en una buena proporción de linfomas T. La pérdida de CD5 y CD3, son sugestivas de derivación T/NK, NK. No obstante, el CD3 citoplasmático puede estar expresado en células NK.

Ki67

Ki-67 es un antígeno nuclear presente en todas las células proliferantes que se encuentran en la fase activa del ciclo celular (G1, S, G2 y mitosis) y ausente en G0. Es un marcador ampliamente utilizado en diversas subdisciplinas de la patología, y en combinación con otros marcadores puede ayudar a decantar el diagnóstico a favor de benignidad o malignidad en algunos casos.

En el campo de la hematopatología tiene dos grandes utilidades. Por un lado permite ver cuál es el compartimento linfoide que está proliferando y cuál es la distribución de la proliferación; heterogénea u homogénea. Por ejemplo en el diagnóstico diferencial entre un linfoma de la zona marginal y un linfoma folicular. En el caso del primero esperamos una distribución parcheada (colonización) mientras que en el linfoma folicular de bajo grado esperamos una distribución más homogénea. En algunos casos, como en el linfoma de células del manto, es un marcador pronóstico que es capaz de reflejar una compleja firma molecular de proliferación. Por otro lado, dado que realza los nucléolos y tiñe toda la masa nuclear, puede ser de ayuda en casos en que la morfología es pobre, para establecer el diagnóstico de alto o bajo grado, como en el caso del linfoma folicular.

FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN

En los últimos años se ha ampliado el número de marcadores que podemos utilizar en la rutina diagnóstica. Estos además han pasado de corresponder únicamente a proteínas de membrana a determinar actualmente anticuerpos para algunos factores de transcripción, con tinción nuclear que nos permiten caracterizar las poblaciones linfoides en su proceso madurativo.

Pax-5

Es un factor de transcripción implicado en la diferenciación de la célula B, cuya expresión se extingue al entrar la célula en la fase terminal de diferenciación. Se utiliza para demostrar la línea B de las células y se expresa de forma débil en las células de Reed-Stenberg y Hodgkin. Fuera del sistema hemato-linfoide se expresa en tumores neuroendocrinos, principalmente pulmonares, y muestra reacción cruzada con Pax-8.

IRF4/MUM-1

Multiple myeloma oncogene-1 (MUM-1) pertenece a la familia de IRF-4. Es un factor de transcripción involucrado en el desarrollo de células B, T y en la diferenciación plasmocelular. Se usa para identificar un subtipo de linfomas difusos de célula grande de fenotipo activado, en combinación con CD10 y Bcl-6. Es positivo también en linfocitos T activados, en un subgrupo de células B del centrogerminal y en las células de Reed-Stenberg del linfoma de Hodgkin.

Bcl-6

Es un factor de transcripción implicado en la diferenciación en la célula B. La supresión de su expresión es fundamental para la diferenciación plasmocelular. Se utiliza para identificar células centrogerminales así como sus contrapartidas neoplásicas. Se expresa por tanto en linfoma folicular, un subgrupo de linfomas difusos de célula grande y en linfoma de Burkitt.

DIANAS TERAPÉUTICAS

Desde hace más de 15 años, algunos de los antígenos que utilizamos en el diagnóstico de las neoplasias linfoides se han convertido en dianas terapéuticas de uso en el tratamiento de estos pacientes en combinación con quimioterapia. Muchos de estas dianas pueden estudiarse fácilmente por inmunohistoquímica en biopsias de rutina.

CD20

Se trata de una fosfoproteína no glicosilada de membrana, involucrada en la regulación de la célula B. Se usa como marcador de primera línea para definir la línea B. Su expresión se pierde en el proceso de maduración terminal de la célula B.

El desarrollo de un anticuerpo monoclonal (rituximab) dirigido contra el CD20 ha puesto de manifiesto la necesidad de la estandarización en la interpretación de la inmunohistoquímica y por otro lado la necesidad de utilizar marcadores de línea B alternativos en los casos de recaídas de pacientes tratados con inmunoterapia previa (rituximab).

CD30

La inmunoterapia con el anticuerpo conjugado anti-CD30 (brentuximab vedotina) se ha estudiado en pacientes con linfoma Hodgkin y no Hodgkin CD30+ refractarios o en recaída. Brentuximab vedotina está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma Hodgkin CD30+ en recaída o refractario, después de trasplante autólogo o tras al menos dos líneas previas de tratamiento, y también para pacientes adultos con linfoma T anaplásico de células grandes sistémico en recaída o refractario.

CD 52

Es una glicoproteína presente en la superficie de linfocitos maduros, monocitos y células dendríticas. Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD52. Esta terapia se ha usado en los últimos años en el tratamiento de la leucemia linfática crónica, entre otros.

MARCADORES PRONÓSTICOS

P53

La mutación de p53 es uno de los factores de mal pronóstico más robustos en pacientes con leucemia linfática crónica que reciben tratamiento estándar de primera línea, teniendo impacto tanto en la supervivencia libre de enfermedad como en supervivencia global. Es además una alteración genética secundaria común en progresión/transformación de linfomas de bajo grado a linfoma B de célula grande.

Zap-70

Esta proteína se expresa de forma fisiológica en linfocitos T y no en células B. Sin embargo estudios de expresión génica identificaron su expresión en leucemia linfática crónica y además su expresión correlaciona con el estado mutacional de las inmunoglobulinas, y por tanto tiene impacto pronóstico. Los casos positivos para Zap-70 tienden a ser no mutados y tener peor pronóstico. La expresión de Zap-70 puede valorarse por citometría de flujo y también por inmunohistoquímica en material parafinado.

MYC

La translocación de MYC con el gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (y en algunos casos con la cadena ligera) es la alteración genética característica del linfoma de Burkitt. Sin embargo esta alteración citogenética se ha descrito en otros linfomas que no cumplen criterios de Burkitt y muestran cariotipos más complejos; por ejemplo los llamados linfomas «*double hit*» u otros linfomas difusos de célula grande B. Los resultados publicados sugieren que la presencia de la translocación podría conferir mayor agresividad a estos tumores y podrían ser subsidiarios de regímenes terapéuticos alternativos. Actualmente existe un anticuerpo capaz de reconocer la expresión nuclear de MYC y que podría ser utilizado como cribado inicial para seleccionar los casos con alteraciones de MYC.

CONTROL DE CALIDAD

Todas las determinaciones analíticas del laboratorio, en especial las técnicas de inmunohistoquímica, deberían estar sometidas a un control de calidad interno y externo. El uso de controles internos es especialmente necesario para aquellos marcadores que no muestran control intrínseco en el tejido estudiado, como es ALK. Para el resto, el tejido estudiado suele contener control intrínseco, por ejemplo, células del microambiente tumoral, que ayudan a discernir cuándo un estudio es negativo o no valorable. No obstante, la participación en programas externos de garantía de la calidad, como el programa GCP de la SEAP, u otros como el UKNEQAS o NordiQC permiten mantener nuestro nivel de sensibilidad y especificidad y detectar alteraciones de la normalidad antes de que se produzca un error diagnóstico basado en evidencias erróneas.

Algunos programas de control de calidad como el GCP (www.seap.es/calidad), permiten acceso a los mejores protocolos actualizados para cada marcador y pueden ser útiles a la hora de tomar decisiones cuando ponemos a punto un nuevo marcador en el laboratorio.

Los autores desean agradecer a Olga Balagué y Blanca González su colaboración en este capítulo.

Bibliografía

1. www.e-immunohistochemistry.info
2. www.seap.es/calidad
3. www.nordiqc.org
4. www.proteinatlas.org
5. http://www.ihcworld.com/general_IHC.htm

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Estudio citogenético-FISH

Ana Batlle López

anabatllelopez@gmail.com

Unidad de Citogenética Hematológica, Servicio de Hematología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla/IDIVAL, Santander.

INTRODUCCIÓN

La citogenética es la parte de la genética que estudia la apariencia microscópica de los cromosomas y sus anomalías en la enfermedad.

El conjunto de técnicas citogenéticas ha sido y continúa siendo clave para la correcta orientación terapéutica de pacientes onco-hematológicos. Esta tecnología ha permitido detectar que determinadas entidades clínicas están en realidad compuestas por múltiples enfermedades distintas no sólo desde el punto de vista molecular sino también clínico. Esto se debe, a que existen reordenamientos genéticos y alteraciones cromosómicas recurrentes asociados con frecuencia a subtipos tumorales específicos, ayudando a establecer el diagnóstico en pacientes en los que no ha podido ser establecido por otras metodologías. Por otro lado, las alteraciones citogenéticas contribuyen decisivamente en muchos casos a establecer el pronóstico de la enfermedad e incluso determinan el tipo de tratamiento a utilizar.

La citogenética junto con biología molecular, además, constituyen en estos momentos unos de los parámetros más importantes para la correcta monitorización de la mayoría de las enfermedades hematológicas.

CITOGENÉTICA CONVENCIONAL

Definición: Estudio de las anomalías cromosómicas en las metafases de las células neoplásicas, obtenidas de distintos tipos de muestras biológicas (ganglios linfáticos, médula ósea, sangre periférica, líquido ascítico, líquido pleural, etc.). Para la obtención de metafases con frecuencia se requiere cultivar las células in vitro con/sin la adición de estimulantes específicos (Tabla 1). Una vez extraída la muestra en tubo de heparina sódica o (en su defecto de litio) sin gel, debe remitirse rápidamente a temperatura ambiente al laboratorio de citogenética siempre que sea posible cultivarse el mismo día. Si no es posible deben mantenerse a 4°C durante 24-48 horas como máximo.

Tabla 1. *Sólo se realizará el estudio citogenético si existe infiltración por células neoplásicas detectada por citometría de flujo/morfología. Dado que en ocasiones el resultado de la citometría-morfología puede no estar disponible el mismo día de la recepción de la muestra, se recomienda procesar la muestra, cultivarla y fijarla. El estudio de las metafases se puede posponer hasta conocer si existe infiltración en la muestra. T: tejido; las células se obtienen por disrupción mecánica. TPA: Phorbol 12-Myristate 13-Acetate; PHA: phytohemagglutinin. SP: sangre periférica, MO: médula ósea.

Orientación diagnóstica	Tipo de muestra	Mitógeno	Horas de cultivo
Neoplasias linfoides fenotipo B de bajo grado	SP*/MO*/T	TPA	72
Neoplasias linfoides de células maduras de fenotipo B de alto grado	SP*/MO*/T	PHA	Directo-24h
Linfoma Burkitt	SP*/MO*/T*	no	directo
Leucemia de células plasmáticas/mieloma múltiple	MO*/plasmocitoma	no	72
Neoplasias linfoides fenotipo T	SP*/MO*/T	PHA	72

Técnica: Tras el cultivo se realiza el procesamiento de la muestra, que consiste en la detención de la mitosis en metafase mediante la adición de colcemid, la disrupción de las membranas celulares para lo cual se somete a las células a un choque hipotónico y posteriormente se procede a la fijación de las células con una solución de metanol-acético (Carnoy).

Los pellets de células en Carnoy pueden conservarse en frío (idealmente 20°) durante años. Estos pellets de Carnoy pueden utilizarse para realizar tanto el estudio de citogenética convencional como el de hibridación in situ fluorescente. Por ello, en caso de que se desconozca si la muestra presenta o no infiltración tumoral en el momento en que se recibe en el laboratorio, se recomienda parar el procesamiento en este punto. Una vez confirmada la existencia de población patológica se continuará con el procesamiento, que en el caso del estudio citogenético consiste en extensión de las células en portaobjetos, tinción generalmente con bandas G, captura y análisis de 20 metafases y elaboración de la fórmula siguiendo la nomenclatura internacional (Nomenclatura Citogenética. «*An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2013) (ISCN, 2013)*»)

Indicaciones del estudio de citogenética convencional en patología linfoide: Se recomienda hacer el estudio de citogenética convencional en caso de que se detecte población patológica por otros métodos (citometría de flujo en el caso de los estudios de médula ósea o sangre periférica o suspensión de células de tejido y/o morfología-inmunoquímica en caso de cortes de tejido) en:

- b. Siempre: Neoplasias de precursores linfoides para la correcta estratificación pronóstica-terapéutica
- c. Recomendable en cualquier neoplasia de células linfoides maduras, dado que puede proporcionar información en la orientación diagnóstica y terapéutica (identificación de dianas moleculares). En pacientes con sospecha de linfoma de Burkitt la presencia de un cariotipo complejo debe hacernos dudar de éste diagnóstico.

Ventajas y limitaciones del estudio de citogenética convencional

- VENTAJAS
 - Da información de todo el genoma.
 - Proporciona información global del genoma
 - Coste medio-bajo
- LIMITACIONES
 - Se necesitan metafases (células en división)
 - Se requiere buena calidad de las metafases para realizar un estudio citogenético concluyente.
 - No detecta cambios genéticos crípticos (<5Mb).
 - No permite la identificación de cromosomas marcadores y de las anomalías complejas.
 - Baja sensibilidad

HIBRIDACIÓN IN SITU FLUORESCENTE (FISH)

Definición: Técnica que permite detectar/estudiar secuencias específicas de ADN sobre células o núcleos en metafase o interfase, permitiendo identificar determinadas anomalías numéricas y/o estructurales en las muestras analizadas. Se basa en la hibridación del genoma celular con sondas (oligonucleótidos de DNA o RNA) marcadas con fluorocromos por complementariedad de las bases nitrogenadas.

Tipos de muestras: Se puede realizar en una gran variedad de muestras:

- Pellets de carnoy procesados para el estudio citogenético,
- Sangre periférica (tanto en tubo de EDTA como de heparina sódica/litio)
- Médula ósea (tanto en tubo de EDTA como de heparina sódica/litio)
- Líquidos biológicos (ascítico, pleural, LCR, etc. que deben ser enviados en fresco lo antes posible al laboratorio, idealmente antes de que transcurran 6 horas desde su extracción)
- Frotis de sangre periférica (incluso previamente teñidos)
- Poblaciones separadas por métodos inmuno-magnéticos o de citometría (*sorter*). La separación de la población patológica permite incrementar la sensibilidad del estudio.
- Tejido:
 - Tejido fijado en parafina o en muestras fijadas en formol; los cortes deben de ser de 2-4 μ . Se debe indicar si la muestra procede de bloque de parafina o si ha sido fijada con formol, así como el tiempo que ha transcurrido desde su fijación, ya que el pretratamiento de la muestra puede variar en función de esas variables. El tiempo requerido de digestión proteica también varía en función del grosor del tejido, siendo en ocasiones necesario repetir el proceso en caso de hibridación fallida. El tiempo de digestión puede controlarse haciendo una visualización al microscopio. En aquellos casos en los que la infiltración sea parcheada, es importante que se delimiten claramente las áreas tumorales. El estudio sobre tejido fijado tiene la ventaja de permitir estudiar las anomalías manteniendo la estructura tumoral y se puede realizar con muestras pequeñas. Como desventaja tiene que se produce solapamiento de núcleos, que puede producir falsas imágenes de fusión y la existencia de núcleos incompletos, dos aspectos que explican que la sensibilidad de la técnica sea menor en este tipo de muestras (Tabla 2)
 - Improntas o mediante la obtención de las células en una suspensión por interrupción mecánica (este procesamiento permite realizar a partir de la misma muestra el estudio de cariotipo y de FISH, siempre que exista celularidad suficiente). La realización del estudio en improntas o en células en suspensión tiene la ventaja de permitir el estudio sobre células completas sin superposición celular lo que aumenta notablemente la sensibilidad del estudio; Tabla 2)

Técnica: la muestra de ADN (cromosomas metafásicos o núcleos en interfase) se desnaturaliza, proceso que separa las hebras complementarias de la estructura en doble hélice del ADN. A la muestra desnaturalizada se le añade la sonda de interés, marcada con un fluoróforo, que se asociará al ADN de la muestra en el sitio diana, proceso denominado hibridación. La señal emitida por la sonda se observa mediante un microscopio de fluorescencia, siendo posible clasificar el patrón de ADN en función de la presencia o ausencia de la señal.

Tipos de sondas:

Sonda centromérica (CEP): Las sondas CEP reconocen secuencias cromosoma-específicas de ADN satélite altamente repetido, normalmente localizado en la región centromérica del cromosoma. Estas sondas permiten la identificación y enumeración de cromosomas en células en interfase y en metafase. Existen sondas centroméricas de todos los cromosomas.

Sondas específicas del *locus*: Las sondas para la detección de deleciones son sondas específicas para el *locus* o región de deleción y suelen incluir una sonda control para la identificación exacta del cromosoma de interés. Ejemplo de estas sondas:

- LSI TP53 SpectrumOrange/CEP 17 SpectrumGreen: Esta sonda permite estudiar la deleción del p53, anomalía que potencialmente puede encontrarse en cualquier tumor y cuya presencia suele condicionar un pronóstico muy desfavorable.

Sondas *Dual Color Dual fusion*: Las sondas *dual color dual fusion* emplean una sonda específica para cada uno de los loci involucrados en la translocación marcados con diferentes fluorocromos, de tal manera que la presencia de dicha translocación producirá una yuxtaposición de señales (roja y verde juntas o color amarillo) si existe reordenamiento. Debido a que en tejido existe gran superposición celular, las sondas *dual color dual fusion* presentan el inconveniente de poder dar lugar a falsos positivos por la colocalización de señales al azar en núcleos en interfase. Es por ello que en este tipo de muestras es preferible utilizar sondas *break apart*. Ejemplo de esta sonda:

- LSI t(8;14)(q24;q32) [IgH-MYC]: La t(8;14)(q24;q32) que se detecta en aproximadamente el 80 % de los linfomas de Burkitt, conlleva la yuxtaposición del oncogén MYC (8q24) al gen de IgH (14q32). El método de elección para detectar este reordenamiento es la FISH debido a la variabilidad en los puntos de rotura.
- LSI t(11;18)(q21;q21) [API2-MALT]: Este reordenamiento es el más frecuentemente detectado en el linfoma MALT, sobre todo en los de afectación pulmonar y gástrica. En el linfoma MALT gástrico, esta translocación se asocia con falta de respuesta al tratamiento con antibióticos. El método de elección para detectar este reordenamiento es la FISH por requerir poca muestra, poder realizarse directamente sobre biopsias endoscópicas incluidas en parafina y sobre todo debido a la variabilidad en los puntos de rotura.
- LSI t(11;14)(q13;q32) [IGH-CICLINA D1]: Es el marcador genético característico del linfoma del manto, aunque puede encontrarse también en mielomas. La técnica de elección para detectar este reordenamiento es la técnica de FISH, ya que por PCR sólo se detecta la mitad de los casos debido a la gran variabilidad de los puntos de ruptura.
- LSI t(14;18)(q32;q21) [IGH-BCL2]: Se encuentra en alrededor del 90 % de los linfomas foliculares, en aproximadamente el 30 % de los linfomas B difusos de células grandes y también se detecta en un porcentaje variable de linfomas de características intermedias entre LBDCG y LB. Los puntos de ruptura del gen BCL2 se ubican generalmente en dos regiones clásicas, el MBR («*major breakpoint region*») o, más raramente, MCR («*minor cluster region*»). Sin embargo, en un 30-40 % de los casos de linfoma folicular el punto de rotura se sitúa en otras regiones. Debido a la variabilidad en los puntos de ruptura el método de elección para el diagnóstico es la FISH.

Sondas *break apart*: Las sondas «*split*», van dirigidas contra regiones que flanquean el punto de rotura de un mismo gen; por tanto, en núcleos normales las señales se yuxtaponen, mientras que aparecen señales separadas en núcleos que portan alguna translocación que afecte dicho gen. Como inconveniente, este tipo de sondas no permiten conocer que otro gen está involucrado en la traslocación. Las sondas «*split*» son muy útiles para el estudio de translocaciones en los que los genes diana presentan múltiples posibles «*partners*». Ejemplos de estas sondas:

- LSI MYC *Dual Color Break Apart*: esta sonda permite evaluar la existencia de reordenamiento del gen MYC independientemente del «*partner*». **MYC se encuentra reordenado en ≈100 %** de los linfomas de Burkitt (aunque se han descrito falsos negativos en torno al 5 % mediante técnica de FISH con sondas de tipo BA). También se encuentra reordenado en otros tipos de neoplasias linfoides B maduras, (linfomas B de alto grado DH/TH/NOS, Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico, LBDCG, Linfoma plasmablastico, etc) generalmente implicando un pronóstico desfavorable. El *partner* del reordenamiento es usualmente IgH, IgK o IgL y el reordenamiento con otros genes puede tener menor relevancia pronóstica, al menos en los casos de LBDCG.
- LSI BCL6 *Dual Color Break Apart*: El gen BCL6 se encuentra fundamentalmente reordenado en 30-40 % de los LBDCG, en algunos linfomas B de alto grado DH/TH/NOS (generalmente asociado a reordenamientos del gen MYC y/o BCL2) y en algunos linfomas foliculares. Se han descrito una gran cantidad de «*partners*» diferentes, por lo que el método de elección para su detección es la FISH, utilizando esta sonda de tipo «*split*»
- LSI ALK *Break apart*: Este reordenamiento permite detectar reordenamientos del gen ALK, detectados en algunos tipos de linfomas anaplásicos, y en linfoma «*ALK-positive large B cell Lymphoma*». La identificación de esta anomalía es de especial interés debido a que existen en la actualidad inhibidores frente al ALK que están en fase de ensayo clínico.
- LSI BCL2: Reordenamientos que implican a esta región se observan en varios tipos de linfomas, incluyendo el linfoma folicular. El reordenamiento del BCL2 es un parámetro importante para el diagnóstico diferencial de linfomas no – Hodgkin. Esta sonda permite detectar reordenamiento del gen BCL2, independientemente del «*partner* implicado». Es la sonda de elección en tejido y en casos de linfomas de características intermedias entre LBDCG y LB, ya que en éstos el «*partner*» con frecuencia no es la IGH
- Otros ejemplos: LSI IGH , LSI MALT, etc

Ventajas y limitaciones del estudio de FISH

- VENTAJAS
 - Método rápido
 - Requiere poca celularidad (idealmente un mínimo de 100-200 núcleos)
 - Se puede realizar a partir de una gran variedad de muestras diferentes. Al igual que la PCR, la FISH se puede realizar sobre tejido fijado
 - A diferencia del cariotipo puede realizarse en núcleos interfásicos
 - Permite identificar reordenamientos crípticos o de difícil visualización en el cariotipo
 - Técnica de elección para la búsqueda de reordenamientos de genes «promiscuos» o con puntos de ruptura variables (frecuente en neoplasias linfoides maduras) o con patrones aberrantes
 - A diferencia de la PCR permite detectar ganancias o amplificaciones, alteraciones frecuentemente detectadas en linfomas (estas anomalías se visualizan más fácilmente en improntas ganglionares o en células en suspensión)
- LIMITACIONES
 - Requiere un microscopio de fluorescencia
 - Es un estudio dirigido
 - No da información de todo el genoma.
 - Coste intermedio

- Sensibilidad intermedia (dependiendo del tipo de sonda y del tipo de muestra)

Tabla 2. *Los puntos de corte de cada sonda deben establecerse en cada laboratorio utilizando 10-20 muestras de individuos sanos.** En linfomas el punto de corte es más alto debido a que la frecuencia de patrones aberrantes es muy elevado.

Tipo de sondas	Anomalía a estudio	Punto corte en células en suspensión	Punto corte en células en tejido
Sonda centromérica (CEP)	Monosomía	8-10 %	25-50 %
	Ganancias	1.5-2 %	5-8 %
Sondas específicas de <i>locus</i> con control interno	Delección	6-10 %	25-50 % (ratio R/G<0.9)
Sondas <i>dual color dual fusion</i>	Reordenamiento	0,5 % (400 núcleos); 0,005 % (6.000 núcleos)	10-20 %**
Sonda <i>break apart</i>	Reordenamiento	1 % (400 núcleos); 0,01 % (6.000 núcleos)	8-10 %**

Indicaciones: Se recomienda hacer el estudio de FISH sólo en caso de que se detecte población patológica por otros métodos (citometría de flujo en el caso de los estudios de médula ósea o sangre periférica o suspensión de células de tejido y/o inmunohistoquímica en caso de cortes de tejido) en un porcentaje suficiente de células como para ser detectado mediante técnica de FISH (Tabla 2). Además, el panel de sondas a utilizar en cada caso dependerá del subtipo histológico (especificados en capítulos específicos).

Existen anomalías genéticas específicas concretas cuyo estudio se requiere para la adecuada orientación diagnóstica y/o pronóstica de los pacientes con neoplasias linfoides.

OTRAS TÉCNICAS DE ESTUDIO CITOGÉNÉTICO

Cariotipo multicolor: técnica que consiste en marcar el ADN de un cromosoma con uno o varios fluorocromos, de tal forma que el espectro de emisión de cada cromosoma sea único. Cada cromosoma por tanto aparecerá de un color específico. No permite detectar delecciones, inversiones ni duplicaciones intracromosómicas. Es útil para identificar qué cromosomas están implicados en los cromosomas marcadores o en las traslocaciones cromosómicas. Requiere metafases. En el momento actual esta técnica sólo se utiliza en investigación.

Hibridación genómica comparada: Método de análisis de cambios en el número de copias (ganancias/pérdidas) en el contenido de ADN de un tejido con respecto a un ADN de referencia. Para ello primero se realiza la hibridación del ADN del tejido tumoral, generalmente utilizando sondas marcadas con FITC y del ADN normal marcado con Rodamina o Texas Red. Ambos ADNs se mezclan en cantidades equimolares y se realiza la hibridación sobre los *arrays*. Posteriormente se evalúan las

diferencias regionales de fluorescencia, identificando regiones anormales del genoma utilizando complejos sistemas informáticos. Existen diferentes tipos de *arrays*: los de BACs y los de oligonucleótidos. En la actualidad esta metodología se está incorporando a la rutina como complemento al cariotipo convencional. Es posible que en determinadas patologías esta técnica sustituya a la FISH.

RECOMENDACIONES

1. El estudio de FISH es recomendable en todos los casos, siempre que exista muestra suficiente para contribuir a la orientación diagnóstica, pronóstica y terapéutica de los pacientes con neoplasias linfoides. Para entidades específicas (p ej. linfoma de Burkitt, Linfoma B de alto grado DH/TH) es un dato necesario al diagnóstico. Grado C. Evidencia nivel IV.
2. El estudio de FISH deberá orientarse en función del diagnóstico histopatológico. Grado C. Evidencia nivel IV.
3. En muestras de tejido, la sonda break-apart es la sonda de elección para estudiar reordenamientos, ya que las sondas *dual color dual fusion* tienen una alta tasa de falsos negativos y elevada variabilidad interobservador. Grado C. Evidencia nivel IV.
4. Se recomienda hacer el estudio de citogenética convencional en todo caso de neoplasias de precursores linfoides para la correcta estratificación pronóstica-terapéutica. En los casos de neoplasias linfoides maduras es deseable pero no estrictamente necesario. Grado C. Evidencia nivel IV.

Bibliografía

1. Rowley JD. Cytogenetic analysis in leukemia and lymphoma: an introduction. *Semin Hematol.* 2000 Oct;37(4):315-9. Review
2. Nussbaum R, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 7th edition. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2007.
3. Guía de recomendaciones para el diagnóstico genético y seguimiento de las neoplasias hematológicas, 2011. Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica (GCECGH) y el Grupo de Biología Molecular en Hematología (GBMH).
4. Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M (eds). ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel: Karger; 2013.
5. Heim S, Mitelman F (eds). Cancer Cytogenetics. 3rd edition. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2009.
6. Wolff DJ, Bagg A, Cooley LD, Dewald GW, Hirsch BA, Jacky PB, Rao KW, Rao PN. Guidance for fluorescence in situ hybridization testing in hematologic disorders. *J Mol Diagn.* 2007 Apr;9(2):134-43.
7. Schwaenen C1, Nessling M, Wessendorf S, Salvi T, Wrobel G, Radlwimmer B, Kestler HA, Haslinger C, Stilgenbauer S, Döhner H, Bentz M, Lichter P. Automated array-based genomic profiling in chronic lymphocytic leukemia: development of a clinical tool and discovery of recurrent genomic alterations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Jan 27;101(4):1039-44
8. Swerdlow SH, Campos E, Harris LN, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid Tissues. 2008. ARC ISBN-13 9789283224310

9. Sun T, Nordberg ML, Cotelingam JD, Veillon DM, Ryder J. Fluorescence in situ hybridization: method of choice for a definitive diagnosis of mantle cell lymphoma. *Am J Hematol* 2003; 74: 78-84
10. Martín-Subero JI, Gesk S, Harder L, Grote W, Siebert R. Interphase cytogenetics of hematological neoplasms under the perspective of the novel WHO classification. *Anticancer Res* 2003; 23: 1139-48
11. Sreekantaiah C. FISH panels for hematologic malignancies. *Cytogenet Genome Res.* 2007;118(2-4):284-96.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Estudio molecular

Santiago Montes Moreno
santiago.montes@scsalud.es

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla/IDIVAL, Santander.

DEFINICIÓN

Se incluyen aquí técnicas de detección de alteraciones genéticas que identifican mutaciones y/o reordenamientos génicos. Éste es un campo en continua expansión en el ámbito experimental, especialmente a partir del desarrollo de técnicas de secuenciación masiva. Se incluye un detalle de las diferentes determinaciones y la evidencia disponible que apoya su uso en diagnóstico clínico.

TIPO DE MUESTRA IDÓNEA PARA EL DIAGNÓSTICO

Las técnicas de análisis molecular persiguen la detección de alteraciones en el ADN, esencialmente mutaciones y reordenamientos. La calidad del ADN extraído de una muestra es variable en función del procesamiento que haya sufrido. Así, el ADN obtenido de muestras en fresco o criopreservadas en medio OCT (incluyendo muestras de tejido, aspirado de médula ósea y sangre periférica) es de calidad superior al ADN obtenido de tejidos fijados en formol e incluidos en parafina. Esto obliga a realizar un control de calidad del ADN previo a cualquier determinación molecular que valore la integridad del mismo. El protocolo recomendado mide la amplificación de fragmentos de ADN de tamaño conocido (100-400 pb)

TIPOS DE ESTUDIO MOLECULAR Y METODOLOGÍA DISPONIBLE

Análisis de clonalidad linfoide B y T

En la mayoría de los casos con sospecha de proceso linfoproliferativo el estudio histopatológico y citomorfológico, complementado con inmunohistoquímica y citometría de flujo permite discriminar entre procesos benignos y malignos y, en caso de ser neoplásico, subclasificar el tipo de neoplasia según la OMS. No obstante, en 5-10 % de los casos los hallazgos histopatológicos no son convincentes o existe una discordancia clínico-patológica. El diagnóstico de neoplasia linfoide se puede apoyar en la identificación de clonalidad ya que >98 % de las neoplasias linfoides contienen receptores de inmunoglobulina (Ig) y/o receptor de células T (TCR) reordenados de forma clonal. Existen protocolos técnicos e interpretativos estandarizados a nivel europeo por el grupo Euroclonality/Biomed2 que son los que recomienda esta guía. Estas recomendaciones estandarizan las condiciones técnicas del ensayo (sets de cebadores recomendados, condiciones de amplificación y control de calidad del ADN, electroforesis capilar y análisis de resultados), así como la interpretación de los mismos y su incorporación a un informe de diagnóstico molecular. Este informe de diagnóstico molecular debe ser integrado al informe de diagnóstico histopatológico como un estudio complementario y así tenido en

cuenta en el contexto del caso en el diagnóstico definitivo. En este punto es esencial tener en cuenta las limitaciones de sensibilidad de la técnica por un lado y, por otro lado, que la presencia de poblaciones clonales no es suficiente, per se, para un diagnóstico de proceso linfoproliferativo.

Paneles de identificación de clonalidad linfoide:

- En el caso de sospecha de linfoproliferativo de línea B:
 - Panel de primera línea: Clonalidad de IgH VH-JH (3 tubos, FR1, FR2, FR3), preferiblemente con estudio de IGK Vk-Jk e IGK Kde (2 tubos).
 - Panel de segunda línea (si no se detecta clonalidad pero aún se sospecha): IGH DH-JH e IGL (2 tubos).
- En el caso de sospecha de linfoproliferativo de línea T:
 - Panel de primera línea: **Clonalidad de TCRB V β -J β , TCRB D β -J β (3 tubos), preferiblemente con estudio de TCRG (2 tubos).**
 - Panel de segunda línea (**en caso de sospecha de linfoproliferativo T $\gamma\delta$**): TCRD (1 tubo).

Estudio de la mutación de MYD88- L265P

La presencia de la mutación L265P en el gen MYD-88 se ha descrito asociada al linfoma B linfoplasmacítico de tipo IgM/enfermedad de Waldstrom, gammapatía monoclonal de significado incierto de tipo IgM, un porcentaje de casos de linfoma B linfoplasmacítico de tipo no-IgM y aislados casos de otros tipo de linfoma B de célula pequeña (i.e linfoma esplénico de la zona marginal, leucemia linfocítica crónica B). No se encuentra en casos de mieloma múltiple. Asimismo se encuentra en un porcentaje apreciable de casos de LBDCG NOS, especialmente de tipo ABC y localización extraganglionar y la variante de Linfoma B difuso de célula grande de tipo piernas («*leg type*»), linfoma B de célula grande primario testicular y Linfoma B difuso de célula grande primario cerebral. La mutación MYD88/L265P se puede encontrar asociada a mutaciones somáticas en CD79B, conformando los casos denominados MCD o C5, según la clasificación genética.

La detección de la mutación MYD88/L265P se ha demostrado de utilidad en el diagnóstico diferencial de procesos linfoproliferativos B de bajo grado en muestras de MO de modo que su presencia apoya el diagnóstico de linfoma linfoplasmacítico en casos de linfoma B de bajo grado inclasificable.

El estudio de mutaciones de MYD88 se recomienda realizarlo con técnicas de PCR cuantitativa convencional o alelo específica (sensibilidad ~ 0,1 %), que proveen de una sensibilidad adecuada.

Estudio de las mutaciones en la vía MAPK (BRAF-V600E, MAP2K1)

La presencia de la mutación V600E en el gen BRAF es la marca genética de la leucemia de células peludas (LCP) encontrándose en virtualmente todos los casos de este tipo de linfoproliferativo y en muy aislados casos de los linfoproliferativos B de bajo grado que la simulan (linfoma esplénico y tricoleumia variante). Asimismo, se ha encontrado en histiocitosis de células de Langerhans (~60 %), sarcoma histiocítico (~60 %) y en la enfermedad de Erdheim-Chester (~60 %). Esta mutación es un potencial marcador de terapia dirigida en LCP y procesos histiocitarios.

El estudio de la mutación de BRAFV600E se puede realizar con técnicas de Sanger convencional (sensibilidad ~ 10 %), pirosecuenciación (sensibilidad ~ 5 %), PCR cuantitativa convencional o alelo específica (sensibilidad ~ 0,1 %), así como metodologías basadas en NGS (de Next Generation Sequencing).

Existe asimismo un anticuerpo específico de la mutación (clon VE1) que es válido en muestras FFIP, incluso tras procesos de decalcificación.

La presencia de mutaciones en MAP2K1 (MEK1) se da en ~20 % de los casos de histiocitosis de células de Langerhans y enfermedad de Erdheim Chester. Se recomienda tratar de identificar las mutaciones en BRAFV600E y MAP2K1 en aquellos casos con histiocitosis de tipo L y un diagnóstico impreciso y en los pacientes con fallo a la terapia de primera línea. Estas mutaciones en MAP2K1 se encuentran asimismo en ~50 % de los casos de tricoleucemia variante y ocasionalmente (~10 %) en casos diagnosticados como linfoma B difuso de la pulpa roja esplénica.

Otras determinaciones moleculares de potencial utilidad clínica

Otras determinaciones moleculares de potencial utilidad clínica son el estudio de perfiles de expresión génica y análisis de mutaciones somáticas derivadas de los estudios de secuenciación masiva.

Tabla 1. Alteraciones somáticas en linfoma.

Patología	Alteración genética recurrente
Leucemia linfocítica crónica B/linfoma B linfocítico de célula pequeña	Mutaciones somáticas en TP53, NOTCH1, ATM, SF3B1.
Linfoma B linfoplasmacítico/enfermedad de Waldstrom	Mutaciones somáticas en MYD88 (L265P), CXCR4.
Tricoleucemia	Mutaciones somáticas en BRAF (V600E).
Tricoleucemia variante.	Mutaciones somáticas en MAP2K1.
Linfoma B difuso de la pulpa roja esplénica.	Mutaciones somáticas en MAP2K1, p53, NOTCH2, cyclinD3.
Linfoma B esplénico de la zona marginal	Mutaciones somáticas en NOTCH2, KLF2, TNFAIP3, MLL2, MYD88, TP53.
Linfoma B folicular	Mutaciones somáticas en MLL2, EZH2, CREBBP, EP300.
	Mutaciones somáticas en MAP2K1 y TNFRSF14 en el LF tipo pediátrico.
Linfoma B de células del manto	Mutaciones somáticas en ATM, CCDN1, MLL2, TP53, BIRC3, WHSC1.
Linfoma B difuso de célula grande NOS	Mutaciones somáticas en MYD88, CD79B, CARD11.
Linfoma de Burkitt	Reordenamientos aislados de MYC, Mutaciones somáticas en MYC, ID3, GNA13, TP53, SMARCA4.
Linfoma B de alto grado DH/TH	Reordenamientos de MYC, BCL2 y/o BCL6.

Leucemia de células T grandes granulares	Mutaciones somáticas en STAT3 y STAT5B.
Linfoma T hepatoesplénico	
Linfoma T/NK	
Micosis Fungoide	Mutaciones somáticas en PLCG1, CD28, RHOA.
Linfomas T con fenotipo T folicular (LTAI y equivalentes)	Mutaciones somáticas en RHOA, TET2, IDH2, DNMT3A, CD28, PLCG1.
Linfoma T anaplásico	Reordenamientos de ALK. Reordenamientos de DUSP22 y p63 en Linfoma T anaplásico ALK-.
Histiocitosis del grupo L (de células de Langerhans, ECD)	Mutaciones somáticas en BRAF (V600E), Mutaciones somáticas en MAP2K1.

Firmas de expresión en LBDCG basadas en PCR cuantitativa digital.

Recientemente se han desarrollado métodos de clasificación de los casos de LBDCG usando la tecnología Nanostring a partir de ARN extraído de tejido parafinado y un método basado en PCR cuantitativa digital.

Los perfiles de expresión permiten subclasificar los casos en las variantes moleculares de LBDCG GCB, ABC y *unclassified* (Lymph2Cx), así como determinar la firma del Linfoma B mediastínico primario (Lymph3Cx) o el *Double Hit Gene Expression Signature*. El uso de estos paneles actualmente se limita al entorno de investigación y de los ensayos clínicos.

Grupos genéticos en LBDCG.

Recientemente se han descrito las firmas mutacionales del LBDCG, basadas en la combinación de mutaciones somáticas, alteraciones en número de copias y reordenamientos. Estas firmas genéticas se asocian con la célula de origen y tienen potencial impacto pronóstico y terapéutico. Se distinguen 4 grupos genéticos (BN2, EZB, MCD y N1) y 5 clústeres (C1 a C5). En particular las mutaciones de MYD88L265P y CD79B, que activan NF-κB, son casi exclusivas del subtipo ABC y configuran el grupo MCD y C5. Por otro lado, las alteraciones en EZH2 y BCL2 son más características del subtipo GCB y C4. El uso de estos paneles y de estrategias como la biopsia líquida para su determinación se limita actualmente al entorno de investigación y de los ensayos clínicos.

RECOMENDACIONES

1. Realizar estudio de clonalidad linfoide B y/o T en casos de discordancia entre los resultados de la morfología y el estudio inmunohistoquímico, especialmente si existe alta sospecha clínica de proceso linfoproliferativo. (Grado C, nivel de evidencia IV).
2. Realizar los paneles de primera línea completos de estudio de clonalidad B y/o T en los casos en los que esté indicado. (Grado B, nivel de evidencia III).

3. Poner en contexto morfológico y fenotípico los resultados del estudio de clonalidad. No emitir un diagnóstico de proceso linfoproliferativo basado exclusivamente en el resultado molecular en ausencia de evidencia morfológica y fenotípica (especialmente en lesiones cutáneas o muestras de SP/MO). (Grado B, nivel de evidencia III).
4. La realización del análisis del estudio de clonalidad y su interpretación debe seguir las recomendaciones internacionales disponibles. Si no se dispone de la tecnología o experiencia suficiente derivar el caso a un centro de referencia. (Grado C, nivel de evidencia IV).
5. Realizar estudio de mutaciones de MYD88-L265P en casos de sospecha morfológica y fenotípica de linfoma B linfoplasmacítico, especialmente en casos de linfoma B de bajo grado con diferenciación plasmacítica. (Grado B, nivel de evidencia III).
6. Realizar estudio de mutaciones en la vía de MAPK (BRAF-V600E) en casos de sospecha de leucemia de células peludas y procesos histiocitarios (histiocitosis de células de Langerhans, enfermedad de Erdheim Chester y Sarcoma histiocítico). (Grado B, nivel de evidencia III).

Bibliografía

1. Langerak AW, Groenen PJ, Brüggemann M, et al. EuroClonality/BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of Ig/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations. *Leukemia*. 2012;26(10):2159-2171.
2. van Dongen JJ, Langerak AW, Brüggemann M, et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia*. 2003;17(12):2257-2317.
3. de Leval L, Alizadeh AA, Bergsagel PL, et al. Genomic profiling for clinical decision making in lymphoid neoplasms. *Blood*. 2022;140(21):2193-2227.
4. Jimenez C, Sebastian E, Chillon MC, et al. MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia*. 2013;27(8):1722-1728.
5. Xu L, Hunter ZR, Yang G, et al. MYD88 L265P in Waldenstrom macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood*. 2013;121(11):2051-2058.
6. Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012;367(9):826-833.
7. Lohr JG, Stojanov P, Lawrence MS, et al. Discovery and prioritization of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by whole-exome sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(10):3879-3884.
8. Pasqualucci L, Trifonov V, Fabbri G, et al. Analysis of the coding genome of diffuse large B-cell lymphoma. *Nat Genet*. 2011;43(9):830-837.
9. Pham-Ledard A, Prochazkova-Carlotti M, Andrique L, et al. Multiple genetic alterations in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type support a common lymphomagenesis with activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol*. 2014;27(3):402-411.
10. Pham-Ledard A, Cappellen D, Martinez F, Vergier B, Beylot-Barry M, Merlio JP. MYD88 somatic mutation is a genetic feature of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *J Invest Dermatol*. 2012;132(8):2118-2120.

11. Fernandez-Rodriguez C, Bellosillo B, Garcia-Garcia M, et al. MYD88 (L265P) mutation is an independent prognostic factor for outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2014;28(10):2104-2106.
12. Dubois S, Viailly PJ, Bohers E, et al. Biological and clinical relevance of associated genomic alterations in MYD88 L265P and non-L265P mutated diffuse large B-cell lymphoma: analysis of 361 cases. *Clin Cancer Res*. 2016.
13. Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med*. 2015;21(8):922-926.
14. Ondrejka SL, Lin JJ, Warden DW, Durkin L, Cook JR, Hsi ED. MYD88 L265P somatic mutation: its usefulness in the differential diagnosis of bone marrow involvement by B-cell lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol*. 2013;140(3):387-394.
15. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med*. 2011;364(24):2305-2315.
16. Trifa AP, Popp RA, Cucuianu A, et al. Absence of BRAF V600E mutation in a cohort of 402 patients with various chronic and acute myeloid neoplasms. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(12):2496-2497.
17. Ping N, Wang Q, Wang Q, et al. Absence of BRAF V600E mutation in hematologic malignancies excluding hairy-cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(12):2498-2499.
18. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood*. 2012;120(13):2700-2703.
19. Mehes G, Irsai G, Bedekovics J, et al. Activating BRAF V600E Mutation in Aggressive Pediatric Langerhans Cell Histiocytosis: Demonstration by Allele-specific PCR/Direct Sequencing and Immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol*. 2014.
20. Go H, Jeon YK, Huh J, et al. Frequent detection of BRAF(V) (600E) mutations in histiocytic and dendritic cell neoplasms. *Histopathology*. 2014;65(2):261-272.
21. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010;116(11):1919-1923.
22. Dietrich S, Glimm H, Andrulis M, von Kalle C, Ho AD, Zenz T. BRAF inhibition in refractory hairy-cell leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(21):2038-2040.
23. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood*. 2013;121(9):1495-1500.
24. Olson MT, Harrington C, Beierl K, et al. BRAF pyrosequencing analysis aided by a lookup table. *Am J Clin Pathol*. 2014;141(5):639-647.
25. Tiacci E, Schiavoni G, Forconi F, et al. Simple genetic diagnosis of hairy cell leukemia by sensitive detection of the BRAF-V600E mutation. *Blood*. 2012;119(1):192-195.
26. Singh RR, Patel KP, Routbort MJ, et al. Clinical validation of a next-generation sequencing screen for mutational hotspots in 46 cancer-related genes. *J Mol Diagn*. 2013;15(5):607-622.
27. Andrulis M, Penzel R, Weichert W, von Deimling A, Capper D. Application of a BRAF V600E mutation-specific antibody for the diagnosis of hairy cell leukemia. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(12):1796-1800.

28. Emile JF, Abla O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672-2681.
29. Matutes E, Martinez-Trillos A, Campo E. Hairy cell leukaemia-variant: Disease features and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2015;28(4):253-263.
30. Martinez D, Navarro A, Martinez-Trillos A, et al. NOTCH1, TP53, and MAP2K1 Mutations in Splenic Diffuse Red Pulp Small B-cell Lymphoma Are Associated With Progressive Disease. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):192-201.
31. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, et al. Prognostic Significance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell of Origin Determined by Digital Gene Expression in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Biopsies. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2848-2856.
32. Ennishi D, Jiang A, Boyle M, et al. Double-Hit Gene Expression Signature Defines a Distinct Subgroup of Germinal Center B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(3):190-201.
33. Mottok A, Wright G, Rosenwald A, et al. Molecular classification of primary mediastinal large B-cell lymphoma using routinely available tissue specimens. *Blood*. 2018;132(22):2401-2405.
34. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*. 2018;24(5):679-690.
35. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1396-1407.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Informe diagnóstico

Santiago Montes Moreno
santiago.montes@scsalud.es

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla/IDIVAL, Santander.

El informe de diagnóstico anatomopatológico debe resumir e integrar todos los hallazgos obtenidos de la muestra de forma estructurada. Existen referencias de otras sociedades científicas que utilizan protocolos de informe con un formato predefinido o *checklist*. En esta guía se propone sucintamente la estructura y el contenido de un informe de diagnóstico histopatológico de patología hematolinfoide.

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Se debe especificar el tipo de tejido recibido (ganglio linfático, médula ósea, bazo, otro tejido extraganglionar) y el formato de la muestra (biopsia escisional, incisional, de tipo punción-biopsia con aguja gruesa, PAAF, biopsia y aspirado de MO, pieza de esplenectomía, otros). Se debe consignar si la muestra se recibe en fresco o ya sumergida en algún medio de fijación. Asimismo deben constar las dimensiones máximas de la muestra en caso de biopsia y el tipo de procesamiento (fijación en formol e inclusión en parafina, otros). Si se destina muestra para estudios complementarios (CMF, cariotipo, FISH, molecular) o se incluye parte de la muestra excedente en Biobanco se debe hacer constar en este apartado.

DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

Incluye un primer apartado de descripción del patrón histopatológico y de las características citomorfológicas del tejido. En un segundo apartado se deben hacer constar los resultados del estudio inmunohistoquímico.

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

Incluye el término diagnóstico de acuerdo con la actual clasificación (OMS/ICC) de neoplasias del sistema hematolinfoide.

NOTAS

En este apartado es deseable incluir comentarios relativos a la interpretación de los estudios complementarios en el contexto del diagnóstico histopatológico del caso. Esto es especialmente relevante en lo relativo a los resultados de molecular (clonalidad linfoide, mutaciones somáticas) y de FISH/citogenética, habitualmente de relevancia diagnóstica y pronóstica.

Asimismo, es el espacio conveniente para incluir comentarios acerca del diagnóstico histopatológico en el contexto de los datos clínicos y otros datos de laboratorio proporcionados por el clínico solicitante u obtenidos de la historia clínica.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

En este apartado se debe incluir el resultado detallado de los diferentes estudios complementarios al diagnóstico realizados sobre el material recibido. Esto incluye resultados de molecular, FISH/citogenética o CMF. En el caso de que estos estudios se realicen en un laboratorio distinto al que genera el informe de anatomía patológica se recomienda incluir la información contenida en dicho informe y hacer referencia al laboratorio y personal responsable del análisis. En todo caso los resultados de los estudios complementarios deben integrarse en el cuerpo principal del informe anatomopatológico y si es preciso realizar algún comentario o interpretación sobre los mismos detallarse en el apartado de notas, junto al diagnóstico principal.

Bibliografía

1. Hussong JW, Arber DA, Bradley KT, Brown MS, Chang CC, de Baca ME, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with non-Hodgkin lymphoma/lymphoid neoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(6):e40-
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-1748.
3. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood.* 2022;140(11):1229-1253.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Linfomas B no Hodgkin: Linfomas B indolentes: Leucemia linfocítica crónica B/Linfoma B linfocítico de célula pequeña

José Luis Villar

jlvillar@us.es

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla.

DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y RASGOS CLÍNICOS

Neoplasia linfoide que se caracteriza por la gradual acumulación de linfocitos B pequeños CD23 y CD5 positivos en la sangre, médula ósea (MO), bazo y ganglios linfáticos.

La enfermedad tiene dos formas de manifestación clínica, como:

Leucemia linfocítica (linfática) crónica (LLC), que se define por la presencia de linfocitosis en sangre periférica (SP) de $\geq 5 \times 10^9/L$ linfocitos B monoclonales con fenotipo de LLC, durante al menos tres meses.

Linfoma linfocítico (LL), que exige para su diagnóstico la afectación de territorios linfoides (generalmente ganglios linfáticos) por linfocitos B monoclonales con las mismas características morfológicas e inmunofenotípicas de la LLC, unos valores de linfocitos en sangre $< 5 \times 10^9/L$ y la ausencia de citopenias debidas a la infiltración de la médula ósea.

Si la cifra de linfocitos monoclonales en sangre es $< 5 \times 10^9/L$ y no hay afectación de territorios linfoides el diagnóstico debe ser linfocitosis B monoclonal (LBM). La 5ª edición de la clasificación de las neoplasias linfoides de la OMS (2022) reconoce tres subtipos de LBM:

- LBM de baja cuantía: cuando la población clonal con fenotipo LLC/LL es inferior a $0.5 \times 10^9/L$ y no hay rasgos diagnósticos de proceso linfoproliferativo B.
- LBM de tipo LLC/LL: **cuando la población clonal con fenotipo LLC/LL es $\geq 0.5 \times 10^9/L$ y $< 5 \times 10^9/L$** , sin otros rasgos diagnósticos de LLC/LL.
- LBM de tipo no LLC/LL: cualquier expansión monoclonal sin fenotipo LLC/LL ni rasgos diagnósticos de proceso linfoproliferativo B (la mayoría de estos casos corresponden a linfomas de la zona marginal).

En occidente es la leucemia más común de los adultos (7ª década de la vida); ligeramente más frecuente en hombres. Hay una tendencia creciente al diagnóstico en individuos más jóvenes. La LLC/LL tiene la más alta tasa de predisposición genética de todas las neoplasias hematológicas. Hay una predisposición familiar a la enfermedad, con un riesgo estimado de 2-7 veces superior en familiares de primer grado de pacientes con LLC/LL.

La LLC/LL es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista clínico, con presentación, curso clínico y evolución muy variables.

Presentación clínica

Leucemia ($\geq 5 \times 10^9/L$ de linfocitos monoclonales en sangre), generalmente asintomática, pero que puede cursar con astenia (a veces sin relación con el grado de actividad), síndrome anémico por infiltración, secuestro esplénico, anemia hemolítica autoinmune o infecciones.

Es frecuente la infiltración temprana de los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado, y con ella la aparición de hepato-esplenomegalia y adenopatías.

Es menos frecuente la afectación de otros territorios extramedulares. De éstos, los que se afectan con mayor frecuencia son el SNC, el tubo digestivo y la piel.

En un reducido porcentaje de casos hay un pequeño pico monoclonal de inmunoglobulinas.

Los casos con presentación aleucémica (LL) de la enfermedad son poco frecuentes.

Curso clínico, respuesta al tratamiento y transformación

La mayoría de los casos de LL desarrollan afectación de la médula ósea y la sangre en el curso de la enfermedad.

El tratamiento sólo está indicado cuando existen síntomas o signos relacionados con enfermedad activa (síntomas B, conglomerados adenopáticos de gran tamaño o adenopatías de crecimiento progresivo, esplenomegalia progresiva, citopenias progresivas o fenómenos autoinmunes refractarios al tratamiento inmunosupresor).

Según su respuesta al tratamiento, la LLC debe encuadrarse en alguna de las siguientes categorías: en remisión completa, en remisión parcial, enfermedad estable, enfermedad en progresión, enfermedad refractaria y enfermedad mínima residual.

El 2-8 % de los pacientes con LLC/LL sufre la transformación de su enfermedad: bien desarrollan un linfoma B difuso de células grandes (actualmente se recomienda la expresión «transformación de Richter», mejor que «síndrome de Richter»), o más raramente un linfoma de Hodgkin (<1 %).

Estadía de la enfermedad

Se emplean dos sistemas: el de Binet o el de Rai modificado, que toman en consideración el número de territorios afectados (considerando 5 posibles áreas cervical, axilar, inguino-femoral, bazo e hígado), los valores de hemoglobina (Hb) y el número de plaquetas.

Binet: Se definen tres estadios:

- **Estadio A:** Hb ≥ 10 g/dL; plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ y no más de dos territorios afectados.
- **Estadio B:** Hb ≥ 10 g/dL; plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ y tres o más territorios afectados.
- Estadio C: Hb <10 g/dL y/o plaquetas <100x10⁹/L, independientemente del número de territorios afectados.

Rai modificado: se definen 3 estadios:

- Riesgo bajo: Linfocitosis en SP y MO, sin otras alteraciones (antes, Rai 0).

- Riesgo intermedio: Linfocitosis y adenopatías, esplenomegalia y/o hepatomegalia (antes, Rai I y Rai II).
- Riesgo alto: Linfocitosis y anemia debida a la enfermedad (Hb<11 g/dL) (antes, Rai III) o trombocitopenia (plaquetas <100x10⁹/L) (antes, Rai IV).

Ambos sistemas tienen limitaciones, siendo la más importante su incapacidad para predecir qué pacientes en estadios iniciales tienen mayor riesgo de progresar. Actualmente, resulta de gran valor la diferenciación entre LLC con mutaciones somáticas o sin ellas en los genes que codifican la región variable de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IGHV) (*véase más adelante*).

TIPO DE MUESTRA IDÓNEA PARA EL DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de LLC se realiza en sangre periférica en base a la cifra de leucocitos, la fórmula leucocitaria, la morfología observada en el frotis y el inmunofenotipo apreciado en la citometría de flujo.

La biopsia de médula ósea no es necesaria para establecer el diagnóstico, y su valor pronóstico es controvertido en el momento actual. Se recomienda hacer biopsia de médula ósea en las siguientes situaciones clínicas:

- Antes de iniciar un tratamiento, para posteriormente ayudar en la evaluación de la respuesta al mismo.
- Ante citopenias de naturaleza no aclarada, y no justificadas por infiltración, hemólisis o causa carencial.

La biopsia ganglionar tampoco es habitualmente necesaria, salvo en:

- Los casos que se presenten con afectación ganglionar sin compromiso de SP, o cuando se plantea el diagnóstico diferencial con un linfoma del manto.
- En aquellos casos en los que se sospeche una transformación a un linfoma agresivo (debe sospecharse si aparecen: deterioro del estado clínico, síntomas B, aumento de la LDH, rápido crecimiento de los ganglios linfáticos, aparición de lesiones extraganglionares, etc.).

RASGOS HISTOPATOLÓGICOS Y HEMATOLÓGICOS

En el ganglio linfático

Borramiento de la arquitectura debido a un patrón de crecimiento difuso, con áreas más claras que le confieren un aspecto vagamente multinodular (pseudofolículos). En ocasiones hay sólo afectación parcial del ganglio (patrones interfolicular y/o perifolicular).

Linfocitos pequeños, sólo ligeramente mayores que los normales, monomorfos, con el núcleo redondo o algo irregular, la cromatina compacta y un citoplasma escaso. A veces tienen diferenciación plasmocitoide.

Las áreas claras se denominan centros de proliferación, son redondeadas y están constituidas por una población celular heterogénea: linfocitos pequeños, prolinfocitos (algo mayores, con nucléolo) y parainmunoblastos (de mayor tamaño, cromatina dispersa, nucléolo eosinófilo y con un ribete de citoplasma basófilo).

El tamaño, número y visibilidad de los centros de proliferación varía de un caso a otro. La presencia de centros de proliferación grandes y/o confluentes parece estar relacionada con un peor pronóstico.

El índice de mitosis es muy bajo.

En el bazo

Afectación predominante de la pulpa blanca, pero también de la pulpa roja.

Los centros de proliferación son menos prominentes que en el ganglio.

Linfocitos pequeños, con el núcleo redondo, la cromatina compacta y el citoplasma escaso.

En la médula ósea

Se describen cuatro patrones de infiltración: intersticial, nodular (nódulos de cualquier tamaño, en general sin centro claro, y de localización típicamente centromedular), mixta (intersticial y nodular) y difusa. En general, los tres primeros son los habituales en las fases iniciales de la enfermedad, y el último en las fases avanzadas.

Antes, a los patrones histológicos de infiltración se les daba valor pronóstico y predictivo de progresión, pero esto no se ha confirmado con los esquemas terapéuticos actuales.

La infiltración paratrabecular no es propia de la LLC.

Los centros de proliferación son menos prominentes que en el ganglio.

Linfocitos pequeños, con el núcleo redondo, la cromatina compacta y el citoplasma escaso.

En la sangre periférica

El examen del frotis de sangre periférica permite orientar el diagnóstico en la mayoría de los casos.

Se describen dos variantes:

- Forma típica o clásica
- Forma atípica, que incluye a la variante mixta y a la variante prolinfocítica (distinta de la leucemia prolinfocítica).
-

CITOMETRÍA DE FLUJO Y PANEL DE INMUNOHISTOQUÍMICA

Panel de primera línea en CMF: En la citometría de flujo la LLC típicamente expresa CD19, CD20 (débil), CD5, CD23, CD200 y CD43; y es débil o negativa para sIg y FMC7.

Panel de segunda línea en CMF: CD79a, CD81, CD10 y ROR1.

Panel de primera línea en IHQ: CD20, CD3, CD5, CD23, BCL2 y ciclina D1.

Panel de segunda línea en IHQ: LEF1, TP53, Ki67, IgD y CD43.

- Las células de la LLC/LL no expresan CD3, CD10 ni ciclina D1.
- Algunos casos de LLC/LL tienen un inmunofenotipo aberrante: CD5- y/o CD43-CD23-, FMC7+.
- Si la médula se ha fijado en B5 hay falsos negativos con CD5.
- La expresión de **ZAP70 (≥20 % de las células) y CD38 (≥30 % de las células)** ocurre habitualmente en los casos con IGHV no mutado y se asocia a un pronóstico adverso.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL, ERRORES DIAGNÓSTICOS Y FORMAS ESPECIALES

Diagnóstico diferencial

- Linfoma del manto, formas clásica y blastoide.
- Linfoma folicular
- Linfoma de la zona marginal
- Linfoma de Hodgkin tipo predominio linfocítico

Causas de errores diagnósticos

- Linfocitos atípicos en sangre y/o el aspirado de médula ósea: núcleos hendidos o de aspecto linfoplasmacítico.
- Porcentaje de prolinfocitos en SP del 10-50 %.
- En el ganglio linfático, LL con núcleos atípicos y centros de proliferación poco aparentes.
- Afectación de territorios extramedulares como el SNC, la piel o el tubo digestivo.
- Inmunofenotipos aberrantes, con ausencia de expresión de CD5 o de CD23, y más raramente de ambos.
- Formas especiales de LLC/LL.

Formas especiales de LLC/LL

- Forma histológicamente agresiva, descrita inicialmente como fase acelerada de LLC-B/LL, se reconoce en el ganglio linfático por centros de proliferación muy grandes y confluentes, con elevada fracción proliferativa (>2.4 mitosis/pseudofolículo y >40 % ki67/pseudofolículo).
- Transformación prolinfocítica: Se trata de casos infrecuentes con >15 % de prolinfocitos en SP/MO. Los cariotipos complejos son frecuentes y la del (17p) descrita en el 50 % de los casos, generalmente asociada a mutaciones del TP53. La trisomía 12 es infrecuente y las deleciones del 13q14 se detectan en aproximadamente un 30 % de los casos. Se debe realizar un exhaustivo diagnóstico diferencial con otras entidades ricas en blastos, particularmente LCM, linfoma esplénico de la zona marginal y linfoma B inclasificable con nucleolo prominente/tricoleucemia variante.
- Pseudo-Richter: Se trata de casos que desarrollan hallazgos histopatológicos simulando transformación a linfoma B de célula grande (sábanas de blastos), en el contexto de la interrupción del tratamiento con inhibidores de btk.

CITOGENÉTICA Y MUTACIONES SOMÁTICAS

La LLC/LL es una enfermedad también muy heterogénea y compleja desde el punto de vista genético.

Hipermutaciones somáticas en los genes que codifican la región variable de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IGHV)

Según el grado de homología con respecto a la secuencia de nucleótidos del gen VH entre las células leucémicas y la línea germinal, se distingue entre LLC con IGHV mutado (<98 % de homología) y LLC **con IGHV no mutado** (≥98 % de homología).

Los casos con IGHV no mutado tienen peor pronóstico: a) mayor riesgo de recurrencia tras el trasplante de médula ósea; b) la transformación (síndrome de Richter) ocurre casi exclusivamente en

este subgrupo; c) mayor tendencia a adquirir alteraciones citogenéticas desfavorables y d) menor supervivencia.

El estado mutacional se correlaciona con la expresión de ZAP70: los casos con IGHV no mutado son mayoritariamente ZAP70 positivos, y suelen ser negativos los casos con IGHV mutado.

Alteraciones citogenéticas

Las alteraciones citogenéticas (cromosómicas) en la LLC constituyen uno de los principales factores pronósticos independiente, razón por la cual se recomienda su estudio en todos los casos antes de iniciar el tratamiento.

El estudio de las alteraciones citogenéticas se debe realizar con las técnicas citogenéticas clásicas (que han mejorado sus resultados con los nuevos métodos de cultivo celular, recomendándose el estudio de cariotipo en muestras estimuladas con TPA 72h), y sobre todo mediante FISH (con un panel múltiple frente a las regiones más frecuentemente alteradas). De manera alternativa se pueden usar *arrays* de hibridación genómica comparada.

En los casos de LLC se han identificado una amplia variedad de alteraciones citogenéticas. Las más frecuentes son:

- del(13q14), en general con pronóstico favorable
- trisomía 12 y del(6q21), con un pronóstico intermedio
- del(17p13) y del(11q22-23), se relacionan con un curso clínico agresivo y mal pronóstico

Las alteraciones citogenéticas son relativamente estables durante el curso de la enfermedad, pero en algunos casos aparecen alteraciones adicionales (p. ej. del (17p13) durante su evolución. En el 20 % de los casos de LLC tienen de partida cariotipos complejos, en general asociados a un mal pronóstico.

Aunque algunos grupos postulan que antes de iniciar el tratamiento es suficiente con el estudio de la del(17p) y la del(11q), en general se recomienda el estudio de la trisomía 12, del(17p), del (11q) y del(13q) para una adecuada orientación pronóstica y terapéutica.

Otras mutaciones génicas

El empleo de las nuevas técnicas de secuenciación ha contribuido de manera extraordinaria al conocimiento de las alteraciones genómicas de la LLC.

Los genes que con mayor frecuencia están mutados en la LLC son:

- TP53, con baja incidencia en estadios iniciales, las mutaciones en este gen son más prevalente en la LLC en progresión y la enfermedad refractaria al tratamiento. Se asocia del(17p13), con una concordancia del 80 %. En el 5 % de los casos con mutación en TP53 no hay del(17p13), y por ello se consideran factores pronósticos adversos independientes.
- ATM, las mutaciones en este gen son más frecuente en casos con del(11q) pero se considera también un factor pronóstico adverso independiente.
- NOTCH1, es uno de los que con mayor frecuencia aparece mutado en la LLC, particularmente en casos de enfermedad avanzada o de síndrome de Richter. Se asocia a la trisomía 12.
- SF3B1, las mutaciones en este gen también son más frecuente en casos con del(11q) y enfermedad avanzada.
- MYD88, presente en casos de IGHV mutado (≈ 3 % del total).

PRONÓSTICO Y FACTORES PREDICTIVOS DE LA EVOLUCIÓN

El International Prognostic Score para estadios tempranos de la enfermedad (IPS-E) incluye: estado mutacional de IGHV, linfocitosis absoluta $>15 \times 10^9/L$ y presencia de ganglios linfáticos palpables.

Entre los factores con valor pronóstico y predictivos del curso clínico, la respuesta al tratamiento y la supervivencia en los casos de LLC/LL se consideran los siguientes:

- Estadio clínico de la enfermedad.
- **Marcadores séricos (LDH, β 2-microglobulina, timidina quinasa, entre otros).**
- Tiempo de duplicación de las cifras de linfocitos en la sangre periférica (mayor o menor de 12 meses).
- Centros de proliferación grandes y/o confluentes.
- Estado mutacional de IGHV.
- **Expresión de ZAP70 en $\geq 20\%$ y/o de CD38 en $\geq 30\%$ de las células tumorales.**
- +Tipo de alteración citogenética:
 - del(13q14): buen pronóstico
 - trisomía 12 y del(6q21): pronóstico intermedio
 - del(17p13) y del(11q22-23): mal pronóstico
- Mutaciones en TP53, ATM, NOTCH1 y SF3B1.

El hallazgo de ≥ 5 anomalías génicas estratifica la enfermedad como de muy alto riesgo.

RECOMENDACIONES

1. Para establecer el diagnóstico de la LLC/LL es esencial realizar un estudio morfológico e inmunofenotípico, mediante citometría de flujo y/o inmunohistoquímica, generalmente de sangre periférica en los casos de LLC y en el ganglio linfático en los casos de LL. Grado C. Evidencia nivel IV.
2. El patólogo puede contribuir a su diagnóstico en casos atípicos, y aportar información valiosa identificando el patrón de infiltración de la médula ósea o valorando la respuesta al tratamiento. Grado C. Evidencia nivel IV.
3. El diagnóstico de LL, generalmente se establece en una biopsia ganglionar, y se debe realizar el diagnóstico diferencial con otros linfomas B de células pequeñas. La eventual transformación en un LBDCG o en un linfoma B Hodgkin-like también es un diagnóstico basado en los hallazgos histopatológicos. Grado C. Evidencia nivel IV.
4. El diagnóstico de LLC/LL requiere la colaboración entre el hematólogo y el patólogo. Grado C. Evidencia nivel IV.
5. Las alteraciones citogenéticas son frecuentes en la LLC, además de un factor pronóstico independiente, razón por la cual se recomienda su estudio mediante FISH y/o cariotipo en todos los casos antes de iniciar el tratamiento. Grado C. Evidencia nivel IV.
6. Se recomienda el estudio del estado de mutación de los genes que codifican la región variable de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IGHV) y de las mutaciones de TP53. Grado C. Evidencia nivel IV.

Los autores desean agradecer a la Dra. Neus Villamor la revisión crítica de este capítulo.

Bibliografía

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36: 1720-1748.
2. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2015;90:447-460.
3. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022; 140: 1229-1253.
4. Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood* 2015;126:454-462
5. Parikh SA, Shanafelt TD. Prognostic factors and risk stratification in chronic lymphocytic leukemia *Semin Oncol* 2016;43:233-240.
6. Rossi D, Gaidano G. The clinical implications of gene mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Cancer* 2016;114:849-854.
7. Martín-Subero JI, López-Otín C, Campo E. Genetic and epigenetic basis of chronic lymphocytic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2013;20:362-368.
8. Villamor N, Conde L, Martínez-Trillos A, Cazorla M, Navarro A, Beà S, et al. NOTCH1 mutations identify a genetic subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with high risk of transformation and poor outcome. *Leukemia* 2013; 27:1100-1106.
9. Villamor N, Lopez-Guillermo A, Lopez-Otin C, Campo E. Next-generation sequencing in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Hematol* 2013;50:286-295.
10. Amin NA, Malek SN. Gene mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2016;43:215-221.
11. Giné E, Martínez A, Villamor N, et al. Expanded and highly active proliferation centers identify a histological subtype of chronic lymphocytic leukemia ("accelerated" chronic lymphocytic leukemia) with aggressive clinical behavior. *Haematologica* 2010; 95:1526-1533.
12. Barnea Slonim L, Ma S, Behdad A, Chen Q. Pseudo-Richter transformation of chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma following ibrutinib interruption: a diagnostic pitfall. *Br J Haematol*. 2020; 191: e22-e25.
13. Sander B, Campo E, Hsi ED. Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma and mantle cell lymphoma: from early lesions to transformation. *Virchows Arch* 2023; 482:131–145.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Linfomas B no Hodgkin: Linfomas B indolentes: Linfoma folicular

Empar Mayordomo Aranda

empar13@hotmail.com

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Fe, Valencia.

DEFINICIÓN

Neoplasia linfoide de células B maduras centrofoliculares (centrocitos y centroblastos) de patrón nodular predominante.

FRECUENCIA Y FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

Es un linfoma frecuente. Representa el 20 % de todos los linfomas.

Más frecuente en Europa y EE.UU. que en el resto del mundo.

En su forma clásica es un linfoma que afecta preferentemente adultos (6ª década de la vida), sin diferencia entre sexos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y EVOLUCIÓN

Presentación clínica

Adenopatías generalizadas (sólo el 30 % debuta en estadios I-II), sin otra sintomatología. Es poco frecuente la aparición de síntomas B.

Frecuente afectación de la médula ósea al diagnóstico (60 % de los casos) y del bazo.

Menos frecuentemente: piel, anillo de Waldeyer, tubo digestivo, mama y testículos.

Se ha descrito presentación leucémica (linfocitosis absoluta) del LF en el momento del diagnóstico, aunque varía según las series entre el 4-23 % de los casos.

Curso clínico y progresión

Curso clínico prolongado, con remisiones y recurrencias.

El 25-35 % de los LF presentan transformación histológica. Lo más frecuente es la transformación histológica a LBDCG, pero también puede hacerlo en formas más agresivas como un linfoma B de alto grado DH/TH y con menos frecuencia a un linfoma de tipo linfoblástico.

TIPO DE MUESTRA IDÓNEA PARA EL DIAGNÓSTICO

La biopsia por escisión del ganglio linfático o del tejido extraganglionar afectado es la muestra idónea para el diagnóstico de linfoma folicular. Es la única muestra que permite evaluar el tejido por completo por lo que es posible establecer el patrón y el grado con seguridad.

La biopsia con aguja gruesa (BAG) puede estar justificada en casos de adenopatías no accesibles (por ejemplo las retroperitoneales). Es posible alcanzar el diagnóstico de LF con la ayuda de la inmunohistoquímica y FISH/la biología molecular; no obstante debe advertirse mediante una nota al diagnóstico que el diagnóstico puede estar sesgado por el tipo de material remitido (particularmente el grado citológico del tumor o la presencia de áreas de patrón difuso).

La PAAF no es un procedimiento diagnóstico recomendable para el diagnóstico inicial de LF.

La biopsia de médula ósea (MO) tampoco es un método diagnóstico adecuado porque aunque el patrón de infiltración es muy característico (patrón paratrabecular), no es exclusivo. No obstante es el método de elección para la estadificación de todos los casos de linfoma folicular. El aspirado no es suficiente para el diagnóstico dado que no nos permite evaluar el patrón de infiltración.

MORFOLOGÍA Y GRADOS HISTOLÓGICOS

Morfología

Borramiento de la arquitectura ganglionar normal.

Patrón nodular, con nódulos compactos, sin polarización, con mantos ausentes o atenuados, en estrecho contacto.

Dos tipos celulares en los folículos: centroblastos (CB) y centrocitos (CC), sin presencia de macrófagos con cuerpos tingibles. La cantidad de CB establecerá el grado del LF.

De forma focal existen CC neoplásicos (generalmente más pequeños que los foliculares) entre los folículos. Este no es criterio de patrón difuso. Si la proporción es superior a 25 % debe indicarse en el informe que existe un patrón difuso (de bajo grado, compuesto de forma predominante por CC).

La presencia de áreas difusas con células CB (de gran tamaño) debe reflejarse en el informe. Esta situación se puede denominar Linfoma B difuso de célula grande concurrente con linfoma B folicular. De esta forma incluiremos por separado el porcentaje de cada uno de los componentes (LBDCG en % y LF en %).

En un pequeño porcentaje de LF se advierte un patrón de crecimiento invertido, que remeda al linfoma marginal nodal, no obstante un adecuado estudio inmunohistoquímico nos permitirá diferenciarlo. Así mismo se ha descrito diferenciación marginal, monocitoide e incluso linfoplasmodioma, fundamentalmente en la periferia de los folículos, formando parte de la población neoplásica. Dicho hallazgo no varía ni el diagnóstico, ni el grado.

Grados histológicos

Se establece según el número de centroblastos (CB) por campo de gran aumento (40X), por lo que debemos contar al menos 10 campos en diferentes folículos, considerando aquellos que morfológicamente veamos de grado mayor.

Grado 1: 0-5; Grado 2: 6-15; Grado 3A: >15 (con centrocitos (CC) presentes); Grado 3B: >15 (no hay CC).

Es imprescindible incluir el grado en el informe anatomopatológico. Aunque las diferencias en pronóstico clínico no son significativas entre LF GI-II y posiblemente IIIA, es relevante identificar los casos de LF G3B o linfoma B folicular de célula grande. Asimismo existen otras variantes de características citológicas blastoides o de centrocitos grandes, difíciles de gradar según el esquema habitual.

Afectación de la médula ósea

Existe frecuentemente afectación medular al diagnóstico y típicamente suele ser paratrabecular, aunque puede mostrar patrones de afectación intersticial, nodular y difuso. No es necesario el estudio inmunohistoquímico en todos los casos aunque sí recomendable.

El estudio IHO nos permite detectar infiltrados sutiles desde el punto de vista morfológico y descartar la presencia de nódulos mixtos intramedulares reactivos. Para ello utilizaremos CD20 y CD3 y en caso de duda CD10/BCL6 y BCL2. En casos con terapia previa con antiCD20 es útil el uso de otros marcadores B como PAX5 y CD79.

INMUNOFENOTIPO

El linfoma folicular típicamente expresa marcadores B (CD20, CD79a, CD19, OCT2 y PAX5), marcadores de centro folículo (BCL6, CD10, LMO2, GCET1) y BCL2. Puede resultar de ayuda el CD21 y/o CD23, que marcan las células dendríticas foliculares, para distinguir entre folículos confluentes y áreas difusas. En ocasiones se observa expresión de CD23 por las células neoplásicas.

No es necesario utilizar todos los marcadores de estirpe B, pero sí al menos 2 en aquellos casos en que el paciente haya sido tratado con rituximab porque el CD20 puede ser negativo completamente.

El linfoma folicular típicamente no expresa CD3 ni ciclina D1. En cambio, se han descrito LF con expresión de CD5; así como LF CD10-MUM1+.

BCL2 se sobreexpresa en la mayoría de los casos de LF. Un porcentaje significativo de LF de grado 3, particularmente 3B, puede ser negativo para BCL2 y carecer de t(14;18). Incluso, hasta el 10 % de los casos con t(14;18) pueden ser negativos para BCL2 utilizando el clon usual (clon 124). En este último caso, el uso de clones alternativos (E17, SP66) puede ser de utilidad para desenmascarar la pseudonegatividad.

El índice de proliferación (Ki67) no es necesario para el diagnóstico, ni para establecer el grado, aunque puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial con hiperplasia linfoide reactiva y LBDCG. Generalmente el los LF de bajo grado suele ser <20 % (LF de grado 1-2) y >20 % en LF de alto grado (grado 3a y 3b).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ERRORES DIAGNÓSTICOS

Diagnóstico diferencial

Hiperplasia folicular reactiva

Linfoma del manto

Linfoma linfocítico con centros de proliferación (pseudofolículos) prominentes

Linfoma de la zona marginal.

Linfoma de células grandes B con reordenamiento de IRF4. Se debe considerar en casos con LF G3B y expresión intensa de MUM1/IRF4.

Causas de errores diagnósticos

BCL2 puede ser negativo o débilmente positivo en LF, particularmente en los de grado 3 (50 % de los casos) y en la variante de tipo pediátrico. Por tanto, la ausencia de expresión de BCL2 no excluye el diagnóstico de LF.

El LF puede presentar patrones histológicos atípicos: afectación parcial del ganglio, afectación parcial de algunos folículos linfoides no neoplásicos, folículos irregulares serpiginosos, patrón floral, patrón invertido o patrón difuso puro (sin áreas nodulares).

El LF puede estar constituido por tipos celulares atípicos: centroblastos con núcleo lobulado, apariencia blastoide, células en anillo de sello, con diferenciación plasmocelular.

Las células del LF pueden mostrar focalmente una distribución perifolicular, con la apariencia citohistológica de un linfoma de la zona marginal.

El LF puede mostrar expresión aberrante de CD5 y CD23; y puede ser negativo para CD10.

CITOGENÉTICA Y DATOS MOLECULARES

La translocación t(14;18) que reordena BCL2 con el gen de las inmunoglobulinas (IgH) está presente en el 90 % de los LF de grado 1-2, y con menos frecuencia en los de grado 3.

Debido a la variabilidad en los puntos de ruptura del gen BCL2, el método más sensible y específico para la identificación del reordenamiento BCL2 es la FISH utilizando una sonda tipo *break apart* (tejido) o *Dual color dual fusion* (muestra MO o SP con infiltración tumoral, o células en suspensión obtenidas por disrupción mecánica de muestra de tejido). Esta técnica es suficiente para el diagnóstico de rutina de este linfoma.

El estudio de PCR para detectar reordenamientos de BCL2 no es una alternativa en el ámbito diagnóstico por su escasa sensibilidad.

El estudio citogenético con muestras estimuladas 72 horas con TPA no es imprescindible para el diagnóstico de LF, aunque sí recomendable, siempre que sea posible, ya que permite identificar anomalías secundarias con potencial valor pronóstico. Los cariotipos complejos con más de seis anomalías, las translocaciones que afectan al 8q24 (MYC), las deleciones de 1p, 6q, 17p así como las ganancias del cromosoma 12 o 18p entre otros parecen asociarse a un pronóstico desfavorable.

Se recomienda el estudio del reordenamiento del gen BCL2 por FISH en los casos con inmunofenotipo aberrante y/o patrón histológico atípico.

Se recomienda el estudio de clonalidad linfoide B en los casos de linfoma B folicular de tipo pediátrico.

Otras translocaciones son raras en el LF, pero pueden ocurrir. En LF de grado 3 sin la t(14;18) es recomendable emplear la sonda *break-apart* para BCL6 (el reordenamiento de BCL6 está presente en el 5-15 % de los LF). Asimismo existe un subgrupo de Linfomas B de célula grande de fenotipo GCB con reordenamientos de IRF4/MUM1 (2).

Un subgrupo de LF sin la t(14;18)(q32;q21) y caracterizado por un patrón predominantemente difuso se asocia a deleciones en 1p36 (3) y localización inguinal de las adenopatías.

Inusualmente se pueden detectar reordenamientos de MYC en casos de LF (<5 %), incluso casos con doble hit o triple hit (MYC/BCL2, MYC/BCL2/BCL6). Estos reordenamientos no se han asociado al grado citológico en LF. El impacto clínico de estos hallazgos citogenéticos en casos con patrón histopatológico de linfoma folicular es incierto. No se recomienda testar de forma habitual los casos de LF para la detección de reordenamientos en MYC.

Recientemente se han descrito mutaciones puntuales en EZH2 en una fracción significativa de LF, con potencial impacto en la respuesta a determinados esquemas terapéuticos. Igualmente se han desarrollado modelos pronósticos basados en la firma mutacional del LF (m7-FLIPI) de potencial uso clínico.

PRONÓSTICO Y FACTORES PREDICTIVOS DE LA EVOLUCIÓN

La extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y el Índice Pronóstico Internacional para LF (FLIPI) son importantes factores pronósticos.

En el FLIPI-2, la afectación de la médula ósea en LF se considera de manera específica un factor pronóstico adverso, aunque su utilidad en la práctica asistencial está siendo evaluada.

El grado histológico es un buen factor pronóstico del curso de la enfermedad y del riesgo de transformación a LBDCG.

La presencia de áreas difusas en LF de grado 1-2 no influye en el pronóstico. Es esencial distinguir entre un patrón difuso de bajo grado y la concurrencia de LBDCG y LF.

VARIANTES DEL LINFOMA FOLICULAR

Neoplasia folicular in situ

El término linfoma folicular in situ en la nueva edición de la OMS ha sido sustituido por el de neoplasia folicular in situ; en cambio sus criterios diagnósticos no han variado.

El diagnóstico se establece cuando observamos una arquitectura ganglionar conservada, frecuentemente con un patrón predominante de hiperplasia linfoide reactiva, pero con expresión intensa, en un número variable de folículos de CD10 y BCL2. Se excluyen los casos que presentan en la misma biopsia áreas que cumplen criterios de LF convencional con infiltración parcial del ganglio linfático. Es particularmente informativa, en este diagnóstico diferencial la presencia de infiltración interfolicular.

El riesgo de evolución a LF establecido de lesiones aisladas e incidentales de neoplasia folicular in situ es muy bajo. No obstante, en un porcentaje significativo de los casos los pacientes tienen LF establecido en el momento de este diagnóstico (confirmado en otra biopsia) o lo desarrollan a corto plazo. Otro subgrupo de casos se identifica en el momento del diagnóstico de otras neoplasias linfoides, no LF.

En el momento del diagnóstico de neoplasia folicular in situ es recomendable insistir en la necesidad de un adecuado despistaje clínico de linfoma establecido (estudios de imagen y biopsia de médula ósea si existe sospecha clínica de linfoma establecido).

Linfoma folicular de tipo duodenal

La región de aparición más frecuente es la segunda porción del duodeno, aunque puede aparecer en cualquier localización del tracto gastrointestinal. La presentación clínica suele ser en forma de múltiples pólipos sin sintomatología clínica específica. En ocasiones incluso inexistente. El estadije clínico es bajo y no tienen tendencia a progresar. El pronóstico es excelente incluso sin tratamiento específico, recomendándose una actitud conservadora.

LINFOMAS FOLICULARES SIN TRASLOCACION DE BCL2.

Linfoma folicular de tipo pediátrico

Es una variante de LF que suele aparecer en varones, niños pero que ha sido descrita también en adultos. Es principalmente de localización ganglionar cervical, aunque puede presentarse en el anillo de Waldeyer.

Morfológicamente recuerda un LF, con nódulos y células grandes, de aspecto blastoide, o difícilmente clasificable, con variable expresión de BCL2, sin reordenamiento del gen BCL2. Tampoco se han detectado reordenamiento de BCL6, ni c-myc. Resulta por tanto necesario determinar clonalidad. Recientemente se han descrito mutaciones somáticas (MAP2K1 y TNFRSF14) distintas a las usuales en LF convencional. Clínicamente la enfermedad tiene un excelente pronóstico, por lo que el manejo clínico debe ser conservador.

Linfoma folicular primario testicular

Localización extraganglionar frecuente, no sólo en niños, sino también en adultos. Estadije clínico bajo (1E generalmente), afectación unilateral y pronóstico excelente. Hay que recordar que suelen no expresar BCL2, ni presentar la t(14;18).

Linfoma folicular de patrón predominantemente difuso CD23+.

Se trata de un linfoma poco frecuente, de localización típicamente inguinal, con un patrón de crecimiento difuso, de bajo grado. El estudio inmunohistoquímico muestra expresión de marcadores de centrofóliculo, expresión variable de BCL2 y, usualmente expresión de CD23. No se observan reordenamientos de BCL2, habiéndose descrito otras alteraciones moleculares como la del1p36 y mutaciones en STAT6.

Linfoma B centrofolicular cutáneo

Se discute en el capítulo de linfomas primariamente cutáneos.

RECOMENDACIONES

1. El LF se presenta típicamente en la edad adulta con adenopatías generalizadas. No obstante no debemos olvidar que puede presentarse como enfermedad extraganglionar (LF de tipo duodenal), localizada (LF variante difusa), en forma leucémica y en edad temprana (LF de tipo pediátrico). Grado C. Evidencia nivel IV.
2. El grado histológico del LF debe aparecer en el informe anatomopatológico. Grado C. Evidencia nivel IV.
3. La presencia de áreas difusas en las que haya >15CB por campo de gran aumento es criterio suficiente para el diagnóstico de LBDCG. En este caso se debe informar como LBDCG

- concurrente con Linfoma folicular del grado que corresponda, expresando los porcentajes de ambos. Grado C. Evidencia nivel IV.
4. El panel inmunohistoquímico de primera línea para el diagnóstico de LF debe incluir: CD20, CD3, BCL2, BCL6, CD10, CD5 y Ki67. Grado C. Evidencia nivel IV.
 5. El panel inmunohistoquímico de segunda línea para el diagnóstico de LF puede incluir: MUM1, otros marcadores B (PAX5, OCT2), CD21, CD23, p53 y en función de CD5, ciclina D1. Grado C. Evidencia nivel IV.
 6. En la biopsia de estadiaje de MO es preciso realizar estudio IHQ con CD20 y CD3 para descartar infiltrados sutiles morfológicamente. PAX5 puede ser de utilidad en pacientes previamente tratados con inmunoterapia (anti-CD20). Grado C. Evidencia nivel IV.
 7. El LF in situ cambia el nombre en la última edición de la OMS, por neoplasia folicular in situ. Es conveniente incluir una nota en el informe acerca del significado de la lesión y la conveniencia de realizar un estudio clínico para descartar LF establecido u otro tipo de linfoma (técnicas de imagen, TAC y biopsia de MO). Grado C. Evidencia nivel IV.
 8. El estudio citogenético no es imprescindible para el diagnóstico de LF aunque sí recomendable, especialmente en los casos de morfología o fenotipo atípicos. Grado C. Evidencia nivel IV.
 9. Se recomienda el estudio por FISH del reordenamiento de BCL2 con sondas de tipo *break apart* para cortes de parafina y dual fusión para extensiones. Grado C. Evidencia nivel IV.

Bibliografía

1. Beltran, B. E., P. Quinones, D. Morales, J. C. Alva, R. N. Miranda, G. Lu, B. D. Shah, E. M. Sotomayor and J. J. Castillo (2013). "Follicular lymphoma with leukemic phase at diagnosis: a series of seven cases and review of the literature." *Leuk Res* 37(9): 1116-1119.
2. Salaverria, I., C. Philipp, I. Oschlies, C. et al. . Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas Network Project of the Deutsche, G. German High-Grade Lymphoma Study and N. H. L. t. g. Berlin-Frankfurt-Munster (2011). "Translocations activating IRF4 identify a subtype of germinal center-derived B-cell lymphoma affecting predominantly children and young adults." *Blood* 118(1): 139-147.
3. Katzenberger, T., J. Kalla, E. Leich, H. Stocklein, E. Hartmann, S. Barnickel, S. Wessendorf, M. M. Ott, H. K. Muller-Hermelink, A. Rosenwald and G. Ott (2009). "A distinctive subtype of t(14;18)-negative nodal follicular non-Hodgkin lymphoma characterized by a predominantly diffuse growth pattern and deletions in the chromosomal region 1p36." *Blood* 113(5): 1053-1061.
4. Federico, M., M. Bellei, L. Marcheselli, S. Luminari, A. Lopez-Guillermo, U. Vitolo, B. Pro, S. Pileri, A. Pulsoni, P. Soubeyran, S. Cortelazzo, G. Martinelli, M. Martelli, L. Rigacci, L. Arcaini, F. Di Raimondo, F. Merli, E. Sabattini, P. McLaughlin and P. Solal-Celigny (2009). "Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project." *J Clin Oncol* 27(27): 4555-4562.
5. Freedman, A. (2014). "Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management." *Am J Hematol* 89(4): 429-436.
6. Cong, P., M. Raffeld, J. Teruya-Feldstein, L. Sorbara, S. Pittaluga and E. S. Jaffe (2002). "In situ localization of follicular lymphoma: description and analysis by laser capture microdissection." *Blood* 99(9): 3376-3382.

7. Montes-Moreno, S., Y. Castro, S. M. Rodríguez-Pinilla, J. F. García, M. Mollejo, M. E. Castillo, A. Bas-Vernal, C. Barrionuevo-Cornejo, L. Sánchez-Verde, J. Menarguez, J. C. Cigudosa and M. A. Piris (2010). "Intrafollicular neoplasia/in situ follicular lymphoma: review of a series of 13 cases." *Histopathology* 56(5): 658-662.
8. Jegalian, A. G., F. C. Eberle, S. D. Pack, M. Mirvis, M. Raffeld, S. Pittaluga and E. S. Jaffe (2011). "Follicular lymphoma in situ: clinical implications and comparisons with partial involvement by follicular lymphoma." *Blood* 118(11): 2976-2984.
9. Schmidt, J., I. Salaverria, A. Haake, I. Bonzheim, P. Adam, S. Montes-Moreno, M. A. Piris, F. Fend, R. Siebert and L. Quintanilla-Martinez (2014). "Increasing genomic and epigenomic complexity in the clonal evolution from in situ to manifest t(14;18)-positive follicular lymphoma." *Leukemia* 28(5): 1103-1112.
10. Adam, P., T. Katzenberger, M. Eifert, M. M. Ott, A. Rosenwald, H. K. Müller-Hermelink and G. Ott (2005). "Presence of preserved reactive germinal centers in follicular lymphoma is a strong histopathologic indicator of limited disease stage." *Am J Surg Pathol* 29(12): 1661-1664.
11. Bermudez G, González de Villambrosía S, Martínez-López A, Batlle A, Revert-Arce JB, Cereceda Company L, Ortega Bezanilla C, Piris MA, Montes-Moreno S (2016). Incidental and Isolated Follicular Lymphoma In Situ and Mantle Cell Lymphoma In Situ Lack Clinical Significance. *Am J Surg Pathol*. 40(7):943-9
12. Liu, Q., I. Salaverria, S. Pittaluga, A. G. Jegalian, L. Xi, R. Siebert, M. Raffeld, S. M. Hewitt and E. S. Jaffe (2013). "Follicular lymphomas in children and young adults: a comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma." *Am J Surg Pathol* 37(3): 333-343.
13. Schmatz AI, Streubel B, Kretschmer-Chott E, et al. Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: a retrospective study of 63 cases. *J Clin Oncol*. 2011;29(11): 1445-1451.
14. Takata K, Sato Y, Nakamura N, et al. Duodenal follicular lymphoma lacks AID but expresses BACH2 and has memory B-cell characteristics [published correction appears in *Mod Pathol*. 2013;26(8):1152]. *Mod Pathol*. 2013;26(1): 22-31.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Linfomas B no Hodgkin: Linfomas B indolentes: Linfomas de la zona marginal: Linfoma esplénico de la zona marginal

Manuela Mollejo Villanueva

mmollejov@sescam.jccm.es

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

DEFINICION Y FRECUENCIA DE LA ENTIDAD.

El linfoma esplénico de la zona marginal (LEZM) es un linfoma de células pequeñas y curso clínico indolente caracterizado por infiltración del bazo, médula ósea y sangre periférica. Es poco frecuente, alrededor del 2 % de los síndromes linfoproliferativos. Hay casos asociados al virus de la hepatitis C, y en Africa subsahariana se ha documentado un cuadro idéntico al LEZM con linfocitos vellosos asociado con malaria. El LEZM aparece en personas de edad avanzada (media 65 años) y se manifiesta con esplenomegalia, linfocitosis y citopenias de intensidad variable, debidas principalmente a la esplenomegalia más que a la infiltración de la médula. En el 20 % de los casos pueden detectarse otros fenómenos autoinmunes. En un tercio de los casos se detecta un pico monoclonal, más frecuentemente IgM. Suele haber elevación de β 2-Microglobulina y de LDH pero no síntomas B. En un 10-13 % de los casos puede haber transformación a LBDCG, que puede ocurrir en el bazo, ganglios y/o médula ósea, con elevación de LDH, afectación sistémica, síntomas B, aparición de lesiones ocupantes de espacio en el bazo y comportamiento clínico agresivo.

TIPO DE MUESTRA IDÓNEA PARA EL DIAGNÓSTICO

Los criterios del diagnóstico están recogidos en el documento del «SMZL working group» y en la clasificación de las neoplasias hematológicas de la OMS de 2008. El diagnóstico se puede establecer con el estudio de los datos morfológicos, fenotípicos y moleculares de sangre periférica y médula ósea y/o estudio de la pieza de esplenectomía.

Sangre periférica: En la sangre periférica casi siempre se detecta una población clonal de linfocitos, que suele ser superior a $5 \times 10^3/\mu\text{L}$, pero sin alcanzar valores superiores a $25 \times 10^3/\mu\text{L}$. En el frotis se observan linfocitos de pequeño y mediano tamaño, células con diferenciación plasmocitoide y se suelen identificar, aunque no siempre, linfocitos vellosos con prolongaciones polares características, aunque su proporción varía en los diferentes casos del 5 % al 90 % de los linfocitos.

Biopsia médula ósea: Infiltrado intersticial, intrasinusoidal y nódulos intertrabeculares. La médula está afectada prácticamente en todos los casos, aunque a veces es muy leve y solo se puede demostrar con tinción para CD20 que marca la infiltración intrasinusoidal e intersticial. Un rasgo útil es la presencia

de dendríticas marcados con CD23 en los nódulos linfoides, reflejando el reemplazamiento folicular como en el bazo.

Pieza de esplenectomía: Patrón micronodular, centrado en la pulpa blanca, con un componente interior de linfocitos pequeños que reemplaza el centro germinal con borramiento del manto normal. Este componente está rodeado por una zona periférica de células de pequeño y mediano tamaño con citoplasmas amplios y con blastos salpicados (diferenciación marginal). Se observa infiltración en la pulpa roja en una intensidad variable y con una composición celular semejante a la de la pulpa blanca. Se pueden observar histiocitos epitelioides. Como en otros linfomas de células pequeñas se puede observar diferenciación plasmacítica, con presencia de nidos de células plasmáticas en los centros.

Ganglio linfático: Es muy raro la afectación de ganglios periféricos por LEZM. Sin embargo, sí se suelen afectar los ganglios del hilio esplénico. En esta muestra el tumor presenta un patrón nodular, con un crecimiento del linfoma alrededor de los centros, reemplazándolos y formado por una composición citológica semejante a la del bazo, pero la diferenciación marginal no es tan evidente.

Cada vez se realiza con más frecuencia el diagnóstico en sangre y/o médula porque está disminuyendo la realización de esplenectomía con fines terapéuticos al utilizarse otras opciones, como rituximab con o sin monoterapia asociada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ERRORES DIAGNÓSTICOS

Es importante tener en cuenta que este tumor no tiene un marcador propio, y que rasgos morfológicos descritos en médula, sangre y bazo pueden manifestarse en otros linfomas de células pequeñas cuando infiltran estas localizaciones.

El diagnóstico diferencial se plantea con otros linfomas de células pequeñas:

- Linfoma de células del manto: la expresión de ciclina D1 excluye el diagnóstico de LEZM.
- Linfoma folicular: la coexpresión de folículos de bcl2 y bcl6 favorece el diagnóstico de linfoma folicular. El mayor problema es de LEZM con linfoma folicular BCL2 negativo. En estos casos, el patrón de tinción con Ki-67 (anular o diana) en LEZM, frente a localización en centros en LF, y la expresión en esos centros de Bcl6 ayuda al diagnóstico.
- Linfoma linfoplasmacítico. Este diagnóstico se establece principalmente en los casos de LEZM con diferenciación plasmacítica. En estos casos el estudio de mutaciones de MYD88 puede ayudar.
- LLC-B. Este diagnóstico se establece en la mayoría de las ocasiones en sangre periférica y médula ósea. La coexpresión de CD5 y CD23 favorece el diagnóstico de LLC. La expresión de LEF1 es otro marcador útil para el diagnóstico de LLC-B frente a LEZM.
- El diagnóstico diferencial con otros linfomas de la zona marginal requiere correlación con los datos clínicos y localización del linfoma.

Es importante diferenciar el LEZM de las poblaciones monoclonales de linfocitos B, con un fenotipo tipo marginal, como las asociadas a hepatitis virus C, procesos autoinmunes como artritis reumatoide, lupus, etc. Para establecer un diagnóstico preciso es necesario una correlación clínico-patológica.

PANELES DE IHO

Panel de primera línea CMF: CD19, CD20/CD22, CD200, CD11c, CD25, CD123, CD103, kappa, lambda.

Panel de primera línea IHO: CD20, CD3, bcl2, bcl6, SOX11, ciclina D1, CD23, Ki67.

El patrón de tinción con bcl2 y Ki-67 (MIB1) ayudan al diagnóstico de este tumor. Bcl2 permite identificar reemplazamiento de centros bcl2 negativos por células tumorales bcl2+. Con Ki67 se puede

observar el patrón en diana, con tinción en el centro de las células del centro residuales y en la zona periférica (marginal), o bien patrón anular, destacando las células proliferantes en la zona marginal, cuando se ha producido el reemplazamiento total del centro por el tumor.

No existe un marcador propio de este tumor, por lo que es necesario descartar otros linfomas de células pequeñas con marcadores relativamente específicos como SOX11 y ciclina D1 para excluir linfoma del manto, y bcl6 para excluir linfoma folicular.

Panel de segunda línea: Anexina 1, IgD, IGG, LEF1, DBA44, T-BET.

CITOGENÉTICA/MOLECULAR

El análisis del gen de las inmunoglobulinas (Ig) ha mostrado el uso selectivo de la familia IGVH1-2 aproximadamente en un tercio de los LEZM.

Los estudios citogenéticos revelan anomalías en el 70-80 % de los casos, con cariotipos complejos en un 50 %. Entre las anomalías más frecuentes se encuentran las trisomías totales o parciales de los cromosomas 3/3q(25 %) y 12q(13 %) y deleciones del 6q y del 7q. Ésta última se detecta en el 45 % de los casos, siendo excepcional en otros linfomas de células pequeñas. Otras alteraciones citogenéticas descritas son anomalías de 1q, 8q, 9p, 14q, 18q, y deleciones del 17p, ésta última junto con la presencia de cariotipos complejos parecen asociarse a un pronóstico más desfavorable. Estudios de secuenciación masiva han mostrado que los genes más frecuentemente mutados son NOTCH2 en 10-25 % y KLF2 en 12-44 %.

La ausencia de la t(11;14)(q13;q32) y la t(14;18)(q32;q21) ayudarán a excluir linfoma del manto y linfoma folicular, especialmente cuando solo se disponga de médula ósea y/o sangre periférica. Mutaciones del gen MYD88 son poco frecuentes, hasta 19 %, y las mutaciones de BRAF son excepcionales en este tumor; su estudio puede ayudar al diagnóstico diferencial con LPL y tricoleucemia, respectivamente.

RECOMENDACIONES

1. El diagnóstico se puede establecer en el estudio de muestra de sangre periférica y médula ósea y/o pieza de esplenectomía. Grado C. Evidencia nivel IV.
2. No es imprescindible el estudio del bazo para establecer el diagnóstico. Grado C. Evidencia nivel IV.
3. El diagnóstico diferencial con otros linfomas de células pequeñas más relevante clínicamente es con el linfoma del manto, por lo que es necesario excluir este diagnóstico mediante la tinción con SOX11, ciclina D1 y/o estudio de reordenamiento de CCND1 mediante FISH. Grado C. Evidencia nivel IV.
4. La presencia de linfocitos vellosos no es exclusiva de este tumor, otros linfomas de células pequeñas pueden presentar linfocitos vellosos, como linfoma manto, folicular, linfoplasmacítico, o linfoma difuso de la pulpa roja. Grado C. Evidencia nivel IV.
5. La infiltración intrasinusoidal no es exclusiva de este tumor: se puede ver en otros linfomas. Es necesario integrar el resto de datos morfológicos y fenotípicos para hacer un diagnóstico. Grado C. Evidencia nivel IV.
6. La diferenciación marginal observada en el bazo no es exclusiva de LEZM, otros linfomas de células pequeñas cuando infiltran el bazo pueden manifestar este aspecto morfológico, por lo que hay que tener en cuenta otros datos morfológicos y fenotípicos. Grado C. Evidencia nivel IV.

7. En las biopsias de médula ósea es necesario realizar CD20 para detectar la infiltración, a veces no visible con la HE. Grado C. Evidencia nivel IV.
8. El estudio citogenético no es necesario, pero es recomendable dado que puede ser de ayuda en el diagnóstico diferencial. Grado C. Evidencia nivel IV.

Bibliografía

1. Arcaini L, Rossi D, Paulli M. (2016) **"Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management"** (2016) *Blood* 127(17):2072-81.
2. Parry M, Rose-Zerilli MJ, Ljungström V, Gibson J, Wang J, Walewska R, Parker H, Parker A, Davis Z, Gardiner A, McIver-Brown N, Kalpadakis C, Xochelli A, Anagnostopoulos A, Fazi C, Gonzalez de Castro D, Dearden C, Pratt G, Rosenquist R, Ashton-Key M, Forconi F, Collins A, Ghia P, Matutes E, Pangalis G, Stamatopoulos K, Oscier D, Strefford JC.(2015). **"Genetics and Prognostication in Splenic Marginal Zone Lymphoma: Revelations from Deep Sequencing"**. *Clin Cancer Res.* 21(18):4174-83.
3. Mollejo M, Menárguez J, Guisado-Vasco P, Bento L, Algara P, Montes-Moreno S, Rodríguez-Pinilla MS, Cruz MA, Casado F, Montalbán C, Piris MA. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders encompass a broader clinical and morphological spectrum than previously recognized: a clinicopathological study. *Mod Pathol.* 2014 Feb;27(2):281-93
4. Montalban C, Abaira V, Arcaini L, Domingo-Domenech E, Guisado-Vasco P, Iannitto E, Mollejo M, Matutes E, Ferreri AJ, Salar A, Rattotti S, Carpaneto A, Perez R, Bello JL, Hernandez M, Caballero D, Carbonell F, Piris MA; Splenic Marginal Zone Lymphoma Study Group (SMZLSG). Simplification of risk stratification for splenic marginal zone lymphoma: a point-based score for practical use. *Leuk Lymphoma.* 2014 Apr;55(4):929-31.
5. Wotherspoon AC. Extranodal and splenic small B-cell lymphoma. *Mod Pathol.* 2013 Jan;26 Suppl 1:S29-41. Review.
6. Piris MA, Arribas A, Mollejo M. Marginal zone lymphoma. *Semin Diagn Pathol.* 2011 May;28(2):135-45. Review.
7. Manuela Mollejo, María S. Rodríguez-Pinilla, M, Santiago Montes-Moreno, Patrocinio Algara, Ahmet Dogan, Juan C. Cigudosa, Rocio Juarez, Teresa Flores, Jerónimo Forteza, Alberto Arribas, Miguel A. Piris. Splenic Follicular Lymphoma. Clinicopathologic Characteristics of a Series of 32 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2009 May;33(5):730-8.
8. Salido M, Baro C, Oscier D, Stamatopoulos K, Dierlamm J, Matutes E et al. Cytogenetic aberrations and their prognostic value in a series of 330 splenic marginal lymphomas: a multicenter study of the Splenic B-cell Lymphoma Group. *Blood,* 2010; 116; 1479-1488
9. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-1748.
10. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood.* 2022;140(11):1229-1253.
11. Matutes E, Oscier D, Montalban C, et al. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia,* 2008;22;487-495
12. Camacho FI, Mollejo M, Mateo MS, Algara P, Navas C, Hernandez JM, Santoja C, Sole F, Sanchez-Beato M, Piris MA. Progression to large B-cell lymphoma in splenic marginal zone lymphoma: a description of a series of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 2001 Oct;25(10):1268-76.

13. Piris MA, Mollejo M, Campo E, Menárguez J, Flores T, Isaacson PG. A marginal zone pattern may be found in different varieties of non-Hodgkin's lymphoma: the morphology and immunohistology of splenic involvement by B-cell lymphoma simulating splenic marginal zone lymphoma. *Histopathology*. 1998 Sep;33(3):230-9.
14. Mollejo M, Lloret E, Menárguez J, Piris MA, Isaacson PG. Lymph node involvement by splenic marginal zone lymphoma: morphological and immunohistochemical features. *Am J Surg Pathol*. 1997 Jul;21(7):772-80.
15. Mollejo M, Menárguez J, Lloret E, Sánchez A, Campo E, Algara P, Cristóbal E, Sánchez E, Piris MA. Splenic marginal zone lymphoma: a distinctive type of low grade B-cell lymphoma. A clinicopathological study of 13 cases. *Am J Surg Pathol*. 1995 Oct;19(10):1146-57.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Linfomas B no Hodgkin: Linfomas B indolentes: Linfomas de la zona marginal: Linfoma de la zona marginal tipo MALT

Manuela Mollejo Villanueva

mmollejov@sescam.jccm.es

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

DEFINICIÓN Y FRECUENCIA DE LA ENTIDAD.

El linfoma de la zona marginal asociado a tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) se caracteriza por una proliferación linfoide con un patrón de crecimiento perifolicular con colonización de los centros germinales y extensión perifolicular. Está formada por linfocitos pequeños, células B monocitoides, plasmáticas en una proporción variable y aislados blastos. En mucosas, los linfocitos infiltran el epitelio y forman las llamadas lesiones linfoepiteliales. Los linfomas MALT representan un 8 % de los linfomas B y un 50 % de los linfomas primarios gástricos.

En muchos casos de linfomas MALT existen lesiones precursoras. Hay una historia de infiltrado inflamatorio crónico, debido a infección, proceso autoinmune o un estímulo desconocido que produce acúmulo de tejido linfoide en una localización extraganglionar, que posteriormente da lugar al linfoma MALT. Entre estas lesiones precursoras se encuentran gastritis por *Helicobacter pylori*, tiroiditis de Hashimoto o síndrome de Sjögren.

TIPO DE MUESTRA IDÓNEA PARA EL DIAGNÓSTICO

Biopsia de la localización extraganglionar afecta. Localizaciones más frecuentes: tracto gastrointestinal (gástrica), pulmón, cabeza y cuello, salivar, ocular, piel.

Biopsia de médula ósea: No está indicada en la mayoría de los linfomas MALT, porque un alto porcentaje de casos se presentan en estadios localizados. Cuando hay infiltración, el patrón de infiltración puede ser intersticial, nodular o difuso.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (DD) Y ERRORES DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico diferencial se establece por un lado con procesos reactivos y por otro, con otros linfomas B de células pequeñas. El linfoma B de células del manto tiene un tropismo particular por el tracto gastrointestinal y se debe considerar en el diagnóstico diferencial, particularmente si no se observan lesiones linfoepiteliales. También el linfoma B folicular y sus variantes pueden plantear un diagnóstico diferencial en territorios extraganglionares.

Los datos favorables al diagnóstico de linfoma frente al de proceso reactivo son el patrón infiltrante del componente linfoide, anomalías fenotípicas/citogenéticas, evidencia indirecta de monoclonalidad por restricción de cadenas ligeras y/o estudio molecular de reordenamiento monoclonal de los genes de Ig.

No hay un marcador específico de este linfoma, por lo que es necesario realizar inmunohistoquímica para descartar otros linfomas de células pequeñas.

Hay que tener en cuenta la hiperplasia marginal atípica con restricción de cadenas ligeras, descrita en la infancia, que plantea diagnóstico diferencial con linfoma de la zona marginal.

PANELES DE IHO

Panel de primera línea: CD20, CD3, ciclina D1, bcl2, bcl6, ki67, kappa, lambda

Panel de segunda línea: SOX11, CD38, IgD, CD23, IRTA1, MNDA, T-bet

CITOGENÉTICA/MOLECULAR

Se han descrito translocaciones asociadas a linfomas MALT, incluyendo la t(11;18)(q21;q21) que implica a API2-MALT1 y las t(1;14) (p22;q32), t(14;18)(q32;q21) y la t(3;14)(p14.1;q32), que desregulan los factores de transcripción BCL10, MALT1 Y FOXP1 respectivamente. Estas alteraciones tienen cierta predisposición a producirse en determinadas localizaciones:

- La t(11;18)(q21;q21)(API2-MALT1) (15-40 %) detectada especialmente en MALT gástricos (10-40 %), se asocia a una pobre respuesta al tratamiento antibiótico erradicador del *H. pylori* (<5 %) y por ello en estos casos debe considerarse la adición de tratamientos alternativos. Esta anomalía también se detecta en MALT pulmonares.
- La t(14;18)(q32;q21)(IGH-MALT1)(20 %) se detecta principalmente en linfomas anejos oculares/órbita y glándula salival.
- La t(3;14)(p14.1;q32)(IGH-FOXP1) (<5 %) asociado fundamentalmente a MALT de tiroides, anejos oculares/órbita y piel.
- La t(1;14)(p22;q32)(IGH-BCL10) (<5 %), detectado fundamentalmente en los MALT gástricos y pulmonares.

Se han descrito deleciones/mutaciones de A20 en el 19 %, 8 % y 11 % de los linfomas MALT ocular, salival y tiroides respectivamente.

Las trisomías del cromosoma 3 y 18 y las deleciones del 6q, también son frecuentes en este tipo de linfomas, independientemente de la localización anatómica.

Se han descrito mutaciones de MYD88 en el 9 %.

RECOMENDACIONES

1. Las lesiones linfoepiteliales no son específicas de los MALT, se pueden observar en otros linfomas infiltrando epitelios y en condiciones reactivas. Grado C. Evidencia nivel IV.
2. Hay que recordar que otros linfomas B de célula pequeña pueden presentarse clínicamente infiltrando localizaciones extraganglionares. Grado C. Evidencia nivel IV.
3. Como otros linfomas B de célula pequeña, puede presentar diferenciación plasmacítica, particularmente después de la terapia. Grado C. Evidencia nivel IV.
4. Se pueden observar células grandes salpicadas en la zona marginal, y eso no es sinónimo de linfoma B difuso de células grandes. Solo cuando se observen zonas difusas formadas por células grandes, el diagnóstico será linfoma B difuso de células grandes con un componente de linfoma MALT. Grado C. Evidencia nivel IV.
5. Por la ausencia de marcadores específicos, y por la dificultad de realizar el diagnóstico diferencial con procesos reactivos/precursores, es necesario hacer una correlación clínico-patológica para establecer el diagnóstico definitivo. Grado C. Evidencia nivel IV.
6. En casos en los que no haya evidencia indirecta de monoclonalidad mediante estudio IHQ con cadenas ligeras se recomienda realizar estudio de clonalidad de IG para demostrar objetivamente monoclonalidad. Grado C. Evidencia nivel IV.
7. Los estudios citogenéticos pueden ser de ayuda en el diagnóstico diferencial. En los linfomas MALT gástrico, se recomienda realizar el estudio de a t(11;18)(q21;q21)(API2-MALT1), ya que esta traslocación predice una pobre respuesta al tratamiento antibiótico. Grado B. Evidencia nivel III.

Bibliografía

11. Zucca E, Bertoni F. (2016) **"The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance"**. Blood 127(17):2082-92.
12. Thieblemont, C., F. Bertoni, C. Copie-Bergman, A. J. Ferreri and M. Ponzoni (2014). "Chronic inflammation and extra-nodal marginal-zone lymphomas of MALT-type." Semin Cancer Biol 24: 33-42.
13. Suarez, F., O. Lortholary, O. Hermine and M. Lécuit (2006). "Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation." Blood 107(8): 3034-304.
14. Ferreri, A. J., S. Govi and M. Ponzoni (2013). "Marginal zone lymphomas and infectious agents." Semin Cancer Biol 23(6): 431-440.
15. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-1748.
16. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022;140(11):1229-1253.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Linfomas B no Hodgkin: Linfomas B indolentes: Linfomas de la zona marginal: Linfoma de la zona marginal tipo ganglionar

Manuela Mollejo Villanueva

mmollejov@sescam.jccm.es

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

DEFINICIÓN Y FRECUENCIA DE LA ENTIDAD

El linfoma de la zona marginal tipo ganglionar (NMZL) es una neoplasia de células B que se asemeja morfológicamente a los ganglios infiltrados por linfoma de la zona marginal tipo MALT o esplénico pero sin afectación de una localización extraganglionar ni del bazo.

Es muy poco frecuente, alrededor del 1,5-1,8 % de las neoplasias linfoides. Se han descrito casos asociados al virus de la hepatitis C.

Existe un subtipo clínico-patológico, el linfoma de la zona marginal pediátrico. Se suele presentar en varones, en un estadio clínico inicial y en una sola localización ganglionar. Tienen un curso excelente con baja proporción de recidivas con tratamiento conservador.

TIPO DE MUESTRA PARA DIAGNÓSTICO

La muestra ideal para el diagnóstico es la biopsia escisional del ganglio linfático afectado. Es muy rara la afectación de médula ósea y sangre periférica.

Biopsia ganglio: Muestra una proliferación linfoide con un patrón perifolicular, colonizando centros y con crecimiento en las áreas interfoliculares. La composición citológica es semejante a los otros linfomas de la zona marginal: linfocitos pequeños, células plasmáticas, linfocitos con diferenciación marginal y aislados blastos. La tinción para células dendríticas destaca el patrón nodular con centros residuales.

TIPO DE ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS REQUERIDOS PARA LA ESTADIFICACIÓN

Biopsia-cilindro de médula ósea: Es el método de elección para la estadificación de todos los casos de NMZL. El examen morfológico del aspirado no es suficiente para el diagnóstico en estos casos y se

requiere una biopsia cilindro y estudios inmunofenotípicos y de citogenética/FISH (estos en caso de que se demuestre infiltración por citometría de flujo-morfología)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ERRORES DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico diferencial se plantea especialmente con el linfoma folicular, linfoma linfoplasmacítico y con la infiltración ganglionar por un linfoma de la zona marginal tipo MALT o esplénico.

Por otro lado, se plantea diagnóstico diferencial con hiperplasias foliculares reactivas.

PANELES DE IHQ

No existe un marcador propio de este linfoma: para establecer el diagnóstico hay que excluir marcadores de otros linfomas y utilizar los que destaquen el patrón arquitectural.

Panel de primera línea: CD20, CD3, bcl2, bcl6, ciclina D1, CD23, MIB1.

Panel de segunda línea: SOX11, IgD, kappa, lambda, MNDA, IRTA1.

CITOGENÉTICA/MOLECULAR

No existe marcador específico de este tumor. No son frecuentes las traslocaciones descritas en los linfomas marginales MALT ni la del7q31-32 del linfoma esplénico de la zona marginal. Entre las anomalías más frecuentemente detectadas se encuentran las trisomías de los cromosomas 3, 7, 12 y 18 y las traslocaciones del cromosoma 1.

En ocasiones puede ser necesario la demostración de clonalidad por PCR para confirmar el diagnóstico de linfoma de la zona marginal y diferenciarlo de proceso reactivo.

Estudios de secuenciación masiva han identificado mutaciones del gen PTPRD (14,3 %), como un nuevo marcador de este tipo de linfoma, y la presencia de mutaciones somáticas de genes descritos en LEZM como NOTCH2 (20 %) y de KLF2 (14,3 %).

RECOMENDACIONES

1. La biopsia escisional del ganglio es necesaria para el diagnóstico. Grado C. Evidencia nivel IV.
2. Por la ausencia de marcadores propios, hay que incluir en el panel de inmunohistoquímica SOX11, ciclina D1 y bcl6 para excluir linfoma del manto y linfoma B folicular. Grado C. Evidencia nivel IV.
3. La presencia de folículos es constante, y la tinción para dendríticas (CD21/CD23) destacan el patrón nodular del tumor con la existencia de centros germinales reemplazados por el tumor. Grado C. Evidencia nivel IV.
4. Correlacionar con la historia clínica para descartar infiltración de órgano extraganglionar o esplénica. Grado C. Evidencia nivel IV.
5. Diferenciación marginal se puede observar en linfomas foliculares. Grado C. Evidencia nivel IV.
6. Cuando presenta diferenciación plasmacítica y plantea diagnóstico diferencial con linfoma linfoplasmacítico, se puede realizar un diagnóstico de linfoma B de células pequeñas con diferenciación plasmacítica y proponer las diferentes opciones. Grado C. Evidencia nivel IV.

7. El número de células grandes que se ven en los LZM ganglionares suele ser mayor que en los otros tipos, MALT y esplénico. Sin embargo, para considerarlo un linfoma B difuso de células grandes tiene que observarse un patrón difuso formado por masas o nidos de células grandes sin el patrón nodular del LZM. Grado C. Evidencia nivel IV.

Bibliografía

1. Spina V, Khiabani H, Messina M, Monti S, Cascione L, Brusca A, Spaccarotella E, Holmes AB, Arcaini L, Lucioni M, Tabbò F, Zairis S, Diop F, Cerri M, Chiaretti S, Marasca R, Ponzoni M, Deaglio S, Ramponi A, Tiacci E, Pasqualucci L, Paulli M, Falini B, Inghirami G, Bertoni F, Foà R, **Rabadan R, Gaidano G, Rossi D. (2016) "The genetics of nodal marginal zone lymphoma".** Blood 128(10):1362-73
2. van den Brand M, van der Velden WJ, Diets IJ, Ector GI, de Haan AF, Stevens WB, Hebeda KM, Groenen PJ, van Krieken HJ. (2016) **"Clinical features of patients with nodal marginal zone lymphoma compared to follicular lymphoma: similar presentation, but differences in prognostic factors and rate of transformation".** Leuk Lymphoma 57(7):1649-56
3. van den Brand M, van Krieken HJ. Recognizing nodal marginal zone lymphoma: recent advances and pitfalls. A systematic review. Haematologica. 2013 Jul;98(7):1003-13.
4. Angelopoulou MK, Kalpadakis C, Pangalis GA, Kyrtsolis MC, Vassilakopoulos TP. Nodal marginal zone lymphoma. Leuk Lymphoma. 2013 Nov 12.
5. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol, 2013; 24: 857-87
6. Traverse-Glehen A, Bertoni F, Thieblemont C, Zucca E, Coiffier B, Berger F, Salles G. Nodal marginal zone B-cell lymphoma: a diagnostic and therapeutic dilemma. Oncology (Williston Park). 2012 Jan;26(1):92-9, 103-4. Review
7. Kanellis G, Roncador G, Arribas A, Mollejo M, Montes-Moreno S, Maestre L, Campos-Martin Y, Ríos Gonzalez JL, Martínez-Torrecedrada JL, Sanchez-Verde L, Pajares R, Cigudosa JC, Martín MC, Piris MA Identification of MNDA as a new marker for nodal marginal zone lymphoma. Leukemia. 2009 23(10):1847-57. PMID: 19474799
8. Mollejo M, Camacho FI, Algara P, Ruiz-Ballesteros E, García JF, Piris MA. Nodal and splenic marginal zone B cell lymphomas. Hematol Oncol. 2005 Sep-Dec;23(3-4):108-18. Review.
9. FI Camacho, P Algara, M Mollejo, JF García, C Montalbán, N Martínez, M Sánchez-Beato, MA Piris. Nodal marginal zone lymphoma: a heterogeneous tumor. Am J Surg Pathol 2003; 27: 762-771.
10. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-1748.
11. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022;140(11):1229-1253.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Linfomas B no Hodgkin: Linfomas B indolentes: Linfoma linfoplasmacítico

Manuela Mollejo Villanueva

mmollejov@sescam.jccm.es

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

DEFINICIÓN

El linfoma linfoplasmacítico (LLP) es una neoplasia de células B maduras formada por linfocitos pequeños, plasmáticas y linfocitos plasmocitoides que no cumplen los criterios de otros linfomas B de células pequeñas, que pueden presentar diferenciación plasmacítica. Afecta médula ósea, bazo y menos frecuentemente ganglio linfático. Es frecuente la presencia de paraproteína, generalmente IgM. Macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) se define como un LLP con infiltración de médula ósea y producción de componente monoclonal IgM, independientemente de su cantidad y de que haya o no sintomatología. Anemia, trombopenia, leucopenia puede observarse por infiltración medular y raramente por hiperesplenismo. Otros síntomas-signos que se pueden detectar en estos pacientes, en parte relacionados con la paraproteína sérica son la neuropatía, organomegalias, visceromegalias, citopenias, amiloidosis y crioglobulinemia. Hay casos asociados al virus de la hepatitis C y predisposición familiar hasta en el 20 % de los casos con LLP/MW.

Se distinguen al menos dos formas clínicas, el linfoma B linfoplasmacítico de tipo IgM, usualmente asociado a MW, y los casos no-IgM (IgG, IgA, no secretores). Desde el punto de vista genético se distinguen los casos MYD88L265P mutados de los casos sin mutación de MYD88L265P.

TIPO DE MUESTRA IDÓNEA PARA EL DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece en biopsia de médula ósea. Ocasionalmente se diagnostica en territorios extramedulares, principalmente ganglio linfático.

Sangre periférica: Frecuentemente muestra *rouleaux*. Se observan linfocitos pequeños, linfoplasmocitoides y células plasmáticas.

Biopsia médula ósea: Muestra un infiltrado paratrabecular, intersticial, difuso y/o nodular por linfocitos pequeños, células linfoplasmocitoides y plasmáticas. Se pueden observar cuerpos de Russell (inclusiones citoplasmáticas de Ig, PAS positivas), o cuerpos de Dutcher (inclusiones nucleares). Se pueden observar aislados blastos, pero no centros de proliferación. Se ven frecuentes mastocitos e histiocitos con hemosiderina. No se suele ver ni la infiltración intrasinusoidal, como en linfomas esplénicos de la zona marginal, ni centros germinales residuales. Para establecer el diagnóstico de LPL/MW es obligado el estudio de la médula ósea (aspirado y biopsia).

Ganglio linfático: Proliferación linfoide con un patrón vagamente nodular o difuso, con centros germinales residuales, y formada por el mismo tipo celular que en médula ósea y sangre periférica. No es raro observar histiocitos epitelioides.

Bazo: Es muy raro que se realice el diagnóstico en el bazo. Presenta un infiltrado con las mismas características que en el resto de los órganos, y localizado preferentemente en la pulpa roja.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ERRORES DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico diferencial del linfoma linfoplasmacítico incluye otros linfomas B de célula pequeña con diferenciación plasmacítica. El diagnóstico que más dificultad plantea es el linfoma de la zona marginal.

Por otro lado, el diagnóstico diferencial hay que establecerlo con las proliferaciones linfoplasmacíticas monoclonales asociadas o no al virus de la hepatitis C.

En la biopsia de médula ósea se debe establecer diagnóstico diferencial con gammapatía monoclonal de significado incierto de tipo IgM y con mieloma múltiple, principalmente. La presencia de un infiltrado linfoide de células pequeñas con diferenciación plasmacítica > 10 % y/o agregados de células linfoides y/o linfoplasmocitoides apoyaría el diagnóstico de linfoma linfoplasmacítico frente al de GMSI de tipo IgM.

PANELES DE INMUNOHISTOQUÍMICA (IHO) E HIBRIDACIÓN IN SITU CROMOGENICA (HIS-C).

Panel de primera línea CMF: CD20, CD22, CD138, CD23, CD5, CD25, CD103, sIgMlg, CD10.

Panel de primera línea IHO: CD20, CD3, CD138, CD38, kappa, lambda, ciclina D1, IgM, MUM1.

Paneles de segunda línea: molecular MYD88L265P. En casos seleccionados mutaciones de CXCR4.

CITOGENÉTICA Y MOLECULAR

La deleción de 6q es frecuente (aprox. 30 %), pero no tiene mucho impacto clínico y escaso en el diagnóstico diferencial (aunque menos frecuente, también se observa en otros síndromes linfoproliferativos).

La mutación L265P del gen MYD88 es muy frecuente en casos de LLP de tipo IgM (>95 %) y menos frecuente en los casos de LLP no-IgM. También se puede detectar en los casos de GMSI-IgM con menor sensibilidad. Esta mutación es de gran utilidad para el diagnóstico diferencial, ya que no está presente en otras neoplasias linfoides, salvo en un 15-20 % de los linfomas difusos de célula grande (especialmente de tipo no centro germinal en localizaciones extraganglionares), el 20 % de los linfomas B de la zona marginal esplénico y en apenas un 2 % de las leucemias linfoides crónicas. Las mutaciones del gen CXCR4 se detectan en un 25-30 % de los casos de MW, y aún no han sido descritas en otras neoplasias linfoides.

En ocasiones puede ser necesario realizar FISH para t(11;14) y t(14;18) para excluir linfoma del manto y linfoma folicular respectivamente, que nunca aparecen en el LPL.

RECOMENDACIONES

1. Cuando no se pueda establecer un diagnóstico preciso de LPL, se aconseja diagnosticarlo de linfoma B de células pequeñas con diferenciación linfoplasmocítica y establecer posibles diagnósticos diferenciales. Grado C. Evidencia nivel IV.

2. La detección de la mutación MYD88/L265P se ha demostrado de utilidad en el diagnóstico diferencial de procesos linfoproliferativos B de bajo grado en muestras de MO y ganglio linfático de modo que su presencia apoya el diagnóstico de LPL y MW. Grado B, nivel de evidencia III.
3. El diagnóstico de MW requiere la identificación de un componente monoclonal IgM en suero, junto con la evidencia de infiltración medular significativa en la biopsia ósea. En las muestras de aspirado de MO se establece un punto de corte del 10 % de linfoplasmocitos para el diagnóstico de LPL. La expresión sIgM, CD20, CD19, CD25 y CD22 débil con ausencia de CD5, CD23 y CD10 es altamente sugerente de LPL/MW. Grado C. Evidencia nivel IV.
4. La presencia de componente monoclonal IgM, en ausencia de infiltrado significativo en la biopsia ósea y signos o síntomas clínicos marca el diagnóstico de Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto tipo IgM. Grado C. Evidencia nivel IV.

Bibliografía

1. Castillo JJ, Garcia-Sanz R, Hatjiharissi E, Kyle RA, Leleu X, McMaster M, Merlini G, Minnema MC, Morra E, Owen RG, Poulain S, Stone MJ, Tam C, Varettoni M, Dimopoulos MA, Treon SP, Kastritis E.(2016) **"Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenström Macroglobulinaemia: A Task Force From the 8th International Workshop on Waldenström Macroglobulinaemia"**. Br J Haematol. 175(1):77-86.
2. Bassarova A, Trøen G, Spetalen S, Micci F, Tierens A, Delabie J. (2015). **"Lymphoplasmacytic lymphoma and marginal zone lymphoma in the bone marrow: paratrabecular involvement as an important distinguishing feature"**. Am J Clin Pathol. 143(6):797-806.
3. Treon SP, Cao Y, Xu L, Yang G, Liu X, Hunter ZR.(2014)**"Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia"**. Blood. 123(18):2791-6.
4. Mollejo M, Menárguez J, Guisado-Vasco P, Bento L, Algara P, Montes-Moreno S, Rodríguez-Pinilla MS, Cruz MA, Casado F, Montalbán C, Piris MA. (2014) **"Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders encompass a broader clinical and morphological spectrum than previously recognized: a clinicopathological study"**. Modern Pathol, 27(2):281-93.
5. Jiménez C; Sebastián E; Del Carmen Chillón M; Giraldo P; Mariano Hernández J; Escalante F; González-López TJ; Aguilera C; de Coca AG; Murillo I; Alcoceba M; Balanzategui A; Eugenia Sarasquete M; Corral R; Marín LA; Paiva B; Ocio EM; Gutiérrez NC; González M; San Miguel JF; García-Sanz R.(2013). MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenström's macroglobulinemia. Leukemia. 27:1722-8.
6. Gachard, N., Parrens M, Soubeyran, B, Petit B, Marfak A, Rizzo D, Devesa M, Delage-Corre M, Coste V, Laforet MP, Mascarel A, Merlio JP, Bouabdalla K, Milpied N, Soubeyral P, Schmitt A, Bordessoule D, Cogne M and Feuillard J (2013). **"IGHV gene features and MYD88 L265P mutation separate the three marginal zone lymphoma entities and Waldenstrom macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphomas"**. Leukemia 27(1):183-189.
7. Ondrejka S, Lin JJ, Warden DW, Durkin L, Cook JR, and Hsi ED (2013). **"MYD88 L265P somatic mutation: its usefulness in the differential diagnosis of bone marrow involvement by B-cell lymphoproliferative disorders"**. Am J Clin Pathol 140 (3): 387-394.
8. Varettoni, M., L. Arcaini, S. Zibellini, E. Boveri, S. Rattotti, R. Riboni, A. Corso, E. Orlandi, M. Bonfichi, M. Gotti, C. Pascutto, S. Mangiacavalli, G. Croci, V. Fiaccadori, L. Morello, M. L. Guerrero, M. Paulli and M. Cazzola (2013). "Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms." Blood 121(13): 2522-2528.

9. Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, Sheehy P, Manning RJ, Patterson CJ, Tripsas C, Arcaini L, Pinkus GS, Rodig SJ, Sohani AR, Harris NL, Laramie JM, Skifter DA, Lincoln SE, Hunter ZR. (2012) "MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia". *N Engl J Med.* 367(9):826-33.
10. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-1748.
11. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood.* 2022;140(11):1229-1253

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Linfomas B no Hodgkin: Linfomas B indolentes: Otros procesos linfoproliferativos: Leucemia de células peludas/Tricoleucemia

Manuela Mollejo Villanueva

mmollejov@sescam.jccm.es

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

DEFINICIÓN Y FRECUENCIA DE LA ENTIDAD

La tricoleucemia o leucemia de células peludas (LCP) es un proceso linfoproliferativo caracterizado por esplenomegalia, infiltración de médula ósea y presencia en sangre periférica y aspirados de médula ósea de células con prolongaciones citoplasmáticas «peludas». Los pacientes presentan síntomas por pancitopenia, esplenomegalia o infecciones.

TIPO DE MUESTRA IDÓNEA PARA EL DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece normalmente en muestra de sangre periférica y médula ósea.

Sangre periférica: Se puede observar macrocitosis, pancitopenia, y monocitopenia. Las células peludas tienen núcleos de mediano tamaño y citoplasmas amplios con prolongaciones. No muestran nucléolo prominente.

Biopsia médula ósea: Típicamente los aspirados son secos por la fibrosis en la médula, siendo la biopsia de la médula una localización típica para el diagnóstico. El grado de infiltración es variable: desde un infiltrado intersticial con conservación de la arquitectura y del tejido adiposo hasta una infiltración difusa con borramiento de la arquitectura normal, por una proliferación de linfocitos de pequeño-mediano tamaño con citoplasmas amplios y claros. La infiltración de la médula por tricoleucemia no suele formar nódulos como ocurre en la infiltración de la médula por otros linfomas.

Bazo: Se observa una infiltración difusa en la pulpa roja por una proliferación de linfocitos con citoplasmas claros y núcleos ovoideos. La pulpa blanca suele ser atrófica. Es frecuente observar lagos venosos.

Ganglio linfático: No suelen estar infiltrados y raramente se reciben para diagnóstico. El grado de infiltración es variable, y la morfología de las células es similar a la descrita en bazo

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ERRORES DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico diferencial se establece principalmente con el linfoma/leucemia esplénico con nucleolo prominente/tricoleucemia variante, el LEZM y el linfoma B difuso de célula pequeña de la pulpa roja.

El patrón de infiltración de la médula ósea más frecuente es intersticial, ocasionalmente intrasinusoidal, requiriendo en esas circunstancias la realización de técnicas de inmunohistoquímica para el diagnóstico (CD20).

PANELES DE IHQ

Las células de la LCP expresan TRAP, a diferencia de los otros procesos linfoproliferativos con los que se plantea diagnóstico diferencial.

Panel de primera línea CMF: CD20/CD22, CD11c, CD25, CD103, CD123, kappa y lambda.

Panel de primera línea IHQ: CD20, CD3, Anexina1, ciclinaD1.

Panel de segunda línea: IgD, DBA44, T-BET, CD123, BRAFV600E (clon VE1).

CITOGENÉTICA/MOLECULAR

Se ha descrito la presencia de la mutación V600E en casi el 100 % de los casos de LCP. Esta mutación es un marcador diagnóstico en la tricoleucemia y un potencial marcador de selección de terapia dirigida.

RECOMENDACIONES

1. El estudio de sangre periférica y médula ósea son las localizaciones donde se realiza normalmente el diagnóstico. Grado C. Evidencia nivel IV.
2. La morfología característica en SP/aspirado de MO y cilindro de MO con células con citoplasmas amplios y claros hace sospechar el diagnóstico de tricoleucemia. Grado C. Evidencia nivel IV.
3. CMF para la detección de expresión de CD11c, CD25, CD103, CD123 son recomendados cuando se sospecha LCP. Grado C. Evidencia nivel IV.
4. Demostración de la expresión de marcadores de diferenciación B y Anexina 1 en la biopsia cilindro de MO. En relación a la valoración de la expresión de Anexina 1 en la médula ósea hay que tener en cuenta que se expresa en células mieloides y algunos linfocitos T, pero no se ha descrito en otros linfomas B. Grado C. Evidencia nivel IV.
5. El estudio de la presencia de la mutación de BRAF V600E es recomendable aunque no imprescindible en el momento actual para el diagnóstico de tricoleucemia. Grado C. Evidencia nivel IV.

Bibliografía

1. Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, Banerji V, Barrientos J, Blachly JS, Call TG, Catovsky D, Dearden C, Demeter J, Else M, Forconi F, Gozzetti A, Ho AD, Johnston JB, Jones J, Juliusson G, Kraut E, Kreitman RJ, Larratt L, Lauria F, Lozanski G, Montserrat E, Parikh SA, Park JH, Polliack A, Quest GR, Rai KR, Ravandi F, Robak T, Saven A, Seymour JF, Tadmor T, Tallman MS, Tam C, Tucci E, Troussard X, Zent CS, Zenz T, Zinzani PL, Falini B. (2016) "Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia". *Blood* 2016. Nov 30. pii: blood-2016-01-689422
2. Robak T, Matutes E, Catovsky D, Zinzani PL, Buske C; ESMO Guidelines Committee. "Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v100-7.
3. Shao H, Calvo KR, Grönborg M, Tembhare PR, Kreitman RJ, Stetler-Stevenson M, Yuan CM. Distinguishing hairy cell leukemia variant from hairy cell leukemia: development and validation of diagnostic criteria. *Leuk Res.* 2013
4. Jones G, Parry-Jones N, Wilkins B, Else M, Catovsky D; British Committee for Standards in Haematology. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant*. *Br J Haematol.* 2012 Jan;156(2):186-95.
5. Summers TA, Jaffe ES. Hairy cell leukemia diagnostic criteria and differential diagnosis. *Leuk Lymphoma.* 2011 Jun;52 Suppl 2:6-10.
6. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-1748.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Linfomas B no Hodgkin: Linfomas B indolentes: Otros procesos linfoproliferativos: Linfoma B esplénico de células pequeñas, difuso de la pulpa roja

Manuela Mollejo Villanueva

mmollejov@sescam.jccm.es

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

DEFINICIÓN Y FRECUENCIA DE LA ENTIDAD

El linfoma B de células pequeñas esplénico difuso de la pulpa roja (LEDPR) es un linfoma que afecta médula ósea, sangre periférica y bazo. Es un linfoma muy poco frecuente, representa menos del 10 % de los linfomas B diagnosticados en el bazo. Se caracteriza por una infiltración de la pulpa roja por una población monótona de linfocitos pequeños B.

TIPO DE MUESTRA IDÓNEA PARA EL DIAGNÓSTICO

Como el propio nombre indica, el diagnóstico definitivo requiere el examen del bazo, pero por las características de la infiltración de la médula y en sangre periférica se puede sugerir el diagnóstico.

Sangre periférica: Se observa una población linfoide homogénea de linfocitos de pequeño-mediano tamaño, con núcleo redondo u oval y citoplasmas basófilos con prolongaciones «vellosas». Los nucléolos no son prominentes. Se observan células linfoplasmocitoides y ocasionalmente linfocitos grandes con nucléolos prominentes en casos de progresión/transformación

Médula ósea: Típicamente se observa una infiltración intrasinusoidal, acompañada con un infiltrado intersticial y/o nodular de variable intensidad.

Bazo: Morfológicamente el bazo muestra una infiltración difusa en la pulpa roja, a nivel sinusoidal y cordonal, de linfocitos pequeños. La pulpa blanca suele estar atrófica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ERRORES DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico diferencial se establece básicamente con el LEZM, tricoleucemia y con el linfoma/leucemia esplénico con nucleolo prominente/tricoleucemia variante.

La infiltración de la médula y de la sangre periférica puede ser semejante al LEZM. Sin embargo, el examen del bazo es diferente, no observándose ni citología bifásica, ni diferenciación marginal ni reemplazamiento folicular.

El diagnóstico diferencial con la tricoleucemia se basa en la morfología (diferente patrón de prolongaciones vellosas, ausencia de fibrosis en médula), fenotipo (ausencia de Anexina 1, CD25, TRAP en el difuso) y molecular (ausencia de mutaciones de BRAF V600E).

El diagnóstico diferencial con la tricoleucemia variante se basa básicamente en la ausencia de nucléolo en el LEDPR y menor grado de linfocitosis. En cualquier caso, hay cierto solapamiento entre ambas entidades.

Recientemente se ha descrito que la ciclina D3 es expresada en la mayoría de los LEDPR, siendo un marcador útil para realizar el diagnóstico de esta entidad.

PANELES DE IHQ

Panel primera línea CMF: CD20/CD22, CD25, CD103, CD123, CD180/CD200.

Panel primera línea IHQ: CD20, CD3, IgG, DBA44, ciclina D1.

Panel de segunda línea: Anexina 1, IgD, BRAF V600E (clonVE1), ciclina D3.

CITOGENÉTICA/MOLECULAR

No hay alteraciones citogenéticas ni moleculares propias de este tumor. Se han descrito alteraciones de TP53 con aumento de la expresión proteica en un 29 % de los casos. A diferencia del LEZM, solo es ocasional la presencia de del7q. Los estudios de secuenciación masiva han mostrado mutaciones somáticas de MAP2K1, p53, NOTCH2 y CCND3 en esta entidad.

RECOMENDACIONES

1. En caso de duda de diagnóstico, es preferible denominarlo linfoma esplénico B, no clasificable. Grado C. Evidencia nivel IV.

Bibliografía

1. Curiel-Olmo S, Mondejar R, Almaraz C, Mollejo M, Cereceda L, Mares R, Derdak S, Campos-Martin Y, Batlle A, Gonzalez de Villambrosia S, Gut M, Blanc J, Traverseglehen A, Verney A, Baseggio L, Camacho FI, Wotherspoon A, Stamatopoulos K, Xochelli A, Papadaki T, Kanellis G, Ponzoni M, Garcia-Cosio M, Vaque JP, Beltran S, Gut I, Piris MA, Martinez N. Splenic diffuse red pulp small-B cell lymphoma displays increased expression of cyclin D3 and recurrent CCND3 mutations. *Blood* 2017.
2. Ponzoni M, Kanellis G, Pouliou E, Baliakas P, Scarfò L, Ferreri AJ, Doglioni C, Bikos V, Dagklis A, Anagnostopoulos A, Ghia P, Stamatopoulos K, Papadaki T. Bone marrow histopathology in the diagnostic evaluation of splenic marginal-zone and splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma: a reliable substitute for spleen histopathology? *Am J Surg Pathol*. 2012 Nov;36(11):1609-18
3. Traverse-Glehen A, Baseggio L, Salles G, Coiffier B, Felman P, Berger F. Splenic diffuse red pulp small-B cell lymphoma: toward the emergence of a new lymphoma entity. *Discov Med*. 2012 Apr;13(71):253-65. Review.

4. Kanellis G, Mollejo M, Montes-Moreno S, Rodriguez-Pinilla SM, Cigudosa JC, Algara P, Montalban C, Matutes E, Wotherspoon A, Piris MA. Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma: revision of a series of cases reveals characteristic clinico-pathological features. *Haematologica*. 2010 Jul;95(7)
5. Traverse-Glehen A, Baseggio L, Bauchu EC, Morel D, Gazzo S, Ffrench M, Verney A, Rolland D, Thieblemont C, Magaud JP, Salles G, Coiffier B, Berger F, Felman P. Splenic red pulp lymphoma with numerous basophilic villous lymphocytes: a distinct clinicopathologic and molecular entity? *Blood*. 2008
6. Mollejo M, Algara P, Mateo MS, Sánchez-Beato M, Lloret E, Medina MT, Piris MA. Splenic small B-cell lymphoma with predominant red pulp involvement: a diffuse variant of splenic marginal zone lymphoma? *Histopathology*. 2002 Jan;40(1):22-30.
7. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Linfomas B no Hodgkin: Linfomas B indolentes: Otros procesos linfoproliferativos: Leucemia/Linfoma esplénico con nucleolo prominente/Leucemia de células peludas, variante

Manuela Mollejo Villanueva

mmollejov@sescam.jccm.es

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

DEFINICIÓN Y FRECUENCIA DE LA ENTIDAD

La Leucemia de células peludas variante (LCPv) es una proliferación linfoide B que recuerda morfológicamente a la LCP pero que difiere en que muestra células con prominente nucléolo, son CD25-, TRAP -, anexina 1- y no responden a la terapia habitual de la LCP con cladribina. A pesar del nombre, ambas entidades no están relacionadas biológicamente. Es un proceso linfoproliferativo muy poco frecuente, que afecta sangre periférica, médula ósea y bazo. Suele presentar leucocitosis.

TIPO DE MUESTRA IDÓNEA PARA EL DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza en sangre periférica.

Sangre periférica: La mayoría de las células son grandes, con prolongaciones, y nucléolos prominentes, que semejan prolinfocitos. El fenotipo por CMF es CD25-, CD103-, CD11c+, CD123+ (40 %), con un score CLL de 0-1.

Médula ósea: El infiltrado de la médula ósea es intersticial e intrasinusoidal, requiriendo la realización de inmunohistoquímica (CD20) para su diagnóstico.

Bazo: El patrón de infiltración es en la pulpa roja, con atrofia de la pulpa blanca.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ERRORES DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico diferencial se establece con la LCP, LEDPR y LEZM. Carece de expresión de anexina 1A y de la mutación BRAF V600E.

PANELES DE IHO

Marcadores positivos son CD20, CD19, CD79a, PAX5, DBA44, CD11c, Inmunoglobulinas de superficie (frecuentemente IgG), CD103 y FMC7.

Panel de primera línea CMF: CD20, CD19, CD103, CD123, CD25, CD11c

Panel de primera línea IHO: CD20, CD3, Anexina 1, BRAF V600E

Panel de segunda línea: IgD, IgG, DBA44

CITOGENÉTICA/MOLECULAR

No se conocen alteraciones citogenéticas/moleculares específicas de este tumor. Se han descrito mutaciones de TP53 en un 30 % de los casos y mutaciones de MAP2K1 en un 50 % de LCPv. La mutación BRAFV600E descrita en la LCP no se da en la LCPv.

RECOMENDACIONES

1. Es una enfermedad excepcional, que a pesar del nombre, no está relacionada con la leucemia de células peludas. La presencia de nucléolo prominente es un rasgo distintivo de esta entidad. Grado C. Evidencia nivel IV.
2. Para su diagnóstico es preciso demostrar un fenotipo atípico para LCP. Grado B. Nivel de evidencia III.

Bibliografía

1. Waterfall JJ, Arons E, Walker RL, et al. High prevalence of MAP2K1 mutations in variant and IGHV4-34-expressing hairy-cell leukemias. *Nat Genet* 2014; 46:8–10.
2. Shao H, Calvo KR, Grönborg M, Tembhare PR, Kreitman RJ, Stetler-Stevenson M, Yuan CM. Distinguishing hairy cell leukemia variant from hairy cell leukemia: development and validation of diagnostic criteria. *Leuk Res.* 2013 Apr;37(4):401-9
3. Jones G, Parry-Jones N, Wilkins B, Else M, Catovsky D; British Committee for Standards in Haematology. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant*. *Br J Haematol.* 2012 Jan;156(2):186-95
4. Hockley SL, Else M, Morilla A, Wotherspoon A, Dearden C, Catovsky D, Gonzalez D, Matutes E. The prognostic impact of clinical and molecular features in hairy cell leukaemia variant and splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol.* 2012 Aug;158(3):347-54.
5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-1748.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Linfomas B no Hodgkin: Linfomas B agresivos: Linfoma de Burkitt

Santiago Montes Moreno

santiago.montes@scsalud.es

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla/IDIVAL, Santander.

DEFINICIÓN

El linfoma de Burkitt (LB) es un linfoma B compuesto de células de tamaño mediano, monomorfo que se suele presentar en localizaciones extraganglionares y pacientes en edad pediátrica (30-50 % de los linfomas de la infancia, 1-2 % de los linfomas en nuestro medio) y jóvenes o inmunodeprimidos. Este tipo de neoplasia se caracteriza molecularmente por traslocaciones aisladas de MYC (habitualmente con IGH o cadenas ligeras, IGL (22q11) o IGK (2p12)) que constituye un requisito para el diagnóstico.

El LB es una enfermedad potencialmente curable, especialmente las formas endémicas y esporádicas. Después del tratamiento con quimioterapia de combinación intensiva a altas dosis las tasas de curación alcanzan el 80-90 % incluso en pacientes con enfermedad diseminada. Son marcadores de mal pronóstico la afectación del SNC y médula ósea (MO), masas >10 cm no resecables y LDH sérica muy elevada.

TIPO DE MUESTRA IDÓNEA PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO

Biopsia escisional/incisional de la adenopatía o tejido extraganglionar afecto: Es el método de elección.

Punción biopsia con aguja gruesa (BAG): Es la aproximación a utilizar en caso de que no se pueda realizar una biopsia incisional/escisional por la situación clínica del paciente. Véase capítulo *Obtención de las muestras para diagnóstico hematopatológico*.

TIPO DE ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS REQUERIDOS PARA LA ESTADIFICACIÓN

Análisis de LCR: Debe de realizarse siempre. El SNC se encuentra afecto por LB en aproximadamente un 20 % de los casos de LB. El diagnóstico en LCR requiere excluir contaminación por SP y la demostración por CMF de una población B clonal.

Biopsia-cilindro aspirado de médula ósea: Es el método de elección para la estadificación de todos los casos de LB. El examen morfológico del aspirado no es suficiente para el diagnóstico en estos casos y se requiere una biopsia cilindro además de estudios inmunofenotípicos y de citogenética/FISH.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ERRORES DIAGNÓSTICOS

Los casos de LB plantean el diagnóstico diferencial con neoplasias hematolinfoides y no linfoides, especialmente en edades pediátricas (Sarcoma de Ewing, por ejemplo). Entre las neoplasias hematolinfoides es esencial establecer el diagnóstico diferencial con leucemia/linfoma linfoblástico de precursores B o T, leucemia mieloide aguda indiferenciada o mínimamente diferenciada, linfoma B de células del manto (variante blastoide), linfoma B de alto grado doble hit, Linfoma B Difuso de Células grandes con reordenamientos aislados de MYC y linfoma B con alteraciones en 11q (ganancias intersticiales en 11q23.2-23.3 y pérdidas de 11q24.1-ter y usualmente ausencia de traslocación de MYC, que presenta morfologías Burkitt-like, de alto grado y de tipo LBDCG convencional).

PANELES DE INMUNOHISTOQUÍMICA (IHO) E HIBRIDACIÓN IN SITU CROMOGÉNICA (HIS-C)

El linfoma de Burkitt se caracteriza por mostrar un fenotipo B con expresión uniforme de marcadores de fenotipo centrogerminal como CD10 y BCL6. Se observa expresión de IgM de superficie y negatividad para BCL2 y TdT. El índice proliferativo es virtualmente del 100 % pero las condiciones de procesamiento de tejido pueden artefactar la cuantificación de la expresión de este marcador. La sobreexpresión de C-MYC en un porcentaje significativo de la celularidad tumoral es la norma en LB y se asocia con la presencia de traslocaciones del gen, tanto en LB como en LBDCG. Así, la sobreexpresión de c-Myc en más del 70 % de la celularidad neoplásica tiene una sensibilidad y valor predictivo negativo del 100 % y una especificidad del 93 % con valor predictivo positivo del 85 % en relación con la presencia de traslocaciones de MYC en linfomas B agresivos. La ausencia de sobreexpresión significativa de MYC mediante IHO sugiere descartar linfoma B con alteraciones en 11q. En el mismo sentido, la ausencia de expresión de LMO2 se ha relacionado con la presencia de traslocaciones de MYC en linfomas B de alto grado, con elevada sensibilidad y especificidad.

Panel de primera línea IHO: CD45 (ALC), CD20, CD3, CD10, Ki-67, BCL2, BCL6, TdT, C-MYC.

Panel de primera línea CMF: CD45 (ALC), CD20, CD3, CD10, CD5, CD19, TdT, kappa, lambda.

Panel de segunda línea: HIS para EBV-EBER.

CITOGENÉTICA Y MOLECULAR

La detección de reordenamientos de MYC mediante FISH con sondas de tipo break apart (BA) es de elección para el diagnóstico de LB. En casos negativos para este gen mediante sondas BA se recomienda realizar DF FISH para detectar el reordenamiento. Existe no obstante un porcentaje de casos (<10 %) de LB típico en los que no se detecta reordenamiento de MYC mediante FISH.

El estudio de traslocaciones de BCL2 y BCL6 debe hacerse en todos los linfomas sugestivos de Burkitt del adulto. La ausencia de reordenamientos de BCL2 y BCL6 es un requisito para el diagnóstico de LB. También debe realizarse FISH de BCL2 y BCL6 en los pacientes con histologías y/o fenotipos atípicos, incluso en edad pediátrica, tales como aquellos que presentan expresión inmunohistoquímica de BCL2. En estos casos se requiere la demostración de un reordenamiento aislado de MYC, sin que simultáneamente presenten reordenamiento de BCL2 o BCL6, para el diagnóstico de LB. En casos con morfología y fenotipo consistentes pero sin alteraciones en MYC mediante FISH se recomienda el estudio de alteraciones en 11q.

El estudio de cariotipo debe intentar realizarse siempre que exista muestra suficiente, especialmente en aquellos casos con histologías atípicas. Los cariotipos en el LB suelen ser NO complejos. En el 40 % de los casos la traslocación IG-MYC es la única anomalía citogenética. En el resto de los casos se detectan anomalías adicionales siendo las más frecuentes las ganancias del 1q, 7q y pérdidas del 6q, 13q32-34 y 17p. Cariotipos complejos deben hacernos dudar del diagnóstico de LB. Se ha descrito un perfil molecular del linfoma de Burkitt basado en análisis de la expresión génica. El linfoma de Burkitt molecular se caracteriza por sobreexpresión de genes relacionados con c-Myc y cariotipos simples con

translocaciones de MYC como única anomalía citogenética. La correlación del perfil molecular con la morfología es baja y actualmente no se aplica para diagnóstico rutinario. Recientemente se han descrito mutaciones somáticas en MYC, ID3, GNA13, RET, PIK3R1, ARID1A y SMARCA4 entre otros. La presencia de mutaciones en ID3 (en el 34 % de los casos) no se encuentra en casos de DLBCL. No obstante, la utilidad de estos marcadores para el diagnóstico, pronóstico o selección de terapia está por determinar.

RECOMENDACIONES

1. En todos los pacientes debe hacerse biopsia de médula ósea y estudio del LCR para estadiaje. (Grado B, nivel de evidencia III).
2. Panel de primera línea IHO: CD45 (ALC), CD20, CD3, CD10, Ki-67, BCL2, BCL6, TdT, c-Myc. (Grado C, nivel de evidencia IV).
3. Panel de primera línea CMF: CD45 (ALC), CD20, CD3, CD10, CD5, CD19, TdT, kappa, lambda. (Grado C, nivel de evidencia IV).
4. Panel de segunda línea: HIS para EBV-EBER. Se recomienda identificar los casos de LB EBV+ (Grado C, nivel de evidencia IV).
5. La detección de reordenamientos de MYC mediante FISH con sondas de tipo BA es de elección para el diagnóstico de LB. En casos negativos se recomienda realizar el estudio de reordenamiento IGH-MYC con sondas DF FISH para detectar el reordenamiento. (Grado C, nivel de evidencia IV).
6. El estudio de traslocaciones de BCL2 y BCL6 debe hacerse en todos los linfomas sugestivos de Burkitt del adulto y casos con hallazgos histopatológicos y fenotípicos atípicos. (Grado C, nivel de evidencia IV).
7. Se requiere la demostración de un reordenamiento aislado de MYC, sin que simultáneamente presenten reordenamiento de BCL2 o BCL6, para el diagnóstico de LB. (Grado C, nivel de evidencia IV).
8. En casos con morfología y fenotipo consistentes con LB pero sin alteraciones en MYC mediante FISH se recomienda el estudio de alteraciones en 11q. Estos casos de Linfoma B de alto grado con alteraciones en 11q usualmente no sobreexpresan la proteína MYC de forma significativa. (Grado C, nivel de evidencia IV).
9. El estudio de cariotipo puede ser útil para el diagnóstico diferencial del LB y ocasionalmente para identificar reordenamientos no detectados por FISH. Los cariotipos complejos deben hacernos dudar del diagnóstico de LB.

Bibliografía

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748.
2. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253.
3. Parker A BB, Devereux S, Gatter K, Jack A, Matutes E, Rooney N, Ross F, Wilkins B, Wotherspoon A, Ramsay A. *Best Practice in Lymphoma Diagnosis and Reporting*; 2012.

4. Gonzalez-Farre B, Ramis-Zaldivar JE, Salmeron-Villalobos J, et al. Burkitt-like lymphoma with 11q aberration: A germinal center derived lymphoma genetically unrelated to Burkitt lymphoma. *Haematologica*. 2019.
5. Green TM, Nielsen O, de Stricker K, Xu-Monette ZY, Young KH, Moller MB. High levels of nuclear MYC protein predict the presence of MYC rearrangement in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(4):612-619.
6. Ruzinova MB, Caron T, Rodig SJ. Altered subcellular localization of c-Myc protein identifies aggressive B-cell lymphomas harboring a c-MYC translocation. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(6):882-891.
7. Colomo L, Vazquez I, Papaleo N, et al. LMO2-negative Expression Predicts the Presence of MYC Translocations in Aggressive B-Cell Lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(7):877-886.
8. NCCN. NCCN Guidelines, Non Hodgkin Lymphomas.
9. Dave SS, Fu K, Wright GW, et al. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2431-2442.
10. Hummel M, Bentink S, Berger H, et al. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2419-2430.
11. Love C, Sun Z, Jima D, et al. The genetic landscape of mutations in Burkitt lymphoma. *Nat Genet*. 2012;44(12):1321-1325.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Linfomas B no Hodgkin: Linfomas B agresivos: Linfoma B difuso de célula grande

Santiago Montes Moreno

santiago.montes@scsalud.es

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla/IDIVAL, Santander.

DEFINICIÓN

El linfoma B difuso de célula grande es una neoplasia de células linfoides B de tamaño grande (núcleo igual o mayor que el de un macrófago o tamaño superior al doble de un linfocito normal) que tiene un patrón de crecimiento puramente difuso en las secciones histopatológicas. Existen una serie de variantes morfológicas, moleculares y fenotípicas, así como entidades específicas compuestas de células B grandes. En este apartado se trata del LBDCG NOS de forma general con anotaciones específicas para los subtipos/entidades de LBDCG.

El LBDCG NOS constituye del 25-30 % de los linfomas B no Hodgkin en el mundo occidental. Es más frecuente en pacientes añosos, pero puede aparecer a cualquier edad. Algunas formas pediátricas y las asociadas a edad avanzada e infección por EBV tienen rasgos clínicopatológicos y moleculares característicos.

TIPO DE MUESTRA IDÓNEA PARA EL DIAGNÓSTICO

Biopsia escisional/incisional de la adenopatía o tejido extraganglionar afecto: Es el método de elección.

Punción biopsia con aguja gruesa (BAG): Es la aproximación que se debe utilizar en caso de que no se pueda realizar una biopsia incisional/escisional por la situación clínica del paciente. Véase capítulo *Obtención de las muestras para diagnóstico hematopatológico*.

TIPO DE ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS REQUERIDOS PARA LA ESTADIFICACIÓN

Biopsia-cilindro de médula ósea: Estudio requerido para la estadificación de todos los casos de LBDCG. El examen morfológico del aspirado no es suficiente para el diagnóstico en estos casos y se requiere una biopsia cilindro. La médula ósea puede estar infiltrada de forma concordante (morfología de linfoma B difuso de células grandes), discordante (afectación por linfoma B de células pequeñas) o no infiltrada. El significado pronóstico de la infiltración discordante es limitado y en una minoría de casos representa una situación de linfoma B indolente en progresión a Linfoma B de células grandes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ERRORES DIAGNÓSTICOS

Los casos de LBDCG plantean diagnóstico diferencial histopatológico con una amplia variedad de procesos neoplásicos no linfoides y linfoides (Linfoma de Hodgkin y Linfoma T periférico, principalmente). La aproximación diagnóstica inicial debe incluir un estudio morfológico con hematoxilina-eosina (HE) y un panel básico con marcadores de línea linfoide (CD45, ALC), B (CD20, **CD79α**, PAX5) y T (CD3). Una vez determinada la naturaleza linfoide B del infiltrado de células grandes el diagnóstico diferencial debe tener en cuenta:

- Linfoma B de células del manto (variante pleomórfica).
- Linfoma B de alto grado (Linfoma B de alto grado DH, NOS).
- Linfomas B con rasgos intermedios entre Linfoma de Hodgkin y Linfoma B Difuso de Células grandes.
- Subtipos específicos de linfomas B de células grandes: Linfoma B rico en células T e histiocitos, Linfoma B de células grandes EBV positivo, Linfoma B difuso primario cerebral, Linfoma B difuso primario testicular, Linfoma B Difuso primariamente cutáneo (tipo pierna), Linfoma B difuso primario mediastínico, Linfoma plasmablástico, Linfoma B ALK positivo, Linfoma B HHV-8+ NOS, Linfoma B de célula grande primario de cavidades, granulomatosis linfomatoide, linfoma B difuso asociado con inflamación crónica, Linfoma B de célula grande asociado a fibrina, Linfoma B de célula grande intravascular, Linfoma B de alto grado con alteraciones en 11q, Linfoma B de célula grande con reordenamiento de IRF4.

Este diagnóstico diferencial debe tener en cuenta características clínicas de la enfermedad (localización de las lesiones) y del paciente (edad), así como rasgos morfológicos específicos de la neoplasia (morfoloía Hodgkin-like, morfoloía plasmablástica) e inmunofenotípicos.

PANELES DE INMUNOHISTOQUÍMICA (IHQ) E HIBRIDACIÓN IN SITU CROMOGÉNICA (HIS-C).

Se reconocen al menos dos variantes moleculares de LBDCG NOS, el subtipo centro germinal (GCB) y el subtipo activado (ABC). Estas variantes moleculares se definen en función del perfil de expresión génica determinada mediante análisis de expresión de ARNm, de modo que la mayoría de las series publicadas asignan un porcentaje de casos al tipo ABC entre el 46 y 48 %. Se han desarrollado varios algoritmos inmunohistoquímicos que son subrogados imperfectos del perfil de expresión génica con tasas de concordancia variables en torno al 90 %. Ya que la IHQ es un método factible para la subclasificación de estos casos se recomienda incluir, al menos, el fenotipado según el algoritmo de Hans en los casos de LBDCG. Es preciso incluir en el informe el porcentaje estimado de células positivas para cada marcador analizado. Adicionalmente hay evidencia de que la coexpresión mediante inmunohistoquímica de C-MYC y BCL2 en casos de LBDCG (C-MYC ≥ 40 %, BCL2 ≥ 70 %) identifica un subgrupo de LBDCG de conducta clínica especialmente agresiva. Se recomienda incluir la determinación de la expresión de C-MYC y BCL2, identificando el porcentaje estimado de células positivas. Asimismo, la expresión de CD30 en casos de LBDCG se asocia con rasgos clinicopatológicos y moleculares específicos. La potencial disponibilidad de terapias específicas frente esta molécula hace aconsejable identificar la positividad y el porcentaje estimado de células positivas para CD30 en cada caso de LBDCG. Otro marcador que se ha relacionado con pronóstico en LBDCG es CD5. Se ha demostrado en series retrospectivas multicéntricas que la expresión de CD5 se asocia con características clínico-patológicas particulares y peor pronóstico tras R-CHOP en LBDCG.

En cualquier caso, este tipo de subdivisiones pronósticas independientes del índice IPI no tienen hoy mucha aplicabilidad clínica fuera de los ensayos clínicos, ya que no se utilizan estrategias terapéuticas diferentes para los distintos subgrupos de pacientes.

Existe un conjunto de subtipos de linfomas B de células grandes con morfoloía inmunoblástica y plasmablástica que se asocian con rasgos clinicopatológicos distintivos. Para su identificación precisa se requiere un panel que permita la identificación de un fenotipo específico (pérdida de marcadores de línea B y adquisición de marcadores de diferenciación terminal) asociado con marcadores propios de

las diferentes entidades (EBV-EBER y C-MYC en el caso de linfomas plasmablasticos, HHV-8 en el caso de linfomas de cavidades, por ejemplo). Se recomienda el uso de un panel específico de segunda línea en estos casos para subclasificar adecuadamente la neoplasia.

Algunas entidades específicas incluyen en su definición la demostración de la presencia de EBV en las células neoplásicas. Entre estas se encuentran además de los ya citados, los casos de Linfoma B Difuso de Células Grandes asociado a EBV (incluyendo aquí casos en pacientes de cualquier edad), los casos de granulomatosis linfomatoide y casos de desorden linfoproliferativo post-trasplante de tipo LBDCG. En estos casos la demostración de EBV-EBER mediante ISH-C es un requisito para el diagnóstico. En su defecto una inmunotinción positiva para EBV-LMP1 es un subrogado adecuado. La negatividad para EBV-LMP1 no descarta la presencia de EBV, siendo la ISH EBV-EBER la técnica de sensibilidad óptima en tejido adecuadamente fijado.

Los casos de Linfoma B de célula grande con traslocación de IRF4 suelen presentar una morfología mixta, nodular y/o difusa y coexpresión intensa de BCL6 y MUM1. Su aparición en el anillo de Waldeyer, ganglios laterocervicales o tubo digestivo, así como su predilección por paciente jóvenes pueden hacer sospechar el diagnóstico, que se confirmaría mediante el estudio FISH.

Los casos de Linfoma B de alto grado con alteraciones en 11q pueden mostrar aspectos morfológicos de tipo LB o formas blastoides e intermedias entre LB y LBDCG. La ausencia de sobreexpresión significativa de MYC mediante IHC y de tralocacion de MYC por FISH debe sugerir el diagnóstico que se confirmaría mediante el estudio FISH de 11q.

Panel de primera línea: CD45 (ALC), CD20, **CD79a**, CD3. En caso de terapia previa con antiCD20 es útil el uso de otros marcadores de línea B como PAX5, OCT2, CD79a.

Paneles de segunda línea:

- Necesario en casos con el probable diagnóstico de LBDCG NOS: CD10, BCL6, MUM1, BCL2, C-MYC, Ki67, ciclinaD1.
- Aconsejable en casos con el probable diagnóstico de LBDCG NOS: CD30, CD5.
- Necesario en casos con morfología inmunoblástica/plasmablastica: CD138, CD38, Ki67, MUM1, C-MYC, HHV-8, ALK, EBV-EBER (en su defecto EBV-LMP1).
- Necesario en casos con sospecha de linfoma B EBV positivo: EBV-EBER (en su defecto EBV-LMP1).
- FISH de MYC y BCL2 para descartar LBDCG doble hit (DH).
- FISH de IRF4 y 11q en casos seleccionados.

CITOGENÉTICA Y MOLECULAR

El estudio de FISH para la detección de reordenamientos de MYC, BCL2 y BCL6 utilizando sondas de tipo BA es de utilidad para identificar casos con alteraciones citogenéticas múltiples asociadas con mal pronóstico clínico y potenciales candidatos a terapias no estándar. De hecho, la presencia concurrente y simultánea de traslocaciones de MYC y BCL2 en un caso de linfoma B difuso indica el diagnóstico de Linfoma B de alto grado/LBDCG DH, en lugar del de LBDCG NOS. Existe evidencia preliminar de que el impacto pronóstico adverso se limita a los casos que presentan reordenamientos de MYC con inmunoglobulina (Ig-MYC).

La presencia de traslocaciones en estos genes, particularmente en MYC y BCL2 se asocia estrechamente con la sobreexpresión de la proteína en porcentajes significativos de la celularidad neoplásica y en casos con fenotipo GCB.

Los métodos de cribado mediante inmunohistoquímica tienen una sensibilidad insuficiente para la selección de estos casos, por lo que se considera recomendable la realización de FISH en todo caso con morfología de tipo Linfoma B difuso de célula grande y morfología de alto grado (blastoides o intermedia entre LB y LBDCG) para la identificación de los casos con DH.

Cerca de un 2 % de los casos de LBDCG sobreexpresan ciclina D1 mediante IHQ. Si se observa la sobreexpresión homogénea e intensa de ciclina D1 mediante IHQ es necesario realizar FISH de CCND1 para descartar una forma pleomórfica de LCM.

La presencia de traslocaciones de MYC y ALK está descrita en algunos subtipos de linfoma B de células grandes de morfología inmunoblástica/plasmablástica. La demostración de estas alteraciones mediante sondas FISH de tipo BA es aconsejable pero no estrictamente necesaria para un diagnóstico.

Se ha descrito un subgrupo de Linfomas B de fenotipo centrogerminal (LBDCG y LF) con traslocaciones de MUM1/IRF4. Se caracteriza molecularmente por la presencia de la traslocación Ig-IRF4, usualmente en ausencia de reordenamientos en MYC y BCL2.

Recientemente se han descrito diferentes clusters genéticos en LBDCG, en función de la combinación de mutaciones somáticas y reordenamientos en determinados genes (BCL2 y BCL6). Algunos de estos clusters se asocian con presentaciones clínico-patológicas especiales (i.e cluster MCD/C5 con alteraciones en MYD88L26P, CD79 y presentación extraganglionar en lugares inmunoprivilegiados) o se asocian con pronóstico clínico (i.e cluster N1 (mutaciones en MOTCH1) y pronóstico adverso o cluster EZB MYC+/MYC- con pronóstico dispar). La aplicación de tecnologías de secuenciación masiva del exoma o paneles dirigidos para la detección de estas alteraciones se encuentra en fase experimental.

RECOMENDACIONES

1. **Panel de primera línea (IHQ): CD45 (ALC), CD20, CD79α, CD3. En caso de terapia previa con antiCD20 es útil el uso de otros marcadores de línea B como PAX5, OCT2.** (Grado C, nivel de evidencia IV).
2. Paneles de segunda línea (IHQ): Necesario en casos con el probable diagnóstico de LBDCG NOS: CD10, BCL6, MUM1, BCL2, C-MYC, Ki67, CD30, ciclinaD1. (Grado C, nivel de evidencia IV).
3. Se recomienda incluir en el diagnóstico la subclasificación en GCB-ABC según el algoritmo de Hans, especificando en el informe el porcentaje de células positivas para cada marcador evaluado. (Grado C, nivel de evidencia IV).
4. Se recomienda incluir la determinación de la expresión de C-MYC y BCL2, identificando el porcentaje estimado de células positivas para cada marcador. (Grado C, nivel de evidencia IV).
5. Se aconseja identificar la positividad y el porcentaje estimado de células positivas para CD30 y CD5 en cada caso de LBDCG. (Grado C, nivel de evidencia IV).
6. Paneles de segunda línea: Necesario en casos con morfología inmunoblástica/plasmablástica: CD138, CD38, Ki67, MUM1, C-MYC, HHV-8, ALK, EBV-EBER (en su defecto EBV-LMP1). (Grado C, nivel de evidencia IV).
7. Paneles de segunda línea: Necesario en casos con sospecha de linfoma B EBV positivo: EBV-EBER (en su defecto EBV-LMP1). (Grado C, nivel de evidencia IV).
8. FISH de MYC y BCL2 en todos los casos de LBDCG. (Grado C, nivel de evidencia IV).
9. La presencia de un doble hit genético (reordenamientos concurrentes de IGH-BCL2/t(14;18)(q32;q21) y MYC(8q24) se debe hacer constar en el informe anatomopatológico e indica el diagnóstico de Linfoma B de alto grado/LBDCG DH. (Grado C, nivel de evidencia IV).
10. Si se observa la sobreexpresión homogénea e intensa de ciclinaD1 mediante IHQ es necesario realizar FISH de CCND1 para descartar una forma pleomórfica de LCM. (Grado C, nivel de evidencia IV).

11. La demostración de alteraciones de MYC y ALK en casos de morfología inmunoblástica/plasmablástica mediante sondas FISH de tipo BA es aconsejable pero no estrictamente necesaria para un diagnóstico. (Grado C, nivel de evidencia IV).
12. La demostración de traslocaciones de MUM1/IRF4 mediante sondas FISH de tipo BA es aconsejable para el diagnóstico de la entidad asociada con este reordenamiento. (Grado C, nivel de evidencia IV).
13. La ausencia de sobreexpresión significativa de MYC mediante IHQ y de tralocacion de MYC por FISH debe sugerir el diagnóstico que se confirmaría mediante el estudio FISH de 11q.
14. El estudio de cariotipo no es necesario, pero sí recomendable en caso de existir muestra suficiente en el panel diagnóstico habitual del LBDCG. (Grado C, nivel de evidencia IV).

Bibliografía

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748.
2. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253.
3. Salaverria I, Philipp C, Oschlies I, et al. Translocations activating IRF4 identify a subtype of germinal center-derived B-cell lymphoma affecting predominantly children and young adults. *Blood*. 2011;118(1):139-147.
4. Klapper W, Kreuz M, Kohler CW, et al. Patient age at diagnosis is associated with the molecular characteristics of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2012;119(8):1882-1887.
5. Nakamura S JE, Swerdlow SH. EBV positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. *Lyon*; 2008.
6. Santiago Montes-Moreno LO, Julio Alexander Diaz-Perez, Ana Batlle Lopez, Sonia Gonzalez de Villambrosia, Francisco Mazorra, Maria E. Castillo, Mar Lopez , Raquel Pajares, Juan F. García, Manuela Mollejo, Francisca I. Camacho, Carmen Ruiz-Marcellán, Magdalena Adrados, Nazario Ortiz, Renato Franco, Carlos Ortiz-Hidalgo, Ana Suarez-Gauthier, Ken H Young , Miguel A. Piris. EBV-positive Diffuse Large B Cell Lymphoma of the elderly is an agresive post-germinal center B cell neoplasm characterized by prominent Nuclear Factor-kB activation.: *Modern Pathology*; 2012.
7. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1452-1457.
8. Chung R, Lai R, Wei P, et al. Concordant but not discordant bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma predicts a poor clinical outcome independent of the International Prognostic Index. *Blood*. 2007;110(4):1278-1282.
9. Parker A BB, Devereux S, Gatter K, Jack A, Matutes E, Rooney N, Ross F, Wilkins B, Wotherspoon A, Ramsay A. *Best Practice in Lymphoma Diagnosis and Reporting*; 2012.
10. Visco C, Li Y, Xu-Monette ZY, et al. Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Leukemia*. 2012;26(9):2103-2113.

11. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):200-207.
12. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004;103(1):275-282.
13. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. MYC/BCL2 protein co-expression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood.* 2013.
14. Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3460-3467.
15. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3452-3459.
16. Hu S, Xu-Monette ZY, Balasubramanyam A, et al. CD30 expression defines a novel subset of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood.* 2013.
17. Xu-Monette ZY, Tu M, Jabbar KJ, et al. Clinical and biological significance of de novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma in Western countries. *Oncotarget.* 2015;6(8):5615-5633.
18. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood.* 2011;117(8):2319-2331.
19. Rosenwald A, Bens S, Advani R, et al. Prognostic Significance of MYC Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3359-3368.
20. Copie-Bergman C, Cuillière-Dartigues P, Baia M, et al. MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: a GELA/LYSA study. *Blood.* 2015;126(22):2466-2474.
21. Ruzinova MB, Caron T, Rodig SJ. Altered subcellular localization of c-Myc protein identifies aggressive B-cell lymphomas harboring a c-MYC translocation. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(6):882-891.
22. Pillai RK, Sathanoori M, Van Oss SB, Swerdlow SH. Double-hit B-cell lymphomas with BCL6 and MYC translocations are aggressive, frequently extranodal lymphomas distinct from BCL2 double-hit B-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(3):323-332.
23. Ok CY, Li L, Xu-Monette Z, et al. Prevalence and Clinical Implications of Epstein-Barr Virus Infection in de novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Western Countries. *Clin Cancer Res.* 2014.
24. Valera A, Balagué O, Colomo L, et al. IG/MYC rearrangements are the main cytogenetic alteration in plasmablastic lymphomas. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(11):1686-1694.
25. Valera A, Colomo L, Martinez A, et al. ALK-positive large B-cell lymphomas express a terminal B-cell differentiation program and activated STAT3 but lack MYC rearrangements. *Mod Pathol.* 2013;26(10):1329-1337.

26. de Leval L, Alizadeh AA, Bergsagel PL, et al. Genomic profiling for clinical decision making in lymphoid neoplasms. *Blood*. 2022;140(21):2193-2227.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Linfomas B no Hodgkin: Linfomas B agresivos: Linfoma B de alto grado/Linfoma B difuso de célula grande (morfología) doble hit. Linfoma B de alto grado (morfología) NOS

Santiago Montes Moreno

santiago.montes@scsalud.es

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla/IDIVAL, Santander.

DEFINICIÓN

Estas dos categorías diagnósticas en la actual clasificación de la OMS son un grupo de neoplasias que no cumplen con los criterios diagnósticos establecidos para LB, linfoma B de alto grado con alteraciones en 11q o LBDCG. Las características morfológicas constituyen el primer requisito para el diagnóstico de este tipo de neoplasias.

Una fracción de estos tumores muestran morfología de alto grado que incluye 1) una morfología atípica para LB con áreas con una celularidad mixta de tamaño intermedio y grande, mitosis, patrón en cielo estrellado (morfologías de tipo intermedio entre linfoma de Burkitt y LBDCG, semejantes a LB o LB-like), 2) una morfología de aspecto blastoide.

El resto de estos tumores, sin embargo presentan una morfología de linfoma B difuso de célula grande convencional, indistinguible de la del LBDCG NOS. Si el caso tiene una morfología uniforme concordante con LBDCG se incluirá en esta categoría en el caso de que se demuestre doble reordenamiento de los genes MYC, BCL2.

En caso de que el caso presente morfología de LBDCG y un reordenamiento aislado de MYC se seguirá considerando LBDCG.

Si el caso presenta una morfología de alto grado pero carece de reordenamientos concurrentes de MYC y BCL2 se denominaría Linfoma B de alto grado NOS.

En estos casos de Linfoma B de alto grado NOS la prevalencia de reordenamientos en MYC es variable. Los casos de Linfoma B de alto grado NOS con traslocación de MYC presentan un pronóstico desfavorable en comparación con LBDCG. En casos de Linfoma B de alto grado (NOS) sin traslocaciones de MYC se debe valorar el diagnóstico diferencial con linfoma B de alto grado con alteraciones en 11q.

Un porcentaje de estos casos representan la transformación de un Linfoma B Folicular de bajo grado previo.

Este tipo de neoplasias son relativamente infrecuentes pero como grupo son más frecuentes que el linfoma de Burkitt en pacientes adultos. Habitualmente muestran rasgos clínicos de alto riesgo (IPI intermedio-alto, estadios avanzados y un pronóstico muy adverso con terapia basada en R-CHOP, R-CHOP-like por lo que se consideran terapias más intensivas.

TIPO DE MUESTRA IDÓNEA PARA EL DIAGNÓSTICO

Biopsia escisional/incisional de la adenopatía o tejido extraganglionar afecto: Es el método de elección.

Punción biopsia con aguja gruesa (BAG): Es la aproximación a utilizar en caso de que no se pueda realizar una biopsia incisional/escisional por la situación clínica del paciente. Véase capítulo *Obtención de las muestras para diagnóstico hematopatológico*.

TIPO DE ESTUDIOS REQUERIDOS PARA LA ESTADIFICACIÓN

Análisis de LCR: El diagnóstico en LCR requiere excluir contaminación por SP y la demostración por CMF de una población B clonal.

Biopsia-cilindro de médula ósea: El examen morfológico del aspirado no es suficiente para el diagnóstico en estos casos y se requiere una biopsia cilindro y estudios inmunofenotípicos y de citogenética/FISH.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ERRORES DIAGNÓSTICOS

Los casos de Linfoma B de alto grado DH/NOS plantean el diagnóstico diferencial con leucemia/linfoma linfoblástico de precursores B, linfoma B de células del manto (variante blastoide), Linfoma B Difuso de Células grandes, linfoma de Burkitt y Linfoma B con alteraciones en 11q.

PANELES DE INMUNOHISTOQUÍMICA (IHQ) E HIBRIDACIÓN IN SITU CROMOGENICA (HIS-C)

Estos casos suelen mostrar un fenotipo de tipo centro germinal con expresión habitual de CD10 y BCL6 y expresión variable de BCL2 (~50 %). En algunas series publicadas la sobreexpresión intensa de BCL2 se encuentra en hasta el 79 % de los casos y es un marcador útil en la distinción con LB. Otras alteraciones como la ausencia de expresión de CD10 también ayudan a identificar un fenotipo atípico para LB y apoyan el diagnóstico. El índice proliferativo con Ki67 es habitualmente homogéneo y mayor del 90 %. Aproximadamente la mitad de los casos muestran sobreexpresión de C-MYC en al menos el 50 % de la celularidad neoplásica. La expresión de TdT por parte de la neoplasia se puede encontrar en casos de Linfoma B de alto grado DH y requiere de un estudio fenotípico (IHQ, CMF) completo y de correlación clínica para la distinción correcta con linfoma B de precursores linfoblásticos. La ausencia de expresión de LMO2 se ha relacionado con la presencia de traslocaciones de MYC en linfomas B de alto grado, con elevada sensibilidad y especificidad.

Panel de primera línea IHQ: CD45 (ALC), CD20, CD3, CD10, Ki-67, BCL2, BCL6, TdT, C-MYC, ciclinaD1.

Panel de primera línea CMF: CD45 (ALC), CD20, CD3, CD10, CD5, CD19, TdT, kappa, lambda.

CITOGENÉTICA

El análisis de FISH es necesario para demostrar la presencia de traslocaciones de MYC, BCL2. Se distinguen casos con DH y morfología diversa (con rasgos intermedios entre LB/LBDCG, blastoide y

LBDCG) con casos con morfología intermedia entre LB/LBDCG o blastoide sin presencia de DH (Linfoma B de alto grado NOS).

Los linfomas con doble hit son el subgrupo mejor caracterizado de estos casos y se definen por la presencia de reordenamientos concurrentes de IGH-BCL2/t(14;18)(q32;q21) y reordenamientos de MYC/8q24(6). Un porcentaje variable de estos casos (15-30 %) representan la transformación de un Linfoma B folicular de bajo grado (G1, G2) previo. Es destacable, no obstante, que entre el 30 %-67 % de los casos con morfología intermedia entre LB y LBDCG puede no tener traslocaciones concurrentes de MYC y BCL2, considerándose Linfomas B de alto grado NOS.

Así, la detección de reordenamientos de MYC, BCL2 y BCL6 mediante FISH con sondas de tipo BA debe hacerse en todos los linfomas con patrones morfológicos de linfoma B con rasgos intermedios entre LB/LBDCG, linfoma B blastoide y LBDCG convencional (particularmente en aquellos con fenotipo GCB). La presencia de reordenamientos aislados de MYC debe hacer considerar la posibilidad de un LB de morfología atípica si el fenotipo es de tipo LB (CD10+BCL6+BCL2-). El estudio del cariotipo no es necesario pero recomendable, dado su potencial utilidad en el diagnóstico diferencial y para la identificación de anomalías secundarias.

RECOMENDACIONES

1. Panel de primera línea IHQ: CD45 (ALC), CD20, CD3, CD10, Ki-67, BCL2, BCL6, TdT, C-MYC, ciclinaD1. (Grado C, nivel de evidencia IV).
2. El diagnóstico de linfoma B de alto grado se puede establecer en el caso de que se observe un patrón morfológico de alto grado, esto es: linfoma B intermedio entre LB y LBDCG o un patrón morfológico blastoide, una vez excluido linfoma B linfoblástico. Si el caso presenta DH se diagnosticara como Linfoma B de alto grado DH. Si no se identifica DH se diagnosticará como Linfoma B de alto grado NOS.
3. El diagnóstico de Linfoma B de alto grado/LBDCG DH requiere de la demostración de reordenamientos de MYC y BCL2. Se excluyen casos que cumplen con criterios de linfoma B folicular (en ausencia de un componente difuso de alto grado) y linfomas B de precursores linfoblasticos.
4. Una morfología típica de LBDCG puede presentar DH (LBDCG DH). Estos casos, en su gran mayoría presentan un fenotipo GCB. (Grado C, nivel de evidencia IV).
5. Se recomienda hacer constar en el informe si el caso de Linfoma B de alto grado/LBDCG DH/NOS se desarrolla en el contexto de un linfoma B folicular previo. (Grado C, nivel de evidencia IV).
6. Una morfología de LB atípico con un fenotipo de LB (CD10+BCL6+BCL2-) y un reordenamiento aislado de MYC (demostrada la ausencia de alteraciones en BCL2 y BCL6) debe considerarse LB atípico.
7. La detección de reordenamientos de MYC, BCL2 mediante FISH con sondas de tipo BA debe realizarse en todos los linfomas sugestivos de linfoma B de alto grado e idealmente en todos los casos con morfología de LBDCG. En caso de ausencia de detección de reordenamiento de MYC con sondas de tipo BA se debe considerar el uso complementario de sondas de tipo DF (Grado C, nivel de evidencia IV).
8. La presencia de un doble hit genético (reordenamientos concurrentes de IGH-BCL2/t(14;18)(q32;q21) y MYC(8q24) se debe hacer constar en el informe anatomopatológico. (Grado C, nivel de evidencia IV).

BIBLIOGRAFÍA

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748.
2. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253.
3. Li, S., Oiu, L., Xu, J. et al. High-grade B-cell lymphoma (HGBL)-NOS is clinicopathologically and genetically more similar to DLBCL/HGBL-DH than DLBCL. *Leukemia* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01778-9>.
4. Snuderl M, Kolman OK, Chen YB, Hsu JJ, Ackerman AM, Dal Cin P, et al. B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2010 Mar;34(3):327-40.
5. Li S, Lin P, Fayad LE, Lennon PA, Miranda RN, Yin CC, et al. B-cell lymphomas with MYC/8q24 rearrangements and IGH@BCL2/t(14;18)(q32;q21): an aggressive disease with heterogeneous histology, germinal center B-cell immunophenotype and poor outcome. *Mod Pathol*. 2012 Jan;25(1):145-56.
6. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, van Imhoff GW, Kluin-Nelemans HC, Boerma EJ, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood*. 2011 Feb;117(8):2319-31.
7. Cook JR, Goldman B, Tubbs RR, Rimsza L, Leblanc M, Stiff P, et al. Clinical Significance of MYC Expression and/or "High-grade" Morphology in Non-Burkitt, Diffuse Aggressive B-cell Lymphomas: A SWOG S9704 Correlative Study. *Am J Surg Pathol*. 2014 Apr;38(4):494-501.
8. Perry AM, Crockett D, Dave BJ, Althof P, Winkler L, Smith LM, et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and burkitt lymphoma: study of 39 cases. *Br J Haematol*. 2013 Apr.
9. Parker A BB, Devereux S, Gatter K, Jack A, Matutes E, Rooney N, Ross F, Wilkins B, Wotherspoon A, Ramsay A. *Best Practice in Lymphoma Diagnosis and Reporting*. 2012.
10. Pillai RK, Sathanoori M, Van Oss SB, Swerdlow SH. Double-hit B-cell lymphomas with BCL6 and MYC translocations are aggressive, frequently extranodal lymphomas distinct from BCL2 double-hit B-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2013 Mar;37(3):323-32.
11. Haralambieva E, Boerma EJ, van Imhoff GW, Rosati S, Schuurin E, Müller-Hermelink HK, et al. Clinical, immunophenotypic, and genetic analysis of adult lymphomas with morphologic features of Burkitt lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2005 Aug;29(8):1086-94.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Linfomas B no Hodgkin: Linfomas B agresivos: Linfoma B de células del manto

Santiago Montes Moreno

santiago.montes@scsalud.es

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla/IDIVAL, Santander.

DEFINICIÓN

El linfoma de células del manto (LCM) es un linfoma B compuesto de células de tamaño mediano, monomorfo, con núcleos irregulares, que se caracteriza molecularmente por la traslocación de CCND1. El LCM supone del 3 al 10 % de los LNH y suele afectar a pacientes de edad media-avanzada. La afectación ganglionar es la presentación más habitual. La localización extraganglionar más frecuente es el tracto aerodigestivo (tracto gastrointestinal y anillo de Waldeyer).

Se han descrito variantes histopatológicas agresivas (LCM blastoide y pleomórfico) y otras de curso indolente, con variable presentación clínica, frecuente afectación leucémica y extraganglionar con esplenomegalia, hipermutación somática de IgVH y expresión disminuida de SOX11.

Igualmente existe un subgrupo de casos, clínicamente equivalentes a LCM clásico, que carecen de la traslocación de CCND1 y presentan traslocaciones en CCND2. El LCM in situ es una forma muy inhabitual de linfocitosis ganglionar de fenotipo LCM con t(11;14) restringida a la capa interna de la zona del manto. Su incidencia es <1 % en ganglios linfáticos sin sospecha clínica de linfoproliferativo y su riesgo de transformación a LCM establecido muy limitado.

TIPO DE MUESTRA IDÓNEA PARA EL DIAGNÓSTICO

Biopsia escisional/incisional de la adenopatía o tejido extraganglionar afecto: Es el método de elección.

Punción biopsia con aguja gruesa (BAG): Es la aproximación a utilizar en caso de que no se pueda realizar una biopsia incisional/escisional por la situación clínica del paciente. Véase capítulo *Obtención de las muestras para diagnóstico hematopatológico*.

TIPO DE ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS REQUERIDOS PARA LA ESTADIFICACIÓN

Biopsia-cilindro de médula ósea: Es el método de elección para la estadificación de todos los casos de LCM. El examen morfológico del aspirado no es suficiente para el diagnóstico en estos casos y se requiere una biopsia cilindro y estudios inmunofenotípicos y de citogenética/FISH (estos últimos en caso de que se demuestre infiltración por citometría de flujo-morfología).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ERRORES DIAGNÓSTICOS

Los casos de LCM clásico plantean el diagnóstico diferencial histopatológico con otras formas de Linfoma B como Linfoma B folicular de bajo grado, Linfoma B de la zona marginal y leucemia linfocítica crónica B/Linfoma linfocítico de linfocitos B pequeños. Las formas de linfoma del manto blastoide plantean el diagnóstico diferencial con Linfoma de Burkitt, Linfoma B Difuso de células grandes, linfoma B de alto grado y linfoma B linfoblástico. El linfoma del manto pleomórfico plantea el diagnóstico diferencial con Linfoma B folicular y Linfoma B difuso de células grandes. Existe un subgrupo (<5 %) de LBDCG que muestran sobreexpresión de CCDN1 no asociada con traslocación del gen.

PANELES DE INMUNOHISTOQUÍMICA (IHQ) E HIBRIDACIÓN IN SITU CROMOGÉNICA (HIS-C)

El LCM clásico se caracteriza por la expresión de CD20, CD5, CD43, BCL2 y CICLINAD1. No se suele observar expresión de CD23 (<10 %). Habitualmente se observa restricción de cadenas ligeras lambda. Se pueden observar fenotipos anómalos con expresión de CD10 y BCL6, especialmente en las formas agresivas (p. ej. manto pleomórfico), así como negatividad para CD5.

La detección de la expresión de SOX11 mediante IHQ es de utilidad en las formas de LCM ciclinaD1 negativos y en el diagnóstico diferencial con LZM y otros linfomas de célula pequeña. En estos casos se suele encontrar sobreexpresión de CCDN2 así como negatividad para p27.

Los estudios de perfil de expresión génica identifican la firma molecular de proliferación como un marcador pronóstico significativo. El índice proliferativo cuantificado con Ki67 es un marcador surrogado de esta firma y tiene valor pronóstico en LCM, al igual que el recuento mitótico. La sobreexpresión intensa de TP53 también se ha visto asociada a pronóstico clínico desfavorable por su asociación con inactivación subyacente de TP53 por mecanismos genéticos. Existen guías de recomendación acerca de los métodos de cuantificación apropiados para Ki67 y p53.

Panel de primera línea IHQ: CD45 (ALC), CD20, CD3, CD5, CD23, Ki-67, CICLINAD1, p53.

Panel de segunda línea IHQ: SOX11, p27, CCDN2.

CITOGENÉTICA Y MOLECULAR

La detección de reordenamientos de CCDN1 mediante FISH con sondas de tipo BA es de elección para el diagnóstico de LCM. Habitualmente la positividad mediante IHQ con el anticuerpo contra CCDN1 hace innecesaria la confirmación mediante FISH. Una indicación de FISH son los casos con tinción heterogénea y de intensidad variable para CCDN1 ya que cerca del 2 % de LBDCG pueden sobreexpresar CCDN1, sin asociar traslocación del gen. Los casos de LCM CCDN1 negativos pueden presentar reordenamientos de CCDN2 que es recomendable pero no necesario identificar para el diagnóstico si el perfil IHQ es concordante con LCM (CD20+CD5+SOX11+, p27-, CCND2+).

El estudio del cariotipo en muestras estimuladas con TPA 72 horas no es necesario en el proceso diagnóstico habitual, pero sí recomendable, ya que permite detectar anomalías asociadas, algunas de las cuales se asocian a un pronóstico desfavorable (cariotipos complejos y/o tetraploides, traslocaciones de MYC, deleciones de 17p, 13q33 entre otras y/o ganancias de 3q26, etc). Estas anomalías también pueden ser detectadas mediante FISH y/o *arrays* (CGH o SNPs), si bien no existen recomendaciones clínicas establecidas en este sentido.

RECOMENDACIONES

1. Panel de primera línea IHQ: CD45 (ALC), CD20, CD3, CD5, CD23, Ki-67, CICLINA D1, p53. (Grado C, nivel de evidencia IV). Es recomendable expresar en el informe anatomopatológico la variante morfológica y el resultado de la cuantificación de Ki67 y p53.
2. Panel de segunda línea IHQ: SOX11, p27, CCDN2. (Grado C, nivel de evidencia IV).
3. La detección de la expresión de SOX11 mediante IHQ es necesaria en las formas de LCM ciclina D1 negativos. (Grado C, nivel de evidencia IV).
4. La detección de reordenamientos de CCDN1 mediante FISH con sondas de tipo BA es el método de elección complementario al diagnóstico de LCM.
5. Una indicación de FISH para detectar traslocación de CCDN1 son los casos con tinción heterogénea y de intensidad variable para CCDN1. La expresión uniforme e intensa mediante IHQ de CICLINA D1 es suficiente para el diagnóstico en los casos de LCM típico (Grado C, nivel de evidencia IV).
6. Los casos de LCM CCDN1 negativos presentan traslocaciones de CCDN2 que es recomendable pero no necesario identificar para el diagnóstico si el perfil IHQ es concordante con LCM (CD20+CD5+SOX11+, p27-CCND2+). (Grado C, nivel de evidencia IV).
7. El análisis de cariotipo no es necesario pero sí recomendable en el proceso diagnóstico habitual del LCM. (Grado C, nivel de evidencia IV).
8. No es necesario realizar la tinción de CCDN1 en los casos con patrón histopatológico de hiperplasia linfoide reactiva sin sospecha clínica de proceso linfoproliferativo. (Grado C, nivel de evidencia IV).

Bibliografía

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748.
2. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253.
3. Navarro A, Clot G, Royo C, Jares P, Hadzidimitriou A, Agathangelidis A, et al. Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the IGHV mutational status and SOX11 expression have distinct biologic and clinical features. *Cancer Res*. 2012 Oct 15;72(20):5307-16.
4. Fernandez V, Salameró O, Espinet B, Sole F, Royo C, Navarro A, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res*. 2010 Feb 15;70(4):1408-18.
5. Ondrejka SL, Lai R, Smith SD, Hsi ED. Indolent mantle cell leukemia: a clinicopathological variant characterized by isolated lymphocytosis, interstitial bone marrow involvement, kappa light chain restriction, and good prognosis. *Haematologica*. 2011 Aug;96(8):1121-7.
6. Salaverria I, Royo C, Carvajal-Cuenca A, Clot G, Navarro A, Valera A, et al. CCND2 rearrangements are the most frequent genetic events in cyclin D1(-) mantle cell lymphoma. *Blood*. 2013 Feb 21;121(8):1394-402.

7. Carvajal-Cuenca A, Sua LF, Silva NM, Pittaluga S, Royo C, Song JY, et al. In situ mantle cell lymphoma: clinical implications of an incidental finding with indolent clinical behavior. *Haematologica*. 2011 Nov.
8. Bermudez G, González de Villambrosía S, Martínez-López A, Batlle A, Revert-Arce JB, Cereceda Company L, et al. Incidental and Isolated Follicular Lymphoma In Situ and Mantle Cell Lymphoma In Situ Lack Clinical Significance. *Am J Surg Pathol*. 2016 Mar.
9. Ok CY, Xu-Monette ZY, Tzankov A, O'Malley DP, Montes-Moreno S, Visco C, et al. Prevalence and clinical implications of cyclin D1 expression in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: A report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Cancer*. 2014 Mar 19.
10. Quintanilla-Martinez L, Thieblemont C, Fend F, Kumar S, Pinyol M, Campo E, et al. Mantle cell lymphomas lack expression of p27Kip1, a cyclin-dependent kinase inhibitor. *The American journal of pathology*. 1998 Jul;153(1):175-82.
11. Fu K, Weisenburger DD, Greiner TC, Dave S, Wright G, Rosenwald A, et al. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. *Blood*. 2005 Dec 15;106(13):4315-21.
12. Rosenwald A, Wright G, Wiestner A, Chan WC, Connors JM, Campo E, et al. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell*. 2003 Feb;3(2):185-97.
13. Katzenberger T, Petzoldt C, Holler S, Mader U, Kalla J, Adam P, et al. The Ki67 proliferation index is a quantitative indicator of clinical risk in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2006 Apr 15;107(8):3407.
14. Tiemann M, Schrader C, Klapper W, Dreyling MH, Campo E, Norton A, et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol*. 2005 Oct;131(1):29-38.
15. Croci GA, Hoster E, Beà S, Clot G, Enjuanes A, Scott DW, Cabeçadas J, Veloza L, Campo E, Clasen-Linde E, Goswami RS, Helgeland L, Pileri S, Rymkiewicz G, Reinke S, Dreyling M, Klapper W. Reproducibility of histologic prognostic parameters for mantle cell lymphoma: cytology, Ki67, p53 and SOX11. *Virchows Arch*. 2020 Aug;477(2):259-267. doi: 10.1007/s00428-020-02750-7. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31975037; PMCID: PMC7415076.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Linfomas B no Hodgkin: Plasmocitoma/Gammapatía monoclonal de significado incierto/Mieloma múltiple

Santiago Montes Moreno
santiago.montes@scsalud.es

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla/IDIVAL, Santander.

DEFINICIÓN

Las neoplasias de células plasmáticas derivan de la expansión de un clon de células terminalmente diferenciadas, que han realizado el cambio de clase (de IgM/IgD a IgG, o IgA y más raramente IgE) o *switching*, y (usualmente) secretan inmunoglobulina monoclonal (paraproteína o componente M). Se discute aquí el diagnóstico histopatológico de la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), mieloma múltiple y plasmocitoma óseo y extraóseo. El diagnóstico definitivo de estas entidades descansa en la combinación de los hallazgos histopatológicos con los hallazgos clínicos y de laboratorio (paraproteína sérica, anemia, lesiones líticas, daño renal, hipercalcemia). En ausencia de estos datos, se puede emitir un diagnóstico genérico de tipo neoplasia de células plasmáticas que se deberá valorar en el contexto clínico y de laboratorio.

TIPO DE MUESTRA IDÓNEA PARA EL DIAGNÓSTICO

Aspirado de MO: Es un método habitual para el diagnóstico de GMSI/mieloma múltiple, que exige tanto la presencia de infiltrado por células plasmáticas como su clonalidad [1].

Biopsia-cilindro de médula ósea: Es un método complementario en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con GMSI/mieloma múltiple.

El examen morfológico del aspirado puede ser suficiente para el diagnóstico de las neoplasias de células plasmáticas si se acompaña de los datos clínicos, inmunofenotípicos (IHQ, CMF), citogenéticos o moleculares necesarios. No obstante, el estudio de la biopsia de MO con inmunohistoquímica permite aumentar la sensibilidad y precisión en la estimación de la infiltración por células plasmáticas, y se sigue recomendando [1-5].

La infiltración plasmocitaria de la médula ósea se basará en el examen convencional tanto del aspirado como de la biopsia de médula ósea. Dicha estimación no debería hacerse por ahora con citometría de flujo, ya que los estudios que determinarán si tal enumeración es factible están aún en desarrollo. Si al enumerar las células plasmáticas hay una discrepancia entre la estimación del aspirado y la de la biopsia, se deberá utilizar el número más elevado que se obtenga [1].

Biopsia escisional/incisional del tejido extramedular afectado: Es el método de elección y debe de ser el método utilizado siempre en los casos de lesiones (plasmocitomas) accesibles.

Punción biopsia con aguja gruesa (BAG): Es la alternativa que se utilizaría en caso de que no se pueda realizar una biopsia incisional/escisional. Véase capítulo *Obtención de las muestras para diagnóstico hematopatológico*.

Si se utiliza sólo punción aspiración con aguja (fina o gruesa), es obligado el empleo de técnicas complementarias como Inmunohistoquímica, Citometría de Flujo, Hibridación In Situ o Biología Molecular.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ERRORES DIAGNÓSTICOS

El primer diagnóstico diferencial a valorar en los casos de biopsia de MO en paciente con sospecha de discrasia de células plasmáticas es la distinción entre plasmocitosis reactiva, GMSI y mieloma. El segundo diagnóstico diferencial a plantear es con linfoma B linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenström si existe una población mixta, linfoide y plasmocelular.

Las células plasmáticas en la MO normal se disponen de localización perivascular, aisladas o en pequeños grupos, sin reacción estromal y sin mostrar inmunofenotipos aberrantes, restricción de cadenas ligeras o anomalías citogenéticas o moleculares. Los casos de gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) muestran un incremento significativo de la cantidad de plasmáticas en el tejido, de localización intersticial, con evidente restricción de cadenas ligeras mediante IHQ. Si se utilizan técnicas de citometría de flujo es posible distinguir células con fenotipo aberrante e incluso con anomalías genéticas, incluyendo traslocaciones cromosómicas. En estos casos se pueden observar pequeños grupos (<5 células MUM1/CD138 positivas) de plasmáticas intersticiales, sin formar grandes grupos, sábanas o distorsión arquitectural con reacción estromal. El aspirado de las MO con GMSI no muestra más de un 10 % de células plasmáticas clonales y el componente M es inferior a 30 g/L. Además, desde el punto de vista clínico, el diagnóstico de GMSI exige la ausencia de repercusiones fisiopatológicas (ausencia de anemia, lesión ósea, lesión renal o hipercalcemia debidas a la presencia del clon de células plasmáticas anómalas).

En el caso del mieloma múltiple (quiescente o sintomático) la biopsia de MO puede mostrar un infiltrado de grupos densos (>5 células monotípicas MUM1+/CD138+), con distorsión arquitectural y atipia celular (plasmáticas atípicas, con inclusiones nucleares y otras alteraciones morfológicas). El patrón del infiltrado puede ser intersticial parcheado. En casos con mayor grado de infiltración (>60 %) se pueden observar nódulos intersticiales densos o patrón difuso. El estudio IHQ y de CMF es necesario para demostrar infiltrados mielomatosos ocultos.

En ocasiones, particularmente en el contexto post-terapia, el porcentaje de células plasmáticas atípicas es inferior al 10 % en el aspirado y la infiltración tisular sutil. En estos casos es necesaria la presencia del resto de criterios clínicos para el diagnóstico de mieloma múltiple (componente monoclonal >30 g/L y ausencia de consecuencias fisiopatológicas –criterios CRAB- para el mieloma quiescente, o cualquier componente si hay alguna de las consecuencias fisiopatológicas para el mieloma sintomático).

El espectro morfológico de los casos de mieloma es amplio con formas con atipia mínima y otras de aspecto linfoplasmocitoide, plasmablástico o anaplásico. La atipia morfológica puede ser el único dato si el infiltrado es sutil. En estos casos es esencial el estudio IHQ y de CMF.

Hay que considerar el diagnóstico diferencial con metástasis de neoplasias no hematológicas en los casos de morfología anaplásica o con linfomas B no Hodgkin de alto grado en los casos de morfología inmunoblástica/plasmablástica, aunque en estos casos la ausencia del componente monoclonal ayuda mucho en la diferenciación.

En casos de plasmocitoma extramedular (por ejemplo de localización en tracto digestivo) también hay que plantear el diagnóstico diferencial con linfomas B de bajo grado con diferenciación plasmocítica (linfoma B de la zona marginal).

PANELES DE INMUNOHISTOQUÍMICA (IHQ) E HIBRIDACIÓN IN SITU CROMOGENICA (HIS-C) [6-9]

Panel de primera línea IHQ: MUM1, CD138, CD56, kappa, lambda.

Panel de primera línea CMF: CD45, CD19, CD138, CD38, beta-2-microglobulina, CD56, Clg-kappa, Clg-lambda.

La ratio normal de expresión de cadenas ligeras en células plasmáticas es de 2-4 células kappa por cada célula lambda. Una ratio de 8 o más células kappa es concordante con monotipia kappa. Inversamente una ratio de 4 o más células lambda por cada célula kappa es un marcador indirecto de monoclonalidad lambda. Mediante citometría de flujo estos números varían, ya que es posible distinguir pequeños números de células plasmáticas aberrantes. Si se encuentran estas células y el porcentaje de aberrantes respecto al de plasmáticas totales no supera el 95 %, estaremos muy probablemente ante una GMSI, mientras que en el caso del mieloma ese porcentaje se supera (habitualmente es >99 %).

Panel de segunda línea IHQ: CD38, VS38, HIS para kappa y lambda, ciclina D1, MYC, IgM, IgG, IgD, IgA, IgE.

Panel de segunda línea CMF: CD27, CD28, CD81 y CD117.

CITOGENÉTICA Y MOLECULAR

No son esenciales para el diagnóstico. No obstante, la evidencia disponible demuestra un claro valor pronóstico de las alteraciones genéticas evaluadas mediante cariotipo y/o FISH en los casos de mieloma múltiple. Excepcionalmente, cuando la demostración de clonalidad no se ha podido hacer en suero o en orina, y en el tejido ha fallado la IHQ y la CMF, el estudio molecular (presencia de monoclonalidad) o la FISH (presencia de anomalías cromosómicas) puede descartar la existencia de cuadros reactivos.

RECOMENDACIONES

1. En caso de sospecha de neoplasia de células plasmáticas se debe hacer un aspirado y biopsia de médula ósea. El estudio de CMF y citogenética es conveniente. Si con los datos del aspirado y biopsia, junto a los datos clínico-biológicos no se llega a un diagnóstico definitivo, se deben añadir técnicas moleculares. (Grado C, nivel de evidencia IV).
2. En la biopsia de MO, realizar siempre un estudio IHQ con panel de primera línea. (Grado C, nivel de evidencia IV).
3. En casos de infiltración medular significativa por plasmáticas clonales, en ausencia del resto de datos clínicos para el diagnóstico de mieloma múltiple, hay que plantear un diagnóstico genérico de neoplasia de células plasmáticas proporcionando el porcentaje y patrón de infiltración para permitir diferenciar entre GMSI (<10 %) y MM quiescente (>10 %, plasmáticas clonales en clusters) (Grado C, nivel de evidencia IV).
4. En casos de morfología plasmablástica o anaplásica, valorar el diagnóstico diferencial con infiltración por LNH y metástasis de proceso no hematológico respectivamente.
5. En casos de morfología linfoplasmocitoide o mixta linfoide y plasmocelular, valorar el diagnóstico diferencial con linfoma B linfoplasmacítico y otros linfomas B indolentes.
6. Valorar el diagnóstico diferencial con linfomas de célula B en casos de plasmocitoma extraóseo.

Bibliografía

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):e538-e48.
2. Joshi R, Horncastle D, Elderfield K, Lampert I, Rahemtulla A, Naresh KN. Bone marrow trephine combined with immunohistochemistry is superior to bone marrow aspirate in follow-up of myeloma patients. *J Clin Pathol*. 2008 Feb;61(2):213-6.
3. Stifter S, Babarovic E, Valkovic T, Seili-Bekafigo I, Stemberger C, Nacinovic A, et al. Combined evaluation of bone marrow aspirate and biopsy is superior in the prognosis of multiple myeloma. *Diagnostic pathology*. 2010;5:30.
4. NCCN. Multiple Myeloma.
5. Al-Quran SZ, Yang L, Magill JM, Braylan RC, Douglas-Nikitin VK. Assessment of bone marrow plasma cell infiltrates in multiple myeloma: the added value of CD138 immunohistochemistry. *Hum Pathol*. 2007 Dec;38(12):1779-87.
6. Cao W, Goolsby CL, Nelson BP, Singhal S, Mehta J, Peterson LC. Instability of immunophenotype in plasma cell myeloma. *Am J Clin Pathol*. 2008 Jun;129(6):926-33.
7. Parker A BB, Devereux S, Gatter K, Jack A, Matutes E, Rooney N, Ross F, Wilkins B, Wotherspoon A, Ramsay A. *Best Practice in Lymphoma Diagnosis and Reporting*. 2012.
8. Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, Bezdicikova L, Brooimans RA, Bumbea H, et al. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*. 2008 Mar;93(3):431-8.
9. Mateo G, Castellanos M, Rasillo A, Gutierrez NC, Montalban MA, Martin ML, et al. Genetic abnormalities and patterns of antigenic expression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2005 May 15;11(10):3661-7.
10. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009 Dec;23(12):2210-21.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Linfoma de Hodgkin y linfoma de la zona gris

Juan Fernando García

jfgarcia@mdanderson.es

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital MD Anderson, Madrid.

LINFOMAS DE HODGKIN

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia clonal, en la mayoría de los casos derivada de células linfoides B, caracterizada por la presencia de muy escasas células neoplásicas acompañadas de un abundante microambiente celular de características inflamatorias. Clásicamente se han reconocido dos entidades clinicopatológicas diferenciadas: el LH de tipo predominio linfocítico nodular (LHPLN) y el LH clásico (LHc), aunque las nuevas clasificaciones OMS/ICC 2022 recomiendan la reclasificación del LHPLN entre linfomas B no Hodgkin (linfoma B de predominio linfocítico nodular).

El LH constituye el 25-30 % de todos los linfomas, siendo mucho más frecuente las formas de LHc (95 %) que las formas de LHPLN (5 %).

El LHPLN es una neoplasia clonal derivada de células linfoides B, caracterizada por la presencia de las células de PL ó L&H (variantes linfocítica-histiocítica), con expresión conservada de marcadores fenotípicos B (CD20, CD79a, BCL6, PAX5, OCT2) y EMA, acompañadas de grandes agregados de linfocitos B maduros e histiocitos, en un patrón de crecimiento nodular o nodular y difuso, y característicamente rodeadas de linfocitos T con fenotipo TFH (PD1+). Se han descrito 6 patrones inmuoarquitecturales con relevancia clínica-pronóstica [1]. 75 % de los casos muestran patrones nodulares típicos ricos en células B (patrones A-B) y 25 % de casos muestran «patrones variantes» (C-F), que reflejan una transición con el linfoma B rico en células T e histiocitos. Por sus características fenotípicas y biológicas, con un programa transcripcional de diferenciación B establecido, se reconoce que la terminología más adecuada para esta entidad sería linfoma B de predominio linfocítico (nodular). Este tumor no está asociado a infección por virus de Epstein-Barr (VEB) en la gran mayoría de los casos.

El LHc se define por la presencia de las características células de Hodgkin y de Reed-Sternberg (HRS), con expresión de CD30 y CD15 y con expresión ausente o defectiva de marcadores fenotípicos B en la mayoría de casos (CD20-/+ , CD79a- , OCT2-/+), acompañadas de un fondo reactivo rico en linfocitos T, histiocitos, eosinófilos, neutrófilos, células plasmáticas, etc. [2]. El patrón de crecimiento puede ser nodular o difuso. La composición del microambiente reactivo y la presencia de esclerosis define los subtipos histológicos: LHc rico en linfocitos (LHCRL), esclerosis nodular (EN), celularidad mixta (CM), y depleción linfocitaria (DL). El LHc está asociado a infección por VEB en un porcentaje variable de casos (30-70 %), con un programa de latencia tipo II que incluye la expresión de EBERS, EBNA1, LMP1 y LMP2A [9].

LINFOMA MEDIASTÍNICO DE LA ZONA GRIS

Entidad definida por la presencia de rasgos morfológicos y fenotípicos intermedios o superponibles entre LHc y LBDCG, habitualmente linfoma B difuso primario mediastínico; los casos muestran hiper celularidad, presencia de típicas células HRS, CD30+, CD15 variable, muy numerosas y con patrones difuso o nodular y expresión intensa de marcadores de línea B (CD20, CD79a, PAX5, OCT2, CD19). Se acepta la expresión débil o ausencia de expresión de algún marcador B (p. ej. CD20) si al menos marcadores B son positivos de forma intensa. EBV es negativo en estos casos.

La mayoría de los casos se presentan en el mediastino en varones jóvenes. Son tumores agresivos con incidencia de recaída mayor que en cada una de las entidades «pures». Aunque aún deben definirse estrategias óptimas de tratamiento, los datos actuales sugieren que terapia agresiva tipo linfoma B primario mediastínico (EPOCH, DA-EPOCH) asociado a Rituximab puede obtener una alta tasa de remisiones.

Linfomas compuestos y linfomas secuenciales (HLc en una biopsia y linfoma B difuso primario mediastínico en la recaída, o viceversa) son fenómenos relacionados con esta entidad. Se excluye de este concepto tumores agresivos resultado de la transformación de linfomas de bajo grado, así como la presencia de células tipo RS en otros tipos de linfomas B y T reconocibles. Es relevante tener en cuenta su relativa infrecuencia al establecer el diagnóstico diferencial con linfoma de Hodgkin esclerosis nodular, linfoma B de célula grande, linfoma B de tipo predominio linfocítico y linfoma B de célula grande EBV+. En las actuales clasificaciones OMS/ICC no se recomienda esta terminología en formas de localización extramediastínica, que deberían ser clasificados como linfoma B difuso de células grandes, NOS.

TIPO DE MUESTRA IDÓNEA PARA EL DIAGNÓSTICO

Biopsia escisional/incisional de la adenopatía o tejido extraganglionar afecto: Es el método de elección.

Punción biopsia con aguja gruesa (BAG): se puede utilizar en caso de que no se pueda realizar una biopsia incisional/escisional por la situación clínica del paciente. Véase capítulo *Obtención de las muestras para diagnóstico hematopatológico*. No se recomienda establecer el diagnóstico de LHc en localización extranodal excepto en situaciones de recaída en pacientes con diagnóstico previo en biopsia ganglionar.

Biopsia-cilindro de médula ósea: Es el método de elección imprescindible para la estadificación de todos los casos de LH. El examen morfológico del aspirado no es suficiente para el diagnóstico en estos casos y se requiere una biopsia cilindro.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ERRORES DIAGNÓSTICOS

Los casos de LHPLN plantean diagnóstico diferencial histopatológico con LHc y con linfomas B difusos de células grandes (LBDCG), en particular las formas de Linfoma B rico en células T e histiocitos, así como procesos reactivos (en particular hiperplasia folicular reactiva con transformación progresiva de centros germinales). Las nuevas clasificaciones OMS/ICC 2022 recomiendan la reclasificación del LHPLN como linfoma B de predominio linfocítico nodular.

Los casos de LHc plantean diagnóstico diferencial histopatológico con una amplia variedad de procesos neoplásicos no linfoides y linfoides, así como procesos reactivos. Es particularmente trascendente la diferenciación con linfomas B difusos de células grandes (LBDCG), en particular las formas de Linfoma B rico en células T e histiocitos, y con Linfomas de células T (linfoma T periférico, linfoma T angioinmunoblástico y linfoma anaplásico ALK+).

En el diagnóstico inicial debe incluir un estudio morfológico adecuado con hematoxilina–eosina (HE). El diagnóstico se establece por la presencia de las células de HRS y sus variantes, en el apropiado contexto celular reactivo. El panel inmunofenotípico básico debe incluir marcadores de línea linfoide (CD45), línea B (CD20, CD79a) y línea T (CD3), además de CD30 y CD15. Adicionalmente, en el diagnóstico diferencial se debe tener en cuenta:

- LHPLN: morfología característica y expresión normal de marcadores de línea B; puede ser complementado con PAX5 y OCT2; la celularidad acompañante son linfocitos B maduros IgD+, formando nódulos (al menos focalmente). Se distinguen varios patrones morfológicos con impacto pronóstico [1].
- LHC: morfología característica y presencia de células de HRS típicas en todas las formas de la enfermedad; expresión de CD30 (en virtualmente todos los casos) y CD15 (75 %); expresión defectiva de CD45, CD20, CD79a; las células de HRS expresan PAX5 y OCT2; la celularidad acompañante es variada según subtipos histológicos:
 - LHCL: imagen semejante a LHPLN, con nódulos de linfocitos B maduros, pero con células neoplásicas de HRS en lugar de células L&H.
 - LHc subtipo EN: nódulos neoplásicos rodeados de esclerosis con abundantes linfocitos T, histiocitos y eosinófilos; variantes «lacunares» de células de HRS.
 - LHc subtipo CM: patrón difuso o nodular; puede haber fibrosis intersticial fina; fondo celular muy heterogéneo, con abundantes histiocitos (incluso granulomas), células plasmáticas y eosinófilos; variantes «momificadas» de células de HRS.
 - LHc subtipo DL: predominio de abundantes células tumorales, HRS y variantes mononucleares; escaso fondo reactivo con fibrosis intersticial.
- Linfoma mediastínico de la zona gris: se define por la presencia de rasgos morfológicos y fenotípicos intermedios o superponibles entre LHc y LBDCG, habitualmente linfoma B difuso primario mediastínico; presencia de típicas células HRS, CD30+, muy numerosas y con patrones difuso o nodular y expresión intensa de marcadores de línea B.
- LBDCG asociado a EBV y edad avanzada, granulomatosis linfomatoide y casos de desorden linfoproliferativo post-trasplante de tipo LH: pueden presentar rasgos morfológicos de LHc; es imprescindible la evaluación de EBV y considerar expresión normal de marcadores de línea B.
- En determinados casos, se debe considerar en el diagnóstico diferencial subtipos específicos de linfomas T.

Estos diagnósticos diferenciales deben tener en cuenta características clínicas de la enfermedad (localización de las lesiones) y del paciente (edad), rasgos morfológicos e inmunofenotípicos.

PANELES DE INMUNOHISTOQUÍMICA (IHQ)

En los casos característicos y ante una presentación clínica típica, un adecuado estudio morfológico de la biopsia y un panel IHQ básico serán suficientes para el diagnóstico:

Panel de primera línea:

- Linfoma de Hodgkin clásico: CD45 (ALC), CD20, CD79a, CD3, CD30, CD15, PAX5.
Es necesario determinar la presencia de EBV mediante IHQ para EBV-LMP1 o hibridación in situ para EBERs.
- Linfoma B de tipo Predominio Linfocítico Nodular: CD20, OCT2, CD3, PD1, BCL2.

Paneles de segunda línea:

- Ante sospecha de LBPLN y en casos conflictivos es recomendable el uso de EMA, IGD y otros marcadores de línea B como CD79 y BCL6.

- Existe evidencia de que la expresión incrementada de proteína BCL2 en casos de LHc, puede asociarse a falta de respuesta a terapia habitual (nivel de evidencia III).
- Ante el diagnóstico diferencial de subtipos específicos de linfomas T, se deben incluir marcadores fenotípicos dirigidos: CD4, CD8, PD1, ALK.
- Imprescindible si se sospecha LBDCG asociado a EBV y edad avanzada, granulomatosis linfomatoide y desorden linfoproliferativo post-trasplante: hibridación in situ para EBV-EBER.

CITOGENÉTICA Y MOLECULAR

En general, el análisis de clonalidad linfoide B (reordenamientos de IGH) mediante PCR y electroforesis capilar no es necesario para el diagnóstico de LHc.

En contadas ocasiones, en especial ante la expresión anormal de marcadores fenotípicos T, o dificultad en el diagnóstico diferencial con linfomas T, puede ser útil el análisis de clonalidad linfoide T (reordenamientos de TCR).

Los estudios citogenéticos y/o de cariotipo no están recomendados en el diagnóstico del LH.

RECOMENDACIONES

1. Panel de primera línea Linfoma de Hodgkin clásico: CD45 (ALC), CD20, CD3, PAX5, CD30, CD15, EBV-LMP1.
Panel de primera línea Linfoma B de tipo Predominio Linfocítico Nodular: CD20, OCT2, CD3, PD1, BCL2. Grado C. Evidencia nivel IV.
2. Paneles de segunda línea: CD79a, BCL6, EMA, IGD, CD4, CD8, ALK, hibridación in situ para EBV-EBER. Grado C. Evidencia nivel IV.
3. Estudios de clonalidad linfoide B y T mediante PCR y electroforesis capilar en casos seleccionados. Grado C. Evidencia nivel IV.
4. Los estudios citogenéticos/cariotipo no están recomendados en el diagnóstico del LH. Grado C. Evidencia nivel IV.

Bibliografía

1. Hummel M, Marafioti T, Stein H. Clonality of Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1999;340(5):394-395.
2. Marafioti T, Hummel M, Foss HD, et al. Hodgkin and reed-sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. *Blood.* 2000;95(4):1443-1450.
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-1748.
4. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood.* 2022;140(11):1229-1253.
5. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, et al. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic

- analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood*. 2000;96(5):1889-1899.
6. Marafioti T, Hummel M, Anagnostopoulos I, et al. Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal-center B cells. *N Engl J Med*. 1997;337(7):453-458.
 7. Mason DY, Banks PM, Chan J, et al. Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A distinct clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol*. 1994;18(5):526-530.
 8. Fraga M, Sánchez-Verde L, Forteza J, García-Rivero A, Piris MA. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma is a disseminated aggressive neoplasm: differential diagnosis from Hodgkin's lymphoma. *Histopathology*. 2002;41(3):216-229.
 9. Nam-Cha SH, Roncador G, Sanchez-Verde L, et al. PD-1, a follicular T-cell marker useful for recognizing nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(8):1252-1257.
 10. Khan G. Epstein-Barr virus, cytokines, and inflammation: a cocktail for the pathogenesis of Hodgkin's lymphoma? *Exp Hematol*. 2006;34(4):399-406.
 11. Evens AM, Kanakry JA, Sehn LH, et al. Gray zone lymphoma with features intermediate between classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: characteristics, outcomes, and prognostication among a large multicenter cohort. *Am J Hematol*. 2015;90(9):778-783.
 12. Nam-Cha SH, Montes-Moreno S, Salcedo MT, Sanjuan J, Garcia JF, Piris MA. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: distinctive tumor and microenvironment markers. *Mod Pathol*. 2009;22(8):1006-1015.
 13. Garcia JF, Camacho FI, Morente M, et al. Hodgkin and Reed-Sternberg cells harbor alterations in the major tumor suppressor pathways and cell-cycle checkpoints: analyses using tissue microarrays. *Blood*. 2003;101(2):681-689.
 14. Rassidakis GZ, Medeiros LJ, Vassilakopoulos TP, et al. BCL-2 expression in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin disease predicts a poorer prognosis in patients treated with ABVD or equivalent regimens. *Blood*. 2002;100(12):3935-3941.
 15. Langerak AW, Groenen PJ, Brüggemann M, et al. EuroClonality/BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of Ig/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations. *Leukemia*. 2012;26(10):2159-2171.
 16. Fan Z, Natkunam Y, Bair E, Tibshirani R, Warnke RA. Characterization of variant patterns of nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma with immunohistologic and clinical correlation. *Am J Surg Pathol*. 2003 Oct;27(10):1346-56. doi: 10.1097/00000478-200310000-00007. PMID: 14508396.
 17. Pilichowska M, Pittaluga S, Ferry JA, Hemminger J, Chang H, Kanakry JA, Sehn LH, Feldman T, Abramson JS, Kritharis A, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Lossos IS, Press OW, Fenske TS, Friedberg JW, Vose JM, Blum KA, Jagadeesh D, Woda B, Gupta GK, Gascoyne RD, Jaffe ES, Evens AM. Clinicopathologic consensus study of gray zone lymphoma with features intermediate between DLBCL and classical HL. *Blood Adv*. 2017 Dec 11;1(26):2600-2609. doi: 10.1182/bloodadvances.2017009472. PMID: 29296913; PMCID: PMC5728632.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Linfomas T y T/NK: Leucemias/Linfomas linfoblásticos (T y B)

Máximo Fraga

maximo.fraga@usc.es

Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela.

DEFINICIÓN

Se definen como neoplasias de células precursoras (linfoblastos) comprometidas hacia estirpe B o T. Como contrapartida normal se postulan células *stem* hematopoyéticas o células progenitoras B en el primer caso y células progenitoras T o linfocitos tímicos en el segundo.

Morfológicamente constan de células blásticas de pequeño o mediano tamaño, con citoplasmas escasos y núcleos irregulares o redondeados que generalmente muestran cromatina finamente punteada y nucleolo poco aparente.

Se trata de una enfermedad típica de la infancia: el 75 % de los pacientes tiene menos de 6 años. Se estima una incidencia mundial de entre 1-4,75 cada 100.000 personas/año.

La misma enfermedad puede presentarse como linfoma (lesión de tipo masa) o como leucemia (afectación de médula ósea y sangre periférica). Si coexisten ambos tipos de afectación, la denominación es puramente arbitraria, aunque en protocolos terapéuticos suele emplearse un umbral del 25 % de blastos para considerarlo leucemia. Entre los casos de fenotipo B, lo habitual es la presentación leucémica, mientras que las neoplasias precursoras T suelen ser linfomas con masa mediastínica.

La clasificación actual de la OMS (2008) las divide en:

- Linfoma/leucemia linfoblástica B (no específica)
- Linfoma/leucemia linfoblástica B con anomalías citogenéticas recurrentes
- Linfoma/leucemia linfoblástica T

De acuerdo con ello, basta el estudio morfológico e inmunohistoquímico para establecer el diagnóstico de linfoma/leucemia linfoblástica (LLB) y distinguir entre LLB de fenotipo B (LLB-B) y fenotipo T (LLB-T). En cambio, se requerirán estudios citogenéticos para saber si un caso de LLB-B presenta alteraciones cromosómicas características que permitan subclasificarlo.

TIPO DE MUESTRA IDÓNEA PARA EL DIAGNÓSTICO

Biopsia de médula ósea: La médula ósea se encuentra siempre infiltrada, por definición, en los casos leucémicos. La infiltración suele ser difusa en la presentación, pero en las recaídas puede ser focal. Salvo en casos de médula «empaquetada» o fibrosis reticulínica, el aspirado medular y/o la sangre

periférica pueden aportar información muy valiosa para el diagnóstico, con el inmunofenotipo por citometría de flujo y los estudios citogenéticos.

Biopsia escisional/incisional de adenopatía o tejido extraganglionar afecto: Es el método de elección siempre que no exista afectación medular. En el linfoma LB-B, los tejidos más frecuentemente afectados son piel, tejidos blandos, hueso y ganglios linfáticos. En el linfoma LB-T suele haber una masa mediastínica anterior y, a menudo, adenopatías, aunque la presentación puede incluir también otras localizaciones.

Punción-biopsia con aguja gruesa (BAG): En casos sin afectación medular y en los que la biopsia escisional/incisional esté contraindicada por la localización de la lesión y/o la situación clínica del paciente.

Punción-aspiración con aguja fina (PAAF): No debe utilizarse para el diagnóstico inicial; su uso solo sería admisible, en ciertos casos, para el seguimiento de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ERRORES DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico diferencial de LLB se debe realizar, en primer lugar, con otras proliferaciones de morfología de tipo blástico. En algunas ocasiones, determinadas características morfológicas que pueden aparecer, como imagen «en cielo estrellado» o una arquitectura multinodular («pseudofolicular»), pueden plantear también problemas con linfoma de Burkitt o linfoma folicular, respectivamente. También deben ser considerados tumores no hematolinfoides que presentan una morfología semejante.

En concreto, los diagnósticos diferenciales que se pueden plantear son:

- Leucemia mieloide aguda (LMA) y sarcoma mieloide (SM)
- Leucemia aguda de estirpe ambigua
- Neoplasia de célula dendrítica blástica plasmocitoide
- Linfoma del manto blastoide
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma folicular
- Linfoma B difuso de células grandes
- Timo ectópico
- Timoma rico en linfocitos
- Tumores de células redondas y azules (sarcoma de Ewing, neuroblastoma, rabdomiosarcoma embrionario, meduloblastoma)
- Hematogonias (precursores normales de células B en médula ósea)

Con respecto a la diferenciación entre LLB-B, LLB-T y LMA/SM, una fuente de error pueden ser las positivities «aberrantes», es decir, la expresión de marcadores que son más propios de otras estirpes celulares que de la verdadera estirpe tumoral. Hay que recordar que LLB-T puede expresar antígenos B (p. ej. CD79a en un 10 % de casos), y viceversa. Los LLB -B y -T también pueden expresar algunos antígenos mieloides (CD13, CD15, CD33), así que esto no supone automáticamente un diagnóstico de LMA/SM o que se trate de una neoplasia bifenotípica. Para el diagnóstico de leucemia aguda de estirpe ambigua deben seguirse los criterios de la OMS.

PANELES DE INMUNOHISTOQUÍMICA (IHQ)

Panel de primera línea: CD79a, PAX5, CD3, CD7, CD10, TdT, mieloperoxidasa.

Paneles de segunda línea:

- LLB-B: CD19, CD22, CD24, CD25, CD15, CD13, IgM.

- LLB-T: CD2, CD5, CD4, CD8, CD34, CD1a.

El panel de primera línea tiene como objetivo confirmar el diagnóstico de LLB y asignar la estirpe más probable con anticuerpos relativamente comunes. El segundo panel confirma la estirpe tumoral y ofrece información adicional para subclasificar la enfermedad en función de su grado de diferenciación, lo que parece tener trascendencia clínica; en el caso de LLB-B, algunos de los marcadores propuestos se relacionan con alteraciones citogenéticas recurrentes (v. siguiente apartado). Existe un pequeño porcentaje de casos de LLB y T que muestran expresión limitada o negatividad para TdT.

CITOGENÉTICA Y MOLECULAR

En la categoría de LLB-B no específica existen alteraciones genéticas que se correlacionan con pronóstico adverso: la amplificación intracromosómica del gen AML1 en el cromosoma 21 (iAMP21) y la muy rara t(17;19).

En la LLB-B con anomalías citogenéticas recurrentes se reconocen las siguientes alteraciones genéticas asociadas a una biología distintiva de la enfermedad:

- t(9;22)(q33;q11.2); BCR-ABL1 (fenotipo característico: expresión de CD19, CD10, CD25, CD13 y CD33): adultos, pronóstico infausto, tratamiento adicional con imatinib mejora la supervivencia libre de evento.
- t(v;11q23); reordenamiento de MLL (fenotipo característico: CD19+, CD10-, CD15+): alto recuento leucocitario, afectación de sistema nervioso central.
- t(12;21)(p13;q22); TEL-AML1 (fenotipo característico: CD19+, CD10+, CD13+): buena respuesta a tratamiento estándar.
- hiperdiploidía cromosómica (CD19+, CD10+; otros, variables): buena respuesta a tratamiento estándar.
- hipodiploidía (CD19+, CD10+; otros, variables): mal pronóstico.
- t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH (CD19+, CD10+; otros, variables): eosinofilia reactiva inducida por IL-3, blastos pueden ser menos del 20 % en médula ósea e indetectables en sangre periférica.
- t(1;19)(q23;p13.3); E2A-PBX1 (fenotipo característico: CD19+, CD10+, IgMc): no presenta asociación significativa con la respuesta a protocolos terapéuticos actuales, pero sus peculiares fenotipo y genética sustentan su reconocimiento como una entidad aparte.

En LLB-T, aunque existen numerosas alteraciones citogenéticas recurrentes, no son necesarias para el diagnóstico y su relevancia pronóstica es controvertida. Se trata habitualmente de translocaciones, que involucran a la región reguladora de uno de los loci TCR y a genes como HOX11, MYC, TAL1, LYL1, HOX11L2, NOTCH1, etc.

Con respecto a los genes de receptores de antígenos (IgH y TCR), prácticamente todos los casos muestran reordenamiento clonal de los mismos, pero es frecuente la denominada «infidelidad de estirpe»: hasta un 70 % de LLB-B pueden presentar clonalidad adicional para TCR; en el caso de LLB-T, un 20 % pueden presentar también clonalidad para IgH.

RECOMENDACIONES

1. Debe tenerse siempre en cuenta, para interpretar los datos inmunohistoquímicos, que no hay ningún marcador absolutamente específico para una entidad. Como en cualquier otro campo de la patología, el diagnóstico debe establecerse en función de la morfología, con un panel de anticuerpos adecuado, y de acuerdo con el contexto clínico del paciente. Por ejemplo, TdT, aunque muy característico de LLB, puede ser positivo también en casos de LMA/SM. Grado C. Evidencia nivel IV.
2. Debe recordarse que los LLB, además de los marcadores de estirpe «propios», pueden expresar marcadores de la otra estirpe linfóide o incluso marcadores mieloides, aunque generalmente

de forma más débil o restringida. Los diagnósticos de «estirpe ambigua» deben ceñirse a los criterios establecidos en la clasificación de la OMS (2008). Grado C. Evidencia nivel IV.

3. En tejidos parafinados, los marcadores más sensibles y específicos de estirpe B y T se consideran PAX5 y CD3 respectivamente, teniendo en cuenta las salvedades del apartado anterior (PAX5, por ejemplo, puede ser positivo también en algunas LMA, especialmente las que portan t(8:21)). De acuerdo con el panel IHQ de primera línea propuesto, se puede sustentar un diagnóstico de LLB de acuerdo con los siguientes perfiles resultantes:
 - LLB-B: CD79a+, PAX5+, CD10+, TdT+, CD3-, CD7-, mieloperoxidasa-. Grado C. Evidencia nivel IV.
 - LLB-T: CD3+, CD7+, TdT+, CD10- (puede ser+), CD79a-, PAX5-, mieloperoxidasa-. Grado C. Evidencia nivel IV.
4. El panel IHQ de segunda línea ayuda a establecer la estirpe tumoral en casos dudosos. También, aunque esto es opcional, permite especificar el grado de diferenciación de los LLB. Grado C. Evidencia nivel IV.
5. A la hora de valorar una masa mediastínica, debe recordarse que la mera presencia de células T con fenotipo inmaduro (TdT, CD1a, CD99 y CD3 +) no es sinónimo de LBL-T, ya que tanto en timo normal como en hiperplasias tímicas y timomas, existen poblaciones normales con inmunofenotipo similar. Grado C. Evidencia nivel IV.
6. De igual manera, la presencia de células CD19+, CD10+ en médula ósea no implica necesariamente un diagnóstico de LBL-B, ya que puede tratarse de hematogonias, precursores normales de células B. Grado C. Evidencia nivel IV.
7. En LLB los reordenamientos de IgH y TCR no son útiles para la asignación de estirpe B o T, dada la frecuente «infidelidad de estirpe». Es útil la demostración de clonalidad linfoide para apoyar un diagnóstico de proceso linfoproliferativo. Grado C. Evidencia nivel IV.

Bibliografía

1. Jaffe ES, Arber DA, Campo E, Harris NL, Quintanilla-Martínez L. Hematopathology. Second Edition. Saunders, 2017.
2. McGregor S, McNeer J, Gurbuxani S. Beyond the 2008 World Health Organization classification: the role of the hematopathology laboratory in the diagnosis and management of acute lymphoblastic leukemia. *Semin Diagn Pathol* 2012; 29 (1): 2-11.
3. Moorman AV. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 2012; 26(3):123-35.
4. Savage NM, Johnson RC, Natkunam Y. The spectrum of lymphoblastic, nodal and extranodal T-cell lymphomas: characteristic features and diagnostic dilemmas. *Hum Pathol* 2013; 44 (4): 451-71.
5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748.
6. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Linfomas T y T/NK: Linfomas T ganglionares: Linfoma de células T periférico (NOS)

Máximo Fraga

maximo.fraga@usc.es

Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela.

DEFINICIÓN

Los linfomas T ganglionares constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias, tanto por su patogenia como por sus características histológicas e inmunofenotípicas; habitualmente cursan con una clínica agresiva y pobre respuesta a terapia.

Se distinguen las siguientes categorías: el linfoma de células T periférico no específico (NOS) (LCTP), Linfomas ganglionares de células T con fenotipo *follicular helper* (LCTFH) y el linfoma de células grandes T anaplásico (LGGAT) ALK+ y ALK-. Los LCTFH incluyen el linfoma T angioinmunoblástico (LTAI), el linfoma de células T folicular (LTF) y otros linfomas T ganglionares con fenotipo *follicular helper* no específicos (LCTFH NOS).

El linfoma de células T periférico (LCTP) es una neoplasia clonal derivada de células linfoides T maduras. La OMS define la entidad como un grupo heterogéneo de linfomas T, mayoritariamente ganglionares, que no cumple los criterios diagnósticos de alguna de las otras categorías de linfoma T. Es por tanto un diagnóstico de exclusión en la mayoría de los casos.

El LTP es más común en poblaciones sin alta incidencia de infección por EBV (Norteamérica y Europa). La presentación es predominantemente ganglionar, pero puede existir extensión extraganglionar; a menudo es una enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico. Puede haber incluso presentaciones extraganglionares (piel, **tracto gastrointestinal...**), pero en este caso deben descartarse primero entidades específicas. El curso clínico es muy agresivo, con escasa respuesta al tratamiento.

La morfología puede ser extremadamente variable y los subtipos morfológicos no tienen valor pronóstico. Las células neoplásicas pueden ser de tamaño medio-grande, con pleomorfismo, o pequeñas, con núcleos irregulares, en los que la atipia puede ser muy sutil.

El patrón de infiltración es con mayor frecuencia difuso, aunque no siempre (p. ej. variante «zona T», con patrón perifolicular).

El acompañamiento vascular e inflamatorio también es variable. Puede haber abundantes grupos de histiocitos epitelioides («variante linfoepitelioides» o «de Lennert», que tiende a permanecer más tiempo localizada en ganglios y a tener mejor pronóstico).

Un subgrupo de LCTP («LCTP citotóxico NOS») puede presentar fenotipo citotóxico, con expresión de uno o más marcadores de este tipo: TIA1, perforina, granzima B (GZB). Son más frecuentes en Asia y parecen tener peor pronóstico, salvo cuando se asocian a histología tipo «linfoma de Lennert».

Puede existir proliferación B asociada en el 20 % de casos (linfocitos B maduros o células plasmáticas). Es necesario recordar que evidencia de clonalidad B mediante PCR no es criterio suficiente para el diagnóstico de linfoma B, ya que puede detectarse en procesos linfoproliferativos T.

TIPO DE MUESTRA IDÓNEA PARA EL DIAGNÓSTICO

Biopsia escisional/incisional de la adenopatía o tejido extraganglionar afecto: Es el método de elección.

Punción biopsia con aguja gruesa (BAG): se puede utilizar en caso de que no se pueda realizar una biopsia incisional/escisional por la situación clínica del paciente. Véase capítulo *Obtención de las muestras para diagnóstico hematopatológico*.

Biopsia-cilindro de médula ósea: Es el método de elección imprescindible para la estadificación de todos los casos. El examen morfológico del aspirado no es suficiente para el diagnóstico en estos casos y se requiere una biopsia cilindro.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ERRORES DIAGNÓSTICOS

Los casos de LCTP plantean diagnóstico diferencial histopatológico con una gran variedad de procesos:

Otros linfomas:

- Linfoma T angioinmunoblástico.
- Linfoma de células grandes T anaplásico.
- Linfomas extranodales T/NK de tipo nasal
- Linfoma B rico en células T e histiocitos
- Linfoma de Hodgkin, tanto formas clásicas como de tipo predominio linfocítico

Linfadenopatías no neoplásicas:

- Hiperplasia linfoide paracortical (zona T)
- Linfadenitis virales, en particular mononucleosis infecciosa
- Linfadenitis por fármacos
- Linfadenopatía dermatopática
- Linfadenitis por toxoplasma
- Enfermedades granulomatosas
- Linfadenitis en el síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS)
- Linfadenitis de Kikuchi-Fujimoto

El estudio diagnóstico inicial debe incluir un estudio morfológico adecuado con hematoxilina-eosina (HE). El panel inmunofenotípico básico debe incluir marcadores de línea linfoide (CD45), línea T (CD3, CD4, CD8, CD2, CD5, CD7), línea B (CD20, CD79a) y CD30. La expresión anormal de marcadores T es útil en el reconocimiento de procesos neoplásicos (pérdida de antígenos T, expresión intensa de CD56...). **También es** conveniente incluir marcadores citotóxicos (TIA1 y/o GZB y/o perforina). Adicionalmente, en el diagnóstico diferencial se debe tener en cuenta:

- En el diagnóstico diferencial con linfoma T angioinmunoblástico y otros linfomas ganglionares con fenotipo TFH («T *follicular helper*») se deben incluir marcadores de células dendríticas foliculares (CD23 y/o CD21) y marcadores de linfocitos TFH (como PD1, CD10, BCL6, ICOS y/o

CXCL13), así como estudio de EBV mediante hibridación in situ para EBER (la inmunohistoquímica para LMP1 tiene numerosos falsos negativos en esta situación).

- En el diagnóstico diferencial con linfoma de Hodgkin clásico se deben incluir CD30, CD15 y PAX5 u OCT2.
- En el diagnóstico diferencial con Linfoma T anaplásico se deben incluir CD30, EMA, ALK.
- En el diagnóstico diferencial con otros linfomas T se deben incluir marcadores inmunofenotípicos adicionales (p. ej. CD56 para linfoma T/NK extraganglionar de tipo nasal o un tipo de linfoma T asociado a enteropatía).
- En muchas ocasiones se precisa el análisis de clonalidad linfoide T (reordenamientos de TCR) y B (reordenamientos de IGH) como datos coadyuvantes al diagnóstico. La presencia de clonalidad linfoide T en un contexto morfológico y fenotípico apropiado (fenotipo aberrante) favorece el diagnóstico de proceso linfoproliferativo. Se pueden encontrar reordenamientos monoclonales de IgH en un subgrupo de casos de linfoma T, tanto LCTP como LTAI (*v. más adelante*).

Estos diagnósticos diferenciales deben tener en cuenta características clínicas de la enfermedad (síntomas sistémicos, localización de las lesiones) y del paciente (edad), además de rasgos morfológicos, inmunofenotípicos y moleculares.

PANELES DE INMUNOHISTOQUÍMICA (IHQ)

Todos los procesos linfoproliferativos T precisan estudio inmunofenotípico completo y, en la mayoría de las ocasiones, estudio molecular complementario.

Panel de primera línea: CD20, CD3, CD4, CD8, CD2, CD5, CD7, CD30, CD56.

Paneles de segunda línea:

- Marcadores citotóxicos.
- Hibridación in situ para EBERs.
- Paneles específicos para diagnóstico diferencial con LH y linfomas B: dirigidos.
- Ante el diagnóstico diferencial con subtipos específicos de linfomas T, se deben incluir marcadores fenotípicos específicos: PD1, CD10, BCL6, ICOS, CXCL13, ALK, TCRbF1, TCR Gamma, TIA1, perforina, GZB.

CITOGENÉTICA Y MOLECULAR

Se recomienda análisis de clonalidad linfoide T y B (reordenamientos de TCR e IGH) mediante PCR y electroforesis capilar. La presencia de clonalidad linfoide T en un contexto morfológico y fenotípico apropiado (fenotipo aberrante) favorece el diagnóstico de proceso linfoproliferativo. Hay que recordar, sin embargo, que en algunos casos se puede observar clonalidad B.

Los estudios citogenéticos y/o de cariotipo no son necesarios para diagnóstico rutinario. Con frecuencia se detectan alteraciones cariotípicas complejas que ayudan a establecer clonalidad, pero no son significativas para el diagnóstico o pronóstico. Es interesante señalar, sin embargo, que dichas alteraciones son diferentes a las que se observan en otros linfomas T, como el linfoma T angioinmunoblástico y el linfoma anaplásico de células grandes T.

Se están identificando mutaciones en diversos genes (mediadores epigenéticos, vías señaladoras y supresores tumorales) que en el futuro podrán mejorar la clasificación de estos tumores o suponer nuevas dianas terapéuticas.

RECOMENDACIONES

1. Panel de primera línea: CD20, CD3, CD4, CD8, CD2, CD5, CD7, CD30, CD56. Grado C. Evidencia nivel IV.
2. Paneles de segunda línea dirigidos (PAX5, CD15, PD1, CD10, BCL6, ICOS, CXCL13, CD21, CD23, ALK, TIA1, PERFORINA, GZB, TCR bF1, TCR Gamma), hibridación in situ para EBV-EBER. Grado C. Evidencia nivel IV.
3. Estudios de clonalidad linfoide B y T mediante PCR y electroforesis capilar en casos seleccionados. Grado C. Evidencia nivel IV.

Bibliografía

1. Asano N, Suzuki R, Kagami Y, et al. Clinicopathologic and prognostic significance of cytotoxic molecule expression in nodal peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1284-1293.
2. Jaffe ES, Arber DA, Campo E, Harris NL, Quintanilla-Martínez L. *Hematopathology*. Second Edition. Saunders, 2017.
3. Savage KJ. *Blood Rev*. Peripheral T-cell lymphomas. 2007 Jul;21(4):201-16.
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748.
5. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253.
6. Tan BT, Warnke RA, Arber DA. The frequency of B- and T-cell gene rearrangements and Epstein-Barr virus in T-cell lymphomas: a comparison between angioimmunoblastic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma, unspecified with and without associated B-cell proliferations. *J Mol Diagn*. 2006 Sep;8(4):466-75.
7. Warnke RA, Jones D, Hsi ED. Morphologic and immunophenotypic variants of nodal T-cell lymphomas and T-cell lymphoma mimics. *Am J Clin Pathol*. 2007 Apr;127(4):511-27.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Linfomas T y T/NK: Linfomas T ganglionares: Linfomas ganglionares de células T con fenotipo *follicular helper NOS*

Máximo Fraga

maximo.fraga@usc.es

Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela.

DEFINICIÓN

La característica común de esta categoría es la expresión por parte de las células T neoplásicas de un fenotipo FH, definido como la expresión de al menos 2 de los siguientes marcadores: PD1 (CD279), CD10, BCL6, CXCL13, ICOS, SAP y CCR5. Además de un fenotipo común, en estos tumores se observan alteraciones moleculares y citogenéticas compartidas (alteraciones que en un futuro podrían tener relevancia terapéutica).

Sin embargo, entre los tipos de linfomas englobados en esta categoría existen diferencias clinicopatológicas que justifican un diagnóstico más específico. Debemos distinguir, por tanto, entre linfoma T angioinmunoblástico (LTAI), linfoma de células T folicular (LTF) y linfomas T ganglionares con fenotipo *follicular helper NOS* (LCTFH NOS).

LINFOMA T ANGIOINMUNOBLÁSTICO

El linfoma T angioinmunoblástico (LTAI) es una neoplasia de probable origen en células T del centro germinal, CD4+, caracterizado por un infiltrado celular polimorfo con una característica proliferación de vénulas de endotelio alto y células dendríticas foliculares.

Se presenta habitualmente como enfermedad sistémica (estadio III/IV) con síntomas constitucionales asociados (fiebre, rash cutáneo prurítico, **edema...**), **anomalías analíticas (anemia, hipergammaglobulinemia policlonal...)**, **esplenomegalia y otros desórdenes inflamatorios o autoinmunes** (artritis, vasculitis, pleuritis, anemia hemolítica). Pronóstico semejante a LCTP, NOS.

Son criterios diagnósticos:

- Pérdida de la arquitectura ganglionar normal
- Centros germinales atróficos o ausentes.
- Prominente proliferación arborizante de vénulas de endotelio alto.
- Patente seno subcapsular.

- Infiltrado polimorfo paracortical que incluye linfocitos, inmunoblastos, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos. Proliferación de células dendríticas fuera de los centros germinales y alrededor de las vénulas de endotelio alto.
- La población T neoplásica habitualmente está enmascarada y es poco patente: usualmente células de tamaño pequeño o intermedio, con citoplasma claro y contorno nuclear irregular. Con frecuencia agrupadas alrededor de las vénulas.

Se describe una forma asociada a folículos hiperplásicos con centros germinales reactivos.

Muchos casos presentan expansión B acompañante, con frecuencia positiva para EBV-EBER. Estas células B pueden adoptar una morfología semejante a células de Hodgkin y Reed-Sternberg, incluso con positividad para CD30 y CD15, que puede ser causa de error diagnóstico.

El diagnóstico de linfoma B de células grandes asociado (frecuentemente EBV+) requiere la existencia de grandes grupos cohesivos de células B atípicas. De igual forma, el diagnóstico de plasmocitoma requiere grupos extensos de células plasmáticas monoclonales. La evidencia molecular (PCR) de clonalidad B no es suficiente para el diagnóstico de neoplasia B asociada.

TIPO DE MUESTRA IDÓNEA PARA EL DIAGNÓSTICO

Biopsia escisional/incisional de la adenopatía o tejido extraganglionar afecto: Es el método de elección. Punción biopsia con aguja gruesa (BAG): se puede utilizar en caso de que no se pueda realizar una biopsia incisional/escisional por la situación clínica del paciente. Véase capítulo *Obtención de las muestras para diagnóstico hematopatológico*.

Biopsia-cilindro de médula ósea: Es el método de elección imprescindible para la estadificación de todos los casos. El examen morfológico del aspirado no es suficiente para el diagnóstico en estos casos y se requiere una biopsia cilindro.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ERRORES DIAGNÓSTICOS

Otros linfomas

- LCTP
- Linfomas B, en particular linfoma B de la zona marginal, nodal, y linfoma folicular.
- Linfoma B rico en células T e histiocitos
- Linfoma de Hodgkin, tanto formas clásicas como de tipo predominio linfocítico

Linfadenopatías no neoplásicas

- Hiperplasia linfoide paracortical (zona T)
- Linfadenitis virales, en particular mononucleosis infecciosa
- Linfadenitis por fármacos
- Linfadenitis por toxoplasma
- Enfermedad de Castleman, tipo plasmocelular

El diagnóstico inicial debe incluir un estudio morfológico adecuado con hematoxilina-eosina (HE). El panel inmunofenotípico básico debe incluir marcadores de línea linfoide (CD45), línea T (CD3, CD4, CD8, CD2, CD5, CD7) y línea B (CD20, cadenas ligeras kappa y lambda). Se deben incluir también marcadores de células foliculares dendríticas (CD23 y/o CD21), marcadores de linfocitos TFH (PD1, CD10, BCL6 y/o CXCL13), así como estudio de EBV mediante hibridación in situ para EBER (la inmunohistoquímica para LMP1 tiene numerosos falsos negativos en esta situación).

- En el diagnóstico diferencial con linfoma de Hodgkin clásico se deben incluir CD30, CD15 y PAX5 u OCT2.
- En el diagnóstico diferencial con linfoma anaplásico se deben incluir CD30 y ALK.
- En el diagnóstico diferencial con otros linfomas T se debe incluir marcadores inmunofenotípicos adicionales.
- En muchas ocasiones se precisa el análisis de clonalidad linfoide T (reordenamientos de TCR) y B (reordenamientos de IGH).

Estos diagnósticos diferenciales deben tener en cuenta características clínicas de la enfermedad (con especial atención a la presencia de síntomas sistémicos y anomalías analíticas en virtualmente todos los casos) y rasgos morfológicos e inmunofenotípicos.

PANELES DE INMUNOHISTOQUÍMICA (IHQ)

Todos los procesos linfoproliferativos T precisan estudio inmunofenotípico completo, y en la mayoría de las ocasiones estudio molecular complementario.

Panel de primera línea: CD20, CD3, CD4, CD8, CD30, cadenas ligeras kappa y lambda, marcadores de células TFH (PD1, CD10, BCL6, ICOS y/o CXCL13), marcadores de células foliculares dendríticas (CD23 y/o CD21) e hibridación in situ para EBERs.

Paneles de segunda línea: Paneles específicos para diagnóstico diferencial con LH, otros linfomas T y linfomas B: dirigidos: CD56, PAX5, CD15, ALK, TIA1, PERFORINA, GZB, TCR bF1, TCR Gamma.

CITOGENÉTICA Y MOLECULAR

Se recomienda análisis de clonalidad linfoide T y B (reordenamientos de TCR e IGH) mediante PCR y electroforesis capilar.

Los estudios citogenéticos y/o de cariotipo (trisomía 3, trisomía 5, cromosoma X adicional) no son necesarios para diagnóstico rutinario: Tampoco se requieren estudios mutacionales, que descubren con frecuencia mutaciones de TET2, RHOA, DNMT3A e IDH2; gran parte de estas alteraciones, a excepción quizá de IDH2, parecen ser compartidas por las entidades provisionales que se describen a continuación.

LINFOMA DE CÉLULAS T FOLICULAR (LTF) Y LINFOMAS T GANGLIONARES CON FENOTIPO FOLLICULAR HELPER NOS (LCTFH NOS)

El LTF se caracteriza por crecimiento folicular o perifolicular de células neoplásicas con fenotipo TFH. Carece del infiltrado difuso polimorfo y la prominente vascularización del LTAI. Como este último, también puede presentar células blásticas B, a menudo EBV+. Se suele presentar de forma más localizada y con menor sintomatología general.

El LCTFH NOS comprendería casos que presentan fenotipo FTH pero carecen de las características histológicas descritas en los tipos precedentes.

RECOMENDACIONES

1. Panel de primera línea: CD20, CD3, CD4, CD8, CD2, CD5, CD7, CD30, PD1, CD10, bcl6, ICOS, CXCL13, CD23, hibridación in situ para EBV-EBER. Grado C. Evidencia nivel IV.
2. Paneles de segunda línea dirigidos: CD56, PAX5, CD15, ALK, TIA1, PERFORINA, GZB, TCR bF1, TCR Gamma, ICOS. Grado C. Evidencia nivel IV.

3. Estudios de clonalidad linfoide B y T mediante PCR y electroforesis capilar en casos seleccionados. Grado C. Evidencia nivel IV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Attygalle A, Al-Jehani R, Diss TC, Munson P, Liu H, Du MQ, Isaacson PG, Dogan A. Neoplastic T cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma express CD10. *Blood*. 2002 Jan 15;99(2):627-33.
2. Bruggemann M, White H, Gaulard P, Garcia-Sanz R, Gameiro P, Oeschger S, Jasani B, Ott M, Delsol G, Orfao A, Tiemann M, Herbst H, Langerak AW, Spaargaren M, Moreau E, Groenen PJ, Sambade C, Foroni L, Carter GI, Hummel M, Bastard C, Davi F, Delfau-Larue MH, Kneba M, van Dongen JJ, Beldjord K, Molina TJ. Powerful strategy for polymerase chain reaction-based clonality assessment in T-cell malignancies Report of the BIOMED-2 Concerted Action BHM4 CT98-3936. *Leukemia*. 2007 Feb;21(2):215-21.
3. Dupuis J, Boye K, Martin N, et al. Expression of CXCL13 by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL): a new diagnostic marker providing evidence that AITL derives from follicular helper T cells. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:490-494.
4. Jaffe ES, Arber DA, Campo E, Harris NL, Quintanilla-Martínez L. *Hematopathology*. Second Edition. Saunders, 2017.
5. Kojima M, Nakamura S, Itoh H, Motoori T, Sugihara S, Shinkai H, Masawa N. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma with hyperplastic germinal centers: a clinicopathological and immunohistochemical study of 10 cases. *APMIS*. 2001 Oct;109(10):699-706
6. Merchant SH, Amin MB, Viswanatha DS. Morphologic and immunophenotypic analysis of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: Emphasis on phenotypic aberrancies for early diagnosis. *Am J Clin Pathol*. 2006 Jul;126(1):29-38.
7. Quintanilla-Martinez L, Fend F, Moguel LR, Spilove L, Beaty MW, Kingma DW, Raffeld M, Jaffe ES. Peripheral T-cell lymphoma with Reed-Sternberg-like cells of B-cell phenotype and genotype associated with Epstein-Barr virus infection. *Am J Surg Pathol*. 1999 Oct;23(10):1233-40.
8. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748.
9. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253.
10. Tan BT, Warnke RA, Arber DA. The frequency of B- and T-cell gene rearrangements and Epstein Barr virus in T-cell lymphomas: a comparison between angioimmunoblastic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma, unspecified with and without associated B-cell proliferations. *J Mol Diagn*. 2006 Sep;8(4):466-75.
11. Warnke RA, Jones D, Hsi ED. Morphologic and immunophenotypic variants of nodal T-cell lymphomas and T-cell lymphoma mimics. *Am J Clin Pathol*. 2007 Apr;127(4):511-27.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Linfomas T y T/NK: Linfoma de células grandes T anaplásico, ALK+ y ALK-

Máximo Fraga

maximo.fraga@usc.es

Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela.

DEFINICIÓN

El linfoma de células grandes T anaplásico (LCGTA) es una neoplasia sistémica habitualmente compuesta de grupos cohesivos de células grandes atípicas, CD30+, con abundante citoplasma y núcleos pleomórficos. Alrededor del 70 % expresan la kinasa del linfoma anaplásico (ALK1) y constituyen una entidad claramente definida, el LCGTA ALK+.

Se reconoce también el LCGTA ALK- como entidad clínica que incluye subtipos citogenéticos (p. ej. reordenamientos de IRF4/DUSP22 en 6p25 y reordenamientos de TP63)

Criterios diagnósticos:

- Grupos cohesivos de células grandes atípicas, CD30+, con abundante citoplasma y núcleos pleomórficos.
- «*Hallmark cells*»: células grandes características con núcleos en U, en C, arriñonados o «en donut», rodeando un área de Golgi eosinófila.
- Frecuente patrón intrasinusoidal y/o distribución perivascular.
- Numerosas variantes morfológicas:
 - Variante común o clásica, con las características antes mencionadas bien patentes
 - Variante de células pequeñas
 - Variante linfohistiocítica
 - Variantes ricas en neutrófilos, con células gigantes, con células en «anillo de sello», sarcomatoide, «Hodgkin-like» con esclerosis nodular.
- Inmunofenotipo T o «*null*».
- Ausencia de marcadores de línea B o inmunofenotipo clásico de LH.
- Inmunopositividad para ALK1 y translocación de ALK presentes por definición en los LCGTA ALK+

Los LCGTA ALK+ son más frecuentes en niños y pacientes jóvenes y presentan mejor pronóstico. Los criterios diagnósticos de los casos ALK1 negativos son controvertidos; en general se admiten como tales aquellos casos que muestran las características morfológicas de la variante común e intensa positividad para CD30, frecuentemente acompañada de EMA. No obstante, en muchos casos se discute su posible clasificación como LCTP, NOS.

La expresión de ALK1 no es exclusiva de LCGTA; otros tumores, entre los que se encuentra un subtipo de linfoma B de células grandes y una variante inhabitual de histiocitosis infantil autolimitada grandes pueden expresarlo.

Además de con afectación ganglionar, el LCGTA puede presentarse también con afectación de localizaciones extraganglionares, tejidos blandos y piel; con menor frecuencia, hueso y tracto gastrointestinal.

La infiltración de médula ósea puede ser muy sutil y siempre requiere estudio inmunohistoquímico para CD30 y ALK1.

Los LCGTA ALK- pueden mostrar, como los ALK+, un amplio espectro morfológico. De hecho, morfológicamente han de ser indistinguibles. No se reconoce, sin embargo, una variante de células pequeñas entre los ALK-, ya que no existen marcadores fenotípicos ni moleculares que permitan distinguirlos de LCTP NOS que expresen CD30. Los criterios mínimos para diagnosticar LCGTA ALK- son: presencia de células «*hallmark*», patrón de crecimiento cohesivo y expresión intensa y uniforme de CD30. Otras características indicativas, aunque no imprescindibles, son la pérdida parcial de marcadores T, fenotipo citotóxico, positividad para EMA y crecimiento intrasinusoidal.

Se distingue una forma de Linfoma T anaplásico ALK negativo asociado a implante mamario, con características clínico-patológicas distintivas.

TIPO DE MUESTRA IDÓNEA PARA EL DIAGNÓSTICO

Biopsia escisional/incisional de la adenopatía o tejido extraganglionar afecto: Es el método de elección.

Punción biopsia con aguja gruesa (BAG): se puede utilizar en caso de que no se pueda realizar una biopsia incisional/escisional por la situación clínica del paciente. Véase capítulo *Obtención de las muestras para diagnóstico hematopatológico*.

Biopsia-cilindro de médula ósea: Es el método de elección imprescindible para la estadificación de todos los casos. El examen morfológico del aspirado no es suficiente para el diagnóstico en estos casos y se requiere una biopsia cilindro.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ERRORES DIAGNÓSTICOS

- Carcinoma (debe recordarse la frecuente positividad para EMA del LCGTA)
- Melanoma
- Linfoma B difuso de células grandes ALK+
- Variantes de linfoma B difuso de células grandes con morfología anaplásica (ALK-).
- Formas clásicas de linfoma de Hodgkin, que a veces pueden ser muy ricas en células tumorales
- Linfoma de células grandes anaplásico, primario cutáneo.

El diagnóstico inicial debe incluir un estudio morfológico adecuado con hematoxilina–eosina (HE). El panel inmunofenotípico básico debe incluir marcadores de línea linfoide, línea T (CD3, CD4, CD8, CD2, CD5, CD7), línea B (CD20, PAX5), CD30, EMA y ALK. La presencia de un fenotipo T defectivo es habitual. La demostración de marcadores citotóxicos y la negatividad de PAX5 son útiles en el diagnóstico diferencial con LHC.

En algunas ocasiones se precisa el análisis de clonalidad linfoide T (reordenamientos de TCR) y B (reordenamientos de IGH).

PANELES DE INMUNOHISTOQUÍMICA (IHQ)

Panel de primera línea: CD45, CD43, CD3, CD4, CD8, CD2, CD5, CD7, CD20, PAX5, CD30, EMA, ALK1.

Paneles de segunda línea: Marcadores citotóxicos (TIA1 y/o Granzima B o perforina). Paneles específicos para diagnóstico diferencial con LH y linfomas B

CITOGENÉTICA Y MOLECULAR

El LCGTA ALK+ muestra características citogenéticas distintivas. La expresión inmunohistoquímica de ALK1 que lo define se correlaciona con una translocación del gen ALK, que puede mostrar diversas variantes. La demostración formal de la traslocación es mediante FISH con sondas de tipo BA.

La translocación más frecuente en el LCGTA ALK+ es la t(2;5) (alrededor del 80 % de los casos), que involucra a los genes ALK y NPM («*nucleophosmin*»). Dicha translocación se asocia con una positividad de ALK1 de distribución nuclear y citoplasmática.

En aproximadamente un 20 % de casos el reordenamiento de ALK es diferente y se asocia con una positividad de ALK1 fundamentalmente citoplasmática (p. ej. t(1;2), que produce la fusión TPM3-ALK).

No se precisa en la mayoría de los casos análisis de clonalidad linfoide (reordenamientos de TCR e IGH) mediante PCR y electroforesis capilar, excepto en los casos con fenotipo «nulo» y para descartar neoplasias B.

Con respecto al LCGTA ALK-, se distinguen dos grupos con características citogenéticas y clinicopatológicas diferentes: uno con reordenamientos de DUSP22 (DUSP22-IRF4 en 6p25, ≈30 % de los casos), que tiende a ser más monomorfo, sin gránulos citotóxicos y otro con reordenamientos de TP63, **menos frecuente** (≈10 %). De forma inusual se da la concurrencia de ambas alteraciones citogenéticas.

RECOMENDACIONES

1. Recordar que no todos los LCGAT ALK+ muestran la gran cantidad de células «*hallmark*» típicas de la variante clásica. Por ello, debido a la gran variabilidad morfológica de estos tumores, no se ha de dudar en incluir ALK1 en el panel de estudio IHQ cuando exista alguna posibilidad de estar ante un LCGAT. Grado C. Evidencia nivel IV.
2. Panel de primera línea: CD45, CD43, CD3, CD4, CD8, CD2, CD5, CD7, CD20, PAX5, CD30, EMA, ALK1. Grado C. Evidencia nivel IV.
3. Estudios de clonalidad linfoide B y T mediante PCR y electroforesis capilar en casos seleccionados. Grado C. Evidencia nivel IV.
4. Los criterios mínimos para diagnosticar LCGTA ALK- son: presencia de células «*hallmark*», patrón de crecimiento cohesivo y expresión intensa y uniforme de CD30. De todas formas, es recomendable remitir estos casos a centros con larga trayectoria y experiencia en el diagnóstico de neoplasias hematolinfoides. Grado C. Evidencia nivel IV.

Bibliografía

1. Benharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L, et al. ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood* 1998; 91: 2076.
2. Feldman AL, Dogan A, Smith DI, et al. Massively parallel mate pair DNA librarysequencing for translocation discovery recurrent t(6;7)(p25.3, q32.3) translocations in ALK negative anaplastic large cell lymphomas. *Blood* 2010; 116: 278.

3. Lamant L, McCarthy K, d'Amore E, et al. Prognostic impact of morphologic and phenotypic features of childhood ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma: results of the ALCL99 study. *J Clin Oncol*. 2011
4. Lamant-Rochaix L, Feldman AL, Delsol G, et al. Anaplastic large cell lymphoma, ALK positive and ALK negative. En: Jaffe ES, Arber DA, Campo E, et al. *Hematopathology*. Second Edition. Saunders, 2017: 673-691.
5. Delsol G, Jaffe ES, Falini B, et al. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK-negative En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (Eds.). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, Fourth Edition. IARC: Lyon 2008: 317-319.
6. Mason DY, Campo E, Harris NL, et al. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK-positive En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (Eds.). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, Fourth Edition. IARC: Lyon 2008: 312-316.
7. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748.
8. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253.
9. Jaffe E, Ashar BS, Clemens MW et al. Best Practices Guideline for the Pathologic Diagnosis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2020 Apr 1;38(10):1102-1111..

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Linfomas T y T/NK: Leucemia de linfocitos grandes granulares, leucemia prolinfocítica, linfoma hepatoesplénico, leucemias NK, linfomas enteropáticos y síndromes linfoproliferativos T pediátricos asociados a VEB

Antonio Martínez

antonmar@clinic.cat

Unidad de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Barcelona.

DEFINICIÓN Y FRECUENCIA DE LA ENTIDAD.

En este capítulo no se describe una sola entidad, sino un grupo de síndromes linfoproliferativos de presentación extranodal y que, aunque pueden afectar la piel no son primariamente cutáneos. Las entidades clínico-patológicas incluidas en este capítulo son muy poco frecuentes representando entre el 2-5 % de los síndromes linfoproliferativos y el diagnóstico preciso es importante por las implicaciones pronósticas y terapéuticas que conlleva. Como en todos los linfomas T, la forma de presentación clínica forma parte esencial de la definición de la entidad y debe orientar todo el proceso diagnóstico. Así, la presencia de una marcada hepatoesplenomegalia es característica de la leucemia prolinfocítica T y del linfoma T hepatoesplénico mientras que la leucemia de linfocitos grandes granulares se manifiesta con baja carga tumoral sin organomegalia o con una esplenomegalia leve, citopenias y frecuentemente asociada a enfermedad autoinmune. La presencia de adenopatías junto con afectación cutánea, en este contexto, favorecería el diagnóstico de leucemia prolinfocítica T o de una leucemia linfoma T del adulto. La afectación de sangre periférica, con linfocitosis, es común a la leucemia prolinfocítica T, la leucemia de linfocitos grandes granulares, las formas aguda y crónica de las leucemia/linfoma T del adulto y a los procesos derivados de linfocitos NK mientras que es excepcional en el linfoma T hepatoesplénico y en el enteropático: en este último es característica la presencia de enteropatía, especialmente en enfermos celíacos. La hipercalcemia es típica de la leucemia/linfoma T del adulto. El origen geográfico del paciente puede ser también útil en la aproximación al diagnóstico. Así, los síndromes linfoproliferativos T de la infancia, se observan fundamentalmente en niños de Asia y América del Sur (especialmente en Méjico) mientras que la leucemia linfoma T del adulto es más frecuente en pacientes emigrantes de Japón, Caribe, América del Sur (Chile y Brasil principalmente), África central e Irán. No obstante, los movimientos migratorios recientes influyen en la distribución de estas entidades, las cuales pueden también afectar a pacientes que no proceden de esas áreas geográficas.

Por la complejidad del diagnóstico y el tratamiento de este grupo de neoplasias, la recomendación es que ante la sospecha de que nos enfrentamos a un proceso de este grupo, el diagnóstico debe realizarse en un centro con experiencia y con posibilidad de realizar un estudio completo genético, inmunofenotípico y molecular, y que preferentemente disponga de experiencia en el tratamiento de estos pacientes.

TIPO DE MUESTRA IDÓNEA PARA EL DIAGNÓSTICO

El tipo de muestra adecuada para el diagnóstico depende de la forma de presentación de la enfermedad. El estudio citomorfológico e inmunofenotípico por citometría de flujo de los linfocitos en sangre periférica y médula ósea, y la biopsia de médula ósea con inmunohistoquímica son mandatorios, en especial en las formas con linfocitosis y en los que no disponemos de una muestra tisular tal como el bazo para el estudio histológico. Mientras que en la leucemia prolinfocítica T, la infiltración medular suele ser difusa o mixta (nodular e intersticial), en la leucemia de linfocitos granulares y el linfoma hepatoesplénico es predominantemente intrasinusoidal. En estas dos últimas entidades y en especial en la leucemia de linfocitos granulares la infiltración puede ser mínima por lo que el estudio inmunohistoquímico es esencial para ponerla de manifiesto. Aunque la esplenectomía se realiza en algunos pacientes con fines diagnósticos y terapéuticos y la histología esplénica permite diferenciar claramente la leucemia prolinfocítica T de la leucemia de linfocitos granulares, no siempre se dispone de ella. La afectación cutánea se halla presente en el 40 % de casos de leucemia/linfoma T del adulto y hasta el 25 % de leucemias prolinfocíticas T. La biopsia cutánea puede ser de ayuda en el diagnóstico diferencial ya que permite distinguir la leucemia prolinfocítica T de linfomas cutáneos T, especialmente del síndrome de Sézary, puesto que en la primera no se aprecia nunca epidermotropismo. Sin embargo, el 50 % de casos de leucemia/linfoma T del adulto muestra epidermotropismo y en estos casos, la biopsia cutánea por sí sola no permite distinguirla de linfomas primarios cutáneos T. El estudio serológico para el virus HTLV-1 es mandatorio para establecer el diagnóstico de leucemia/linfoma T del adulto y se recomienda éste en todos los pacientes emigrantes de zonas endémicas para este retrovirus a los que se diagnostica de linfoma T en la piel o de linfoma T periférico en el ganglio linfático. El título de inmunoglobulinas frente antígenos del virus de Epstein-Barr (EBV), o la carga viral en suero, además del estudio de hibridación in situ para el RNA del virus en el tejido son imprescindibles en el diagnóstico de los síndromes linfoproliferativos pediátricos asociados a EBV así como en el de los linfomas T/NK y las leucemias agresivas de células NK, que a diferencia de las proliferaciones crónicas de células NK son con frecuencia EBV positivas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ERRORES DIAGNÓSTICOS.

El diagnóstico diferencial de estos procesos se plantea esencialmente con proliferaciones reactivas y con otros síndromes linfoproliferativos T.

Linfadenitis reactivas

Algunas formas de presentación pueden imitar un proceso reactivo. La leucemia prolinfocítica, cuando afecta el ganglio, puede remedar un patrón de hiperplasia parafolicular preservando los folículos linfoides. Por ello es esencial disponer de información clínica y del análisis morfológico e inmunofenotípico de los linfocitos de sangre periférica.

De igual manera, los síndromes linfoproliferativos T del niño asociados a EBV pueden preservar exquisitamente la arquitectura del ganglio o de la amígdala. En estos casos, sólo la hibridación in situ para EBERs del EBV destaca una masiva proliferación perifolicular de células T positivas para este virus.

Dermatitis reactivas

La leucemia/linfoma T del adulto en su forma indolente o «*smoldering*» puede manifestarse con un «*rash*» cutáneo exfoliativo con infiltración linfoide muy poco atípica citológicamente que puede confundirse con un proceso inflamatorio o si muestra epidermotropismo con un linfoma T primario cutáneo especialmente con la afectación cutánea por el Síndrome de Sézary o una Micosis Fungoides.

Mucositis reactivas

El diagnóstico del linfoma T/NK nasal se retrasa frecuentemente porque las biopsias muestran solo tejido necrótico desvitalizado o material fibrinoleucocitario, dado que las lesiones son altamente angioinvasivas y producen necrosis. Sólo biopsias profundas pueden demostrar la lesión diagnóstica característica sobre tejido viable.

Otros síndromes linfoproliferativos

La leucemia/linfoma T del adulto en su forma linfomatosa puede presentar una histología ganglionar que no puede distinguirse de los linfomas periféricos T NOS.

Asimismo, la biopsia de médula ósea en la leucemia de linfocitos granulares puede mostrar además de la infiltración leucémica intrasinusoidal o intersticial, nódulos linfoides reactivos compuestos en su mayoría por linfocitos pequeños B CD20+ que pueden dar lugar a un diagnóstico erróneo de linfoma B de bajo grado.

Síndromes linfoproliferativos de infiltración intrasinusoidal

La infiltración intrasinusoidal en una biopsia hepática afecta por linfoma T hepatoesplénico puede ser sutil, con mínima atipia citológica sobre un hígado que muestra la arquitectura preservada. De igual forma, la infiltración intrasinusoidal en el bazo o en la médula ósea de una leucemia de linfocitos grandes granulares o una leucemia crónica de células NK pueden pasar desapercibidas a un patólogo no experto si no se realiza un estudio inmunohistoquímico completo. El estudio de clonalidad del receptor de células T (RCT) mediante técnicas de PCR es mandatorio para descartar proliferaciones de linfocitos granulares reactivas y confirmar el diagnóstico de leucemia ya que las características citológicas e inmunofenotípicas son muy similares en los procesos clonales y los reactivos. Recientemente se han descrito procesos NK indolentes del tracto gastrointestinal que no deben ser confundidos con linfomas NK. Por todo ello, es imprescindible una correcta sospecha clínica en el momento de interpretar la biopsia. Todo caso discordante debería ser revisado por un experto.

PANELES DE IHQ

El abordaje de las neoplasias linfoides T requiere de un número amplio de marcadores, algunos de los cuales solo están disponibles para técnicas de citometría de flujo. En general, el poder definir la línea linfoide vs NK: linfoide T CD8+, CD4+ o doble negativo o doble positivo ayuda a orientar el proceso. La expresión de cadenas del TCR en superficie o citoplasma excluye línea NK, aunque algunos linfomas de tipo NK nasal pueden tener un genotipo y fenotipo T. En los últimos años disponemos de anticuerpos que funcionan en tejido parafinado para identificar células T alfa/beta y gamma/delta. Otros marcadores imprescindibles son CD25, CD56, CD57 y anticuerpos que detectan las granulaciones citotóxicas (TIA-1, Granzima B, Perforina). Además, es imprescindible el uso de hibridación para EBER que, en la mayoría de los casos, no es reemplazable por otros antígenos de latencia del EBV como la proteína LMP1.

En la Tabla 1 se describen los anticuerpos disponibles para tejido en parafina y en la Tabla 2 se resumen las características inmunofenotípicas de los diversos procesos linfoproliferativos T incluidos en este capítulo.

Tabla 1. Lista de marcadores que pueden aplicarse en tejido en parafina para el diagnóstico de linfomas T, NK y T/NK.

Grupo	Marcadores
Célula T	CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD52, TCRBeta, TCRGamma, TCRdelta
Citotóxico	TIA1, granzima B, perforina
Treg	FoxP3, CD25, CD152
NK	CD16, CD56, CD57
IEL*	CD103
Th1	T-Bet
Th2	GATA3
Activación	CD25, CD30
Proliferación	Ki67
EBV	EBER ISH (hibridación in situ), LMP1, EBNA2

*IEL: linfocitos intraepiteliales (*Intraepithelial lymphocyte*).

Tabla 2. Resumen de las características inmunofenotípicas

Entidad	CD3	CD5	CD7	CD4	CD8	CD25	CD16	CD56	CD57	CD52	Gránulos	TCR	EBER
PLL*	+	+	+	60 %	15 %	25 %	-	-	-	+	-	$\alpha\beta$	-
LGL**	+	+/-	+/-	-	85 %	-	+	-/+	+	+	activados	$\alpha\beta$	-
cNK***	+citop	-	-	-	+/-	-	+	+	-	?	activados	-	-
aNK	+citop	-	-	-	-	-	+débil	+	+	?	activados	-	+
NK/T***	+citop	-	?	-	-	30 %	-/+	+	-/+	25 %	activados	-	+
EBV-TLPD pediátrico	+	+	-/+	-	+	-/+	+/-	-	-	?	Tia-1	$\alpha\beta$	+
HSTL	+	-	-	-	-/+	-	+	+/-	-	-/+	incompleto	$\gamma\delta > \alpha\beta$	-/+
ATLL	+	+	-	+	-	+	+/-	+/-	+/-	+	-	$\alpha\beta$	-
EATL tipo I	+	+	-	-	+	25 %	+/-	+	+/-	?	activados	$\alpha\beta$	-

*Coexpresión de CD4 y CD8 en el 25 % de los casos y ausencia de expresión de CD3 y RCT en la membrana en el 20 % de los casos. Una expresión elevada de Tcl-1 es frecuente pero no exclusiva de esta enfermedad

**Expresan gránulos citotóxicos TIA-1, granzima B y perforina independientemente de que la proliferación sea de linfocitos CD8+ o la menos frecuente CD4+

***Expresan gránulos citotóxicos TIA-1, perforina y Granzima B

ESTUDIO CITOGÉNICO/MOLECULAR

El estudio de clonalidad es de gran utilidad en las neoplasias linfoides T dada la ausencia de algún marcador subrogado por inmunohistoquímica, similar a las cadenas ligeras en los linfomas B, que pueda usarse en la rutina diagnóstica. Un inmunofenotipo aberrante con pérdida de expresión de antígenos T es sugestivo pero no definitivo de un proceso clonal. En las proliferaciones de linfocitos granulares deberá determinarse siempre la clonalidad mediante el análisis del reordenamiento de las cadenas Beta o Gamma del RCT mediante PCR. Mediante citometría de flujo, la expresión de un mismo receptor de tipo inhibidor de células NK (KIR) se puede usar como sinónimo de clonalidad en la leucemia de linfocitos granulares T y NK aunque solo permite obtener información en una proporción de casos. Recientemente mutaciones de STAT3 se han implicado en la patogénesis de la leucemia de linfocitos granulares T y NK hallándose presente en alrededor del 20-23 % de pacientes. Hay alteraciones genéticas características y recurrentes en algunos de estos procesos en especial en la leucemia prolinfocítica T que muestra alteraciones recurrentes tales como inv(14)(q11;q32) que involucra el

reordenamiento del oncogén TCL1 (80 % casos) e iso(8q) (60 % de casos). Si bien la citogenética o FISH no son imprescindibles en casos francamente leucémicos y con morfología típica de prolinfocítica T, sí que son de ayuda y corroboran el diagnóstico en las variantes morfológicas y/o en formas de bajo voltaje de leucemia prolinfocítica. La presencia de isocromosoma 7 que puede estudiarse mediante técnica de FISH en parafina puede sustentar el diagnóstico de linfoma T hepatoesplénico. Estos estudios sólo están disponibles en unidades de diagnóstico hematopatológico especializado.

RECOMENDACIONES

1. El grupo de neoplasias que se discuten en este capítulo son entidades clínico-patológicas muy poco frecuentes que requieren para su diagnóstico definitivo la integración de datos clínicos y de laboratorio y de unidades de hematopatología expertas en estos procesos y con gran variedad de técnicas disponibles. Grado C. Evidencia nivel IV
2. El informe final del patólogo debe incluir una descripción detallada de la citología, patrón de infiltración tisular, inmunofenotipo y a ser posible anomalías genéticas/moleculares, especialmente en casos problemáticos con dificultades para establecer un diagnóstico final. Grado C. Evidencia nivel IV
3. Es recomendable referir las muestras a centros de referencia nacionales con experiencia en este tipo de enfermedades en fases iniciales del proceso para un diagnóstico y manejo adecuado del paciente. Grado C. Evidencia nivel IV

*Los autores desean agradecer a las Dras Blanca González y Estella Matutes su colaboración en la redacción de este capítulo.

Bibliografía

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748.
2. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253.
3. Garcia-Herrera A, Song JY, Chuang SS, Villamor N, Colomo L, Pittaluga S, Alvaro T, Rozman M, de Anda Gonzalez J, Arrunategui AM, Fernandez E, Gonzalvo E, Estrach T, Colomer D, Raffeld M, **Gaulard P, Campo E, Jaffe ES, Martinez A.** Nonhepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphomas represent a spectrum of aggressive cytotoxic T-cell lymphomas with a mainly extranodal presentation. *Am J Surg Pathol*. 2011Aug;35(8):1214-25. doi:10.1097/PAS.0b013e31822067d1. PubMed PMID: 21753698;PubMed Central PMCID: PMC3136885.
4. Osuji N, Beiske K, Randen U, Matutes E, Tjonnfjord G, Catovsky D, Wotherspoon A. Characteristic appearances of the bone marrow in T-cell large granular lymphocyte leukaemia. *Histopathology*. 2007 Apr;50(5):547-54. PubMed PMID:17394489.
5. Osuji N, Matutes E, Catovsky D, Lampert I, Wotherspoon A. Histopathology of the spleen in T-cell large granular lymphocyte leukemia and T-cell prolymphocytic leukemia: a comparative review. *Am J Surg Pathol*. 2005 Jul;29(7):935-41. Review. PubMed PMID: 15958859.
6. Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, Koskela H, Leblanc F, Peng Ng K, Olson T, Przychodzen B, Afable M, Gomez-Segui I, Guinta K, Durkin L, Hsi ED, McGraw K, Zhang D, Wlodarski MW, Porkka

- K, Sekeres MA, List A, Mustjoki S, Loughran TP, Maciejewski JP. STAT3 mutations unify the pathogenesis of chronic lymphoproliferative disorders of NK cells and T-cell large granular lymphocyte leukemia. *Blood*. 2012 Oct 11;120(15):3048-57. doi: 10.1182/blood-2012-06-435297. Epub 2012 Aug 2
7. Dungarwalla M, Matutes E, Dearden CE. Polymphocytic leukaemia of B- and T-cell subtype: a state-of-the-art paper. *Eur J Haematol*. 2008 Jun;80(6):469-76. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01069.x. Epub 2008 Mar 10. Review. PubMed PMID:18331594.
 8. Asano N, Kato S, Nakamura S. Epstein-Barr virus-associated natural killer/T-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013 Mar;26(1):15-21. doi:10.1016/j.beha.2013.04.002. Epub 2013 May 25. Review. PubMed PMID: 23768637.
 9. Suzuki R, Takeuchi K, Ohshima K, Nakamura S. Extranodal NK/T-cell lymphoma: diagnosis and treatment cues. *Hematol Oncol*. 2008 Jun;26(2):66-72. doi:10.1002/hon.847. Review. PubMed PMID: 18283711.
 10. Semenzato G, Marino F, Zambello R. State of the art in natural killer cell malignancies. *Int J Lab Hematol*. 2012 Apr;34(2):117-28. doi:10.1111/j.1751-553X.2011.01374.x. Epub 2011 Sep 6. Review. PubMed PMID: 21895989.
 11. Ohshima K. Pathological features of diseases associated with human T-cell leukemia virus type I. *Cancer Sci*. 2007 Jun;98(6):772-8. Epub 2007 Mar 27. Review. PubMed PMID: 17388788.
 12. Matutes E. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. *J Clin Pathol*. 2007 Dec;60(12):1373-7. Review.
 13. Vega F, Medeiros LJ, Gaulard P. Hepatosplenic and other gammadelta T-cell lymphomas. *Am J Clin Pathol*. 2007 Jun;127(6):869-80. PubMed PMID: 17509984.
 14. Wlodarska I, Martin-Garcia N, Achten R, De Wolf-Peeters C, Pauwels P, Tulliez M, de Mascarel A, Brière J, Patey M, Hagemeijer A, Gaulard P. Fluorescence in situ hybridization study of chromosome 7 aberrations in hepatosplenic T-cell lymphoma: isochromosome 7q as a common abnormality accumulating in forms with features of cytologic progression. *Genes Chromosomes Cancer*. 2002 Mar;33(3):243-51. PubMed PMID: 11807981.
 15. Swerdlow SH, Jaffe ES, Brousset P, Chan JK, de Leval L, Gaulard P, Harris NL, Pileri S, Weiss LM; International Lymphoma Study Group. Cytotoxic T-cell and NK-cell lymphomas: current questions and controversies. *Am J Surg Pathol*. 2014 Oct;38(10):e60-71. doi: 10.1097/PAS.0000000000000295. Review. PubMed PMID:25025449.
 16. Montes-Moreno S, King RL, Oschlies I, Ponzoni M, Goodlad JR, Dotlic S, Traverse-Glehen A, Ott G, Ferry JA, Calaminici M. Update on lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract: disease spectrum from indolent lymphoproliferations to aggressive lymphomas. *Virchows Arch*. 2020 May;476(5):667-681. doi: 10.1007/s00428-019-02704-8. Epub 2019 Nov 26. Erratum in: *Virchows Arch*. 2020 Feb 21;; PMID: 31773249.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Linfomas primarios cutáneos

Socorro María Rodríguez Pinilla

smrodriguez@fjd.es

Servicio de Anatomía Patológica, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Linfoma primario cutáneo es el que infiltra de forma primaria la piel. Tanto los linfomas B como los linfomas T sistémicos pueden infiltrar secundariamente la piel y adoptar cualquier patrón morfológico de infiltración por lo que siempre deben ser excluidos mediante un adecuado estudio clínico.

LINFOMAS T PRIMARIOS CUTÁNEOS

Representan el 70 % de los linfomas primarios cutáneos, siendo la micosis fungoides (MF) y sus variantes el tipo más frecuente (~40 %) (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de los linfomas T y NK primario cutáneos según la WHO-EORTC. *La frecuencia dada se refiere a la totalidad de los linfomas primarios cutáneos B y T.

Linfomas T/NK primario cutáneos	Frecuencia (%)*
Curso clínico indolente:	
Micosis fungoides	44
Subtipos y variantes de Micosis fungoides	6
Linfoma primario cutáneo de linfocitos T CD4-positivos de pequeño-mediano tamaño	1
Linfoma NK/T tipo hydroa vacciniforme	2
Desordenes linfoproliferativos CD30+ primario cutáneos	<1
-Linfoma anaplásico de células grandes CD30+ primario cutáneo	8
-Papulosis Linfomatoide.	12
Curso clínico agresivo:	
Síndrome de Sézary	3
Linfoma primario cutáneo de células NK/T de tipo nasal	<1
Linfoma T citotóxico CD8-epidermotropo agresivo primario cutáneo	<1
Linfoma T primario cutáneo gamma/delta	<1
Linfoma T periférico no especificado primario cutáneo	2

LINFOMAS T PRIMARIOS CUTÁNEOS: MICOSIS FUNGOIDES (MF)

El diagnóstico de MF debe restringirse a aquellos pacientes que cursen con historia de lesiones en forma de mancha, placa y finalmente en algunos casos nódulos/tumores. Es más frecuente en adultos, generalmente varones, aunque se ha descrito en niños. El curso clínico es variable, aunque por lo general, prolongado produciéndose ocasionalmente en estadios avanzados afectación ganglionar y visceral (hígado, bazo, pulmón y sangre periférica, principalmente).

Histológicamente se caracteriza por un infiltrado epidermotropo de linfocitos pequeños con escasa atipia citológica que forman cúmulos intraepidérmicos (abscesos de Pautrier). Los linfocitos tumorales suelen expresar CD4 y en la mayoría de los casos hay pérdida de CD7. Se han descrito casos con expresión de CD8, que suelen presentarse en forma de manchas o placas hipo o hiperpigmentadas así como casos con expresión de CD56, TCRgamma y otros con ausencia de expresión de CD4 y CD8. Estos subtipos inmunofenotípicos no suelen presentar diferente comportamiento biológico.

En estadios iniciales el infiltrado linfoide se dispone principalmente en banda en dermis superficial y tanto la atipia citológica como el epidermotropismo pueden ser muy sutiles haciendo muy complicado el diagnóstico. No suele observarse pérdida de expresión de marcadores T ni reordenamientos clonales del gen TCR. A medida que las lesiones se vuelven más tumorales, se pierde el epidermotropismo, el infiltrado dérmico es más denso y difuso y disminuye el componente de células reactivas mientras que las tumorales aumentan en número. Puede observarse transformación histológica, definida como la presencia de más de un 25 % de células grandes de aspecto blástico. Estas células pueden ser CD30-positivas o CD30-negativas. Esto es más común en fases tumorales de MF. Puede adquirirse la expresión de marcadores citotóxicos. En casos de positividad para CD30 se requiere hacer el diagnóstico diferencial con otras entidades del espectro de los desórdenes linfoproliferativos cutáneos CD30 positivos.

Variantes de MF:

- MF folículoatropa: No siempre se observa mucinosis folicular. Se asocia a curso clínico más agresivo.
- MF granulomatosa: Se asocia con granulomas de tipo sarcoideo o con patrones de infiltración tipo granuloma anular. Las células multinucleadas gigantes destruyen y fagocitan las fibras elásticas. No siempre se observa epidermotropismo (50 %). Curso clínico más agresivo que la variante clásica.
- Síndrome de piel laxa granulomatosa: Histológicamente es indistinguible de la MF granulomatosa y se caracteriza por la aparición de una piel laxa y colgante en los grandes pliegues cutáneos y por un curso clínico muy benigno.
- Reticulosis pagetoide: El término se restringe a lesiones únicas en placa de crecimiento lento y progresivo. Se observa un llamativo epidermotropismo por linfocitos con halo claro. Se han descrito casos con expresión de CD4, CD8 e incluso CD30. El pronóstico es muy bueno.

LINFOMAS T PRIMARIOS CUTÁNEOS: SÍNDROME DE SÉZARY (SS)

Es una forma rara de linfoma T primario cutáneo (representa el 3 % de todos los linfomas primario cutáneos). Se caracteriza clínicamente por la presencia de eritrodermia, alopecia, hiperqueratosis palmo-plantar y linfadenopatías. Tan sólo en un 40 % de los casos se observan imágenes de linfocitos atípicos con epidermotropismo por lo que la biopsia cutánea no siempre es del todo útil para el diagnóstico. La mayoría de los autores coinciden en que es necesaria la presencia de >1000 células atípicas con núcleos cerebriformes (células de Sézary o células de Lutzner) en sangre periférica para hacer el diagnóstico de SS; si bien, aún no existen criterios diagnósticos consensuados. El pronóstico es muy malo, con una supervivencia media de 2-4 años.

LINFOMAS T PRIMARIOS CUTÁNEOS: PROCESOS LINFOPROLIFERATIVOS PRIMARIO CUTÁNEOS CD30-POSITIVOS

Incluye un espectro clinicopatológico en el que la clasificación de la WHO-EORTC reconoce tres subgrupos:

Linfoma anaplásico de células grandes primario cutáneo (LACGPC)

Aparece principalmente en pacientes varones adultos, aunque está descrita en niños. Normalmente se trata de una lesión única o de lesiones múltiples localizadas en forma de pápulas o nódulos que frecuentemente se ulceran. A veces regresan espontáneamente tras un periodo medio de 2 meses (23-44 % de los casos). Ocasionalmente pueden presentar recidivas cutáneas (~39 % de los casos). La presencia de lesiones multifocales se ha descrito en el 20 % de los pacientes. La afectación ganglionar locorregional se observa en un 10 % de los casos y no parece tener implicaciones pronósticas. El pronóstico es muy bueno, con una supervivencia global a los 5 años del 76-96 %.

Morfológicamente se caracterizan por una proliferación difusa de células grandes anaplásicas que afecta la dermis y en muchas ocasiones el tejido celular subcutáneo con expresión de CD30 en más de un 75 % de las mismas. Es rara la presencia de epidermotropismo. El infiltrado linfo-leucocitario reactivo acompañante es muy escaso.

La mayoría de los casos expresa CD4 y marcadores citotóxicos (TIA-1, granzima, perforina) y suelen perder CD2, CD5, CD7 y/o CD3. Un 5 % de los casos expresa CD8. De forma ocasional se han descrito casos doble CD4/CD8 negativos.

Papulosis linfomatoide (PL)

La PL se define como un proceso crónico, recurrente y autolimitado de afectación cutánea y en ocasiones de mucosas constituido por una proliferación de células grandes, anaplásicas, de aspecto inmunoblástico o de tipo Hodgkin con abundante infiltrado inflamatorio. Aparece principalmente en adultos de sexo masculino aunque también ha sido descrita en niños. Clínicamente se caracteriza por la aparición en brotes de múltiples pápulas, o nódulos, en tronco y extremidades en diferentes estadios evolutivos (pápula, necrosis, escara) que regresan espontáneamente tras 3-12 semanas dejando cicatrices hiperpigmentadas. Se han descrito varios patrones de infiltración cutáneas que definen los distintos tipos (A-E).

LINFOMAS T PRIMARIOS CUTÁNEOS: LINFOMA T SUBCUTÁNEO DE TIPO PANICULÍTICO (LTSP)

Puede aparecer en adultos o niños, frecuentemente mujeres. Se caracteriza por la aparición de nódulos o placas únicas o múltiples generalmente en tronco y extremidades. Se ulceran con frecuencia. Es rara la afectación extracutánea. Es frecuente la aparición de síntomas sistémicos aunque el síndrome hemofagocítico (SHF) solo ocurre en un 15 % de los casos. Un 20 % de los pacientes presentan algún tipo de enfermedad autoinmune, especialmente lupus eritematoso sistémico. El curso clínico es, por lo general, poco agresivo, especialmente si no presentan SHF.

Histopatológicamente es una proliferación exclusivamente subcutánea por células neoplásicas de diferente tamaño y atipia citológica que se disponen alrededor de adipocitos de forma individual. Es frecuente la necrosis, la cariorexis y la presencia de histiocitos.

El estudio IHQ muestra una proliferación de linfocitos T-citotóxicos frecuentemente CD8 que **expresan fenotipo TCR $\alpha\beta$ (TCRBF1 mediante IHQ) y que, con frecuencia muestran un alto índice proliferativo (Ki67) en torno a vacuolas adiposas.** Es poco frecuente la positividad con CD30 o CD56.

LINFOMAS T PRIMARIOS CUTÁNEOS: LINFOMA T GAMMA-DELTA PRIMARIO CUTÁNEO (LTGDPC)

Suelen debutar en forma de placas, nódulos o tumores úlcero-necróticos diseminados o en miembros inferiores en pacientes adultos añosos sin predilección de sexo. La afectación mucosa es frecuente. Es frecuente una rápida diseminación sistémica, aunque la afectación ganglionar y de la médula ósea es rara. Suelen presentar síntomas sistémicos y SHF, especialmente los pacientes con tumores con predominio de afectación paniculítica. Es un linfoma altamente resistente a la poliquimioterapia con muy mal pronóstico, especialmente los casos con afectación del tejido celular subcutáneo. La supervivencia media es inferior a 15 meses.

El patrón de afectación puede ser dérmico, intraepidérmico o subcutáneo. Dichos patrones pueden aparecer individualmente o en combinación. Las células tumorales también pueden presentar distintos grados de atipia morfológica.

Las células tumorales expresan CD3, TCR γ δ (TCR gamma y/o TCR delta mediante IHQ) y marcadores citotóxicos. La presencia de CD56 es frecuente. Suelen ser CD4/CD8 doble negativos o CD8-positivos.

LINFOMAS T PRIMARIOS CUTÁNEOS: LINFOMA T CITOTÓXICO CD8-EPIDERMOTRÓPICO AGRESIVO PRIMARIO CUTÁNEO (LTC-CD8EA-PC). ENTIDAD PROVISIONAL SEGÚN LA OMS

Suele aparecer en forma de placas, pápulas, nódulos o tumores generalizados con frecuente ulceración. Suele afectar adultos sin predilección de sexo. El curso clínico es agresivo y suele metastatizar en mucosa oral, testículo, bazo, pulmón o SNC con poca afectación ganglionar. La supervivencia media es inferior a 3 años.

Las lesiones tempranas suelen presentar un patrón de infiltración intraepidérmico de tipo pagetoide. En las lesiones establecidas hay epidermotropismo marcado con necrosis de queratinocitos, espongirosis y ulceración. Suele observarse un patrón liquenoide y en banda en dermis superficial con frecuente destrucción de anejos pero sin angioinvasión, angiodestrucción o afectación de fascículos nerviosos. Se observa frecuente afectación de pániculo adiposo.

Las células tumorales suelen expresar CD3, CD8, CD5, CD7, TCRBF1, TIA1. Suelen ser negativos con CD2, CD30, perforina y granzima. No se observa expresión de TCRGamma ni EBV-EBER.

LINFOMAS T PRIMARIOS CUTÁNEOS: LINFOMA T/NK EXTRAGANGLIONAR DE TIPO NASAL

Suele presentarse como múltiples placas o tumores, generalmente ulceradas en tronco y extremidades. Los pacientes son adultos, generalmente añosos y es más frecuente en individuos varones que provienen de Asia, Centro América o América del Sur. Se ha descrito de forma excepcional en niños. Suele presentar síntomas sistémicos y frecuentemente SHF.

Las células tumorales son de tamaño y morfología variable. Se disponen generalmente de forma difusa en dermis y tejido celular subcutáneo, aunque también pueden presentar epidermotropismo. Es muy característica la presencia de angiodestrucción con extensas áreas de necrosis. En ocasiones se observa abundantes células acompañantes de carácter reactivo constituidas por leucocitos, histiocitos y plasmáticas.

Las células neoplásicas son característicamente citotóxicas y expresan EBV-EBER. Suelen presentar expresión de CD3 citoplasmático y CD56 y no suelen expresar CD4 ni CD8. La expresión de TCRBF1 y TCR gamma es variable y de significado clínico impreciso en este grupo.

LINFOMAS T PRIMARIOS CUTÁNEOS: LINFOMA T/NK DE TIPO HYDROA-VACCINIFORME

Forma parte del espectro de lesiones relacionadas con infección crónica por EBV y se relaciona con hipersensibilidad a picaduras de insectos. Se presenta en niños de origen asiático, México, centro América y América del sur. Se caracteriza por la presencia de lesiones en forma de vesículas que evolucionan a pápulas, se ulceran y dejan cicatriz residual. Tienen un curso clínico autoresolutivo y recurrente durante mucho tiempo hasta que finalmente desarrollan afectación sistémica por linfoma. La afectación cutánea ocurre en áreas foto y no fotoexpuestas. Las lesiones mucosas son frecuentes. Se asocian síntomas generales, fiebre, aumento de títulos de IgG frente a EBV y edema facial.

El fenotipo T es más frecuente (75 % de los casos), presenta más síntomas sistémicos y se asocia a mayor agresividad de las lesiones cutáneas. El fenotipo NK (25 % de los casos) aparece en pacientes más jóvenes, presenta un curso clínico más indolente pero mayor tendencia al desarrollo de linfomas NK de tipo nasal y leucemias NK.

El patrón histopatológico es variable con infiltración intraepidérmica (cúmulos de linfocitos pequeños con escasa atipia intraepidérmicos formando vesículas espongióticas), dérmica y perivascular (escasas células en dermis con ligero angiotropismo y destrucción de anejos) o bien extensa con áreas de ulceración epidérmica, infiltración de tejido celular subcutáneo, partes blandas y tejido muscular. En estadios avanzados se observa infiltración ganglionar por linfoma. El tamaño y la atipia citológica es variable y aumenta a medida que evoluciona la enfermedad.

Las células tumorales son EBV-EBER positivas con expresión de CD3 citoplasmático y marcadores citotóxicos. Pueden expresar CD56 y CD30. La expresión de CD4 y CD8 es variable siendo frecuentemente doble negativas. Se ha observado la expresión frecuente de TCRBF1 y en menor medida de TCR-Gamma o la ausencia de expresión de ambos marcadores. Se observan abundantes células de hábito linfocitario negativas para EBV-EBER.

LINFOMAS T PRIMARIOS CUTÁNEOS: PROCESO LINFOPROLIFERATIVO PRIMARIO CUTÁNEO T CD4-POSITIVO DE CÉLULAS PEQUEÑAS-MEDIANAS

Es un proceso linfoproliferativo que se presenta como nódulos únicos en región de cabeza, cuello y parte superior del tronco. Se han descrito casos con lesiones múltiples. Ocurren en adultos, y tienen un curso clínico benigno.

Histopatológicamente se observa una proliferación difusa dérmica de células de pequeño-mediano tamaño con no más de un 20 % de células grandes. Hay escaso folículotropismo, con presencia de «*Grenz zone*», escasos centros germinales reactivos de pequeño tamaño generalmente en áreas profundas y puede observarse abundante componente B reactivo acompañante, así como plasmáticas, eosinófilos, histiocitos y células gigantes multinucleadas.

Las células neoplásicas expresan CD3, CD4 y característicamente marcadores T de fenotipo centrofolicular como PD1, CXCL13, BCL6 y en ocasiones CD10. No suelen observarse restricción de cadenas ligeras en el componente linfoplasmocitario.

PROCESO LINFOPROLIFERATIVO PRIMARIO CUTÁNEO ACRAL, T CD8-POSITIVO.

Neoplasia linfoide de comportamiento indolente, monomórfica, de localización preferente en piel acral. Supone <1 % de los linfomas cutáneos. Clínicamente son lesiones papulo-nodulares, usualmente monolesionales. Las células son pequeñas y medianas, con patrón de infiltración dérmico, sin epidermotropismo significativo y fenotipo CD3+TCRbF1+CD8+PD1-CD30- y citotóxico (TIA1+) con expresión aberrante de CD68 como marcador característico. El índice proliferativo es <10 %. Se identifican reordenamientos de TCR mediante análisis molecular.

LINFOMAS B PRIMARIOS CUTÁNEOS

Representan el 30 % de los linfomas primarios cutáneos.

LINFOMAS B PRIMARIOS CUTÁNEOS: LINFOMA B DE LA ZONA MARGINAL PRIMARIO CUTÁNEO (LMPC)

Este tipo de linfomas suponen el 7 % de los linfomas primarios cutáneos. Son de muy buen pronóstico con una supervivencia global específica de enfermedad del 99-100 % a los 5 años. Suelen presentar recidivas ocasionales pero no suelen tener afectación extracutánea. Entre los pacientes con linfoma B de la zona marginal de presentación primaria cutánea tan sólo un 2 % presentan infiltración franca de la médula ósea, momento en el que dejan de considerarse cutáneos. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples, en forma de pápulas, nódulos o placas principalmente en el tronco y extremidades. De forma inhabitual pueden tener un curso clínico intercurrente (aparición y desaparición de las lesiones espontáneamente). La desaparición espontánea puede asociarse con la aparición de anetodermia.

Histopatológicamente presentan un patrón de afectación dérmica difuso o pseudonodular constituido por folículos linfoides de centros germinales reactivos y expansión de linfocitos del área marginal que disecan los haces de colágeno. Se acompañan de un número variable de células dendríticas multinucleadas y blastos. Hay abundantes células de hábito linfoplasmocitode o plasmáticas maduras en la periferia de la lesión y bajo la epidermis.

Las células neoplásicas del área marginal expresan CD20, CD79a y BCL2 y son CD10 y BCL6 negativas. Las células plasmáticas expresan CD138 y CD79a pero son CD20 negativas y presentan restricción de cadenas ligeras en el estudio inmunohistoquímico en el 75 % de los casos. Los linfocitos B del centro germinal de carácter reactivo expresan CD10 y BCL6 pero son BCL2 negativos. Se ha descrito positividad nuclear con BCL10 (46 % de los casos) y se asocia con tumores agresivos localmente.

Se describen dos subtipos:

- Con cambio de clase de las inmunoglobulinas (Igs) y expresión de IgG, principalmente IgG4; presenta abundantes linfocitos T reactivos acompañantes de fenotipo TFH2 y escasa células B neoplásicas.
- Sin cambio de clase de las Igs; expresan IgM, y suelen acompañarse de proliferaciones difusas de células B, expresión de CXCR3, y asociarse con infección por *Borrelia burgdorferi*.

LINFOMAS B PRIMARIOS CUTÁNEOS: LINFOMA B CENTROFOLICULAR PRIMARIO CUTÁNEO (LCFPC)

Representan el 9-11 % de los linfomas primarios cutáneos. Frecuentemente se presentan como placas o tumores múltiples o solitarios en la región del tronco, de la cabeza o el cuello. A veces se presentan como placas eritematosas con nódulos sobre ellas («Linfoma de Crosti») y algunos pacientes presentan múltiples lesiones papulosas de pequeño tamaño alejadas 10-15 cm de la lesión principal.

El pronóstico es muy bueno, con una supervivencia global superior al 95 % a los 5 años. Los casos de presentación multifocal o de localización en piernas parecen tener peor pronóstico. Se ha descrito la progresión a linfoma B difuso de células grandes.

Histopatológicamente se definen como una proliferación de centrocitos y centroblastos que puede adoptar un patrón nodular, mixto (nodular y difuso) o difuso. Las células tumorales se acompañan de numerosas células T de carácter reactivo. Algunos LCFPCs presentan morfología fusocelular. A diferencia de los linfomas foliculares ganglionares los LCFPC no se gradan.

Las células tumorales expresan CD20 y CD79a. Son característicamente BCL6 positivos. Se observa positividad variable con CD10 en los de patrón de crecimiento nodular. No se observa expresión de MUM1.

La expresión de BCL2 está más restringida que la contrapartida ganglionar. Su presencia en más del 50 % de las células tumorales en LCFPC constituidos por células grandes y patrón de crecimiento difuso se asocia a peor pronóstico. En casos con una expresión intensa y difusa de BCL2, se debe descartar que se trate de una forma secundariamente cutánea de linfoma B folicular. La presencia de translocación entre los genes IgH@/BCL2 se detecta hasta en un 10-41 % de los LCFPCs. Sin embargo, se recomienda igualmente descartar clínicamente en estos casos afectación cutánea por un linfoma B folicular sistémico.

LINFOMAS B PRIMARIOS CUTÁNEOS: LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES PRIMARIO CUTÁNEO DE TIPO PIERNAS (LBDCG-PCTP)

Representan el 4 % de los linfomas primarios cutáneos. Son linfomas agresivos con una supervivencia a los 5 años del 55 %. Se presentan característicamente en las piernas, aunque no son exclusivos de esta localización (15-20 % otra localización). Son más frecuentes en personas añosas y frecuentemente mujeres. Suelen cursar en forma de nódulos únicos o múltiples, uni o bilaterales. Presentan rápido crecimiento y gran tendencia a la diseminación extracutánea (50 %), principalmente a ganglios locorreregionales.

Histopatológicamente se caracterizan por un infiltrado difuso dérmico de células de mediano-gran tamaño y aspecto inmunoblástico o centroblástico que frecuentemente alcanzan el tejido celular subcutáneo y respetan la epidermis. No se observan células B de pequeño tamaño y el componente reactivo de fenotipo T es muy escaso y frecuentemente limitado al área perivascular.

Las células tumorales expresan CD20, CD79a y BCL2. Pueden expresar CD10 y BCL6. De forma característica presentan expresión de IgM, MUM1 y FOXP1 en la mayoría de los casos. La mutación L265P de MYD88 se encuentra en un porcentaje variable de casos de LBDCG-PCTP según las series (33-61 %).

LINFOMAS B PRIMARIOS CUTÁNEOS: OTROS TIPOS/SUBTIPOS DE LINFOMAS B DIFUSOS DE CÉLULAS GRANDES (LBDCG) (MUY INFRECIENTES)

Se han descrito principalmente y representan la afectación cutánea por un linfoma sistémico en la mayoría de los casos, Linfomas B con características intermedias entre linfomas de Burkitt y linfoma B difuso de células grandes, Linfoma primario de cavidades extracavitario, Linfomas plasmablastos, Linfoma B rico en células T, Linfomas asociados a inmunosupresión (asociados a la edad avanzada, uso de metotrexato y procesos linfoproliferativos de tipo úlcera-mucocutánea), Granulomatosis linfomatoide, Linfoma B linfoblástico.

El linfoma B intravascular aunque normalmente es multisistémico (suele afectar al sistema nervioso central y pulmón) puede tener un patrón de afectación exclusivamente cutánea. Se caracteriza por la presencia de células neoplásicas grandes en el interior de la luz de estructuras vasculares de pequeño-mediano calibre en dermis o tejido celular subcutáneo. Clínicamente se caracteriza por la aparición de manchas o placas violáceas o lesiones de tipo telangiectásico en piel de extremidades inferiores o tronco. Se ha descrito la colonización exclusiva de tumores vasculares benignos (hemangiomas) y la extravasación de escasas células tumorales a dermis perivascular. Aunque requiere tratamiento quimioterápico es de mejor pronóstico que el de presentación sistémica. Demostrar el inmunofenotipo B es esencial para descartar otros procesos neoplásicos con similar presentación clínico-patológica como el LACGPC o Linfoma T/NK de tipo nasal.

TIPO DE MUESTRA IDÓNEA PARA EL DIAGNÓSTICO

Biopsia incisional o escisional cutánea que incluya epidermis, dermis y tejido adiposo.

Biopsia-cilindro de médula ósea: Su indicación es controvertida en linfomas T de curso clínico indolente y en Linfoma B de la zona marginal primario cutáneo. En los linfomas B y T agresivos está indicada como método de estadiaje.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ERRORES DIAGNÓSTICOS

Los casos de linfomas cutáneos plantean diagnóstico diferencial histopatológico con una amplia variedad de procesos no neoplásicos. Entre ellos se destacan:

- MF en estadio inicial versus procesos inflamatorios (eccema, psoriasis, etc.) versus reacción a fármacos.
- MF CD8-positiva vs vitiligo.
- MF granulomatosa vs procesos inflamatorios de carácter granulomatoso (tuberculosis, hongos, sarcoidosis, granuloma anular, etc.)
- LACGPC con abundante componente inflamatorio vs PL vs procesos virales, pioderma, reacción a fármacos, etc.
- La variante hiperplásica pseudoepiteliomatosa de LACGPC debe diferenciarse de carcinomas epidermoides.
- LTSP vs paniculitis lúpica. Este diagnóstico diferencial es especialmente difícil en niños.
- LMPC y LCFPC vs Hiperplasia folicular cutánea.

Este diagnóstico diferencial debe tener en cuenta principalmente características clínicas de la enfermedad y debe realizarse una adecuada correlación clínico-patológica. En caso de sospecha de proceso linfoproliferativo es preciso realizar un estudio IHQ apropiado y estudios moleculares en casos seleccionados.

PANELES DE INMUNOHISTOQUÍMICA (IHQ) E HIBRIDACIÓN IN SITU CROMOGENICA (HIS-C)

Dado el amplio espectro de LPC se aconseja inicialmente definir si se trata de un proceso B o T y posteriormente según el patrón morfológico y las características clínicas del paciente ampliar la batería de marcadores inmunohistoquímicos.

Panel de primera línea: CD45 (ALC), CD20, CD3, CD4, CD8, CD30, ki67.

Paneles de segunda línea:

Línea T: CD5, CD7, TCRBF1, TCR-Gamma, TCR-delta, CD56, ALK, EBV-EBER, PD1.

Línea B: BCL2, BCL6, CD10, KAPPA, LAMBDA, MUM1.

Paneles de tercera línea: TdT, TCL1, CD123, CD68, FOXP3, CD25.

Si el caso no es claramente tipificable con los estudios previos considerar infiltrados de tipo leucémico (leucemia cutis, neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas), linfoma linfoblástico, leucemia T-prolinfocítica y leucemia-linfoma T del adulto.

CITOGENÉTICA Y MOLECULAR

Se recomienda la determinación molecular de clonalidad linfoide de Ig y TCR mediante PCR como método complementario al diagnóstico y evaluación de recidivas (véase apartado de diagnóstico

molecular). Se debe tener en cuenta que en estadios iniciales de la MF debido a la escasez de infiltrado tumoral pueden no encontrarse reordenamientos clonales de los genes de TCR. A su vez, se pueden encontrar reordenamientos clonales T en algunos procesos de carácter reactivo. Ocasionalmente, en algunos procesos neoplásicos de estirpe T/NK el estudio molecular muestra un patrón policlonal del gen TCR.

Se observan reordenamientos clonales de los genes de Ig en la mayoría de los linfomas B primario cutáneos (80-83 % de los LMPC; un 91-100 % de los LCFPC y en un 100 % de los LBDCG-PCTP). Sin embargo, se han descrito también en un 4-22 % de los infiltrados reactivos B de carácter no neoplásico. Se encuentran a su vez reordenamientos clonales T hasta en un 35 % de los casos de linfoma B de la zona marginal primario cutáneo.

En aproximadamente un 26 % de los LACGPC se ha descrito la translocación del gen IRF4 (6p25.3). Adicionalmente se ha descrito la presencia de la translocación del *locus* 6p25.3 afectando al gen DUSP22-IRF4 en un 20-57 % de los LACGPC, en un subgrupo de PL con patrón morfológico bifásico, en un 8 % de linfomas T periféricos sin rasgos específicos y en un 30 % de linfomas T anaplásicos sistémicos ALK-negativos.

En los LMPC se han descrito traslocaciones afectando a las cadenas pesadas de las IgGs (IGH) y a los genes MALT y FOXP1, respectivamente: t(14;18)(q32;q21) y t(3,14)(p14.1;q32), respectivamente. No se han encontrado reordenamientos similares a los descritos en el linfoma del área marginal (MALT) de tipo gástrico, t(11;18)(q21;q21) o t(1;14)(p22;q32).

La presencia de translocación entre los genes IgH@/BCL2 se detecta hasta en un 10-41 % de los casos de LCFPC. Sin embargo, se recomienda descartar en estos casos afectación cutánea por un linfoma folicular sistémico.

Se ha demostrado de forma frecuente translocación de los genes CMYC y BCL6 y amplificación de los genes BCL2 y MALT1 en LBDCG-PCTP. La mutación L265P de MYD88 se encuentra en un porcentaje variable de casos de LBDCG-PCTP según las series (33-61 %).

RECOMENDACIONES

1. La biopsia incisional amplia y escisional incluyendo epidermis y tejido celular subcutáneo de la lesión cutánea es el método de elección para el diagnóstico inicial de los casos con sospecha de proceso linfoproliferativo primariamente cutáneo. Las biopsias tipo «punch» no son adecuadas para el diagnóstico. Grado C. Evidencia nivel IV.
2. Se deben descartar procesos reactivos que simulan linfomas: vitiligo, paniculitis lúpica, cambios secundarios a fármacos, infecciones virales, etc. Grado C. Evidencia nivel IV.
3. Se recomienda estudio histopatológico convencional con H-E y un panel inmunohistoquímico básico que incluya marcadores B y T para el diagnóstico inicial. Grado C. Evidencia nivel IV.
4. Panel de primera línea: CD45 (ALC), CD20, CD3, CD4, CD8, CD30, ki67. Grado C. Evidencia nivel IV
 Panel de segunda línea: Grado C. Evidencia nivel IV.
 - Línea T: CD5, CD7, TCRBF1, TCRGamma, CD56, ALK, EBV-EBER, PD1.
 - Línea B: BCL2, BCL6, CD10, KAPPA, LAMBDA, MUM1.
5. La presencia de clonalidad en el estudio molecular mediante PCR de los genes Ig y TCR es un dato a favor del diagnóstico de linfoma en un contexto clínico morfológico y fenotípico adecuado. Su ausencia no excluye el diagnóstico de proceso linfoproliferativo y su presencia aislada, en ausencia de otros datos clínicos y anatomopatológicos, no es suficiente. Grado C. Evidencia nivel IV.

6. Se recomienda incluir dentro del grupo de linfomas primarios cutáneos T o B no clasificables aquellos casos que no cumplan los criterios establecidos para las diferentes entidades descritas por la WHO-EORTC. Grado C. Evidencia nivel IV.
7. Es preciso tratar de establecer una buena correlación clínico patológica en cada caso para una correcta clasificación del mismo según la OMS. Grado C. Evidencia nivel IV.

REFERENCIAS

1. Quintanilla-Martinez L, Jansen PM, Kinney MC, et al. Non-mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphomas: report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology workshop. *Am J Clin Pathol.* 2013;139:491-514.
2. Swerdlow SH, Quintanilla-Martinez L, Willemze R, et al. Cutaneous B-cell lymphoproliferative disorders: report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology workshop. *Am J Clin Pathol.* 2013;139:515-535.
3. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, et al. Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol.* 2007;25:1581-1587.
4. Burg G, Kempf W, Cozzio A, et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *Journal of cutaneous pathology.* 2005;32:647-674.
5. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005;105:3768-3785.
6. Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2013;88:73-76.

Consenso SEAP-SEHH-GOTEL: Neoplasias de células histiocíticas y de células dendríticas

Antonio Martínez

antonmar@clinic.cat

Unidad de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Barcelona.

DEFINICIÓN Y FRECUENCIA DE LA ENTIDAD

Las neoplasias de células dendríticas e histiocitarias son el grupo de tumores hematolinfoides menos frecuentes de todos, representando <1 % de los tumores que se presentan en ganglios linfáticos y partes blandas. Dentro de este grupo se incluyen principalmente el sarcoma histiocítico, los tumores derivados de células de Langerhans, el sarcoma de células dendríticas interdigitantes y el sarcoma de células foliculares dendríticas.

Estas neoplasias pueden aparecer en cualquier edad, sin embargo, son más frecuentes en la edad adulta (40-50 años). La etiología es desconocida en la mayoría de casos, con excepción de algunos casos de sarcomas de células foliculares dendríticas que se desarrollan sobre enfermedad de Castleman hialino-vascular y en las variantes tipo pseudotumor inflamatorio en que el virus de Epstein-Barr juega un papel importante, pues se ha demostrado estar en forma monoclonal en virtualmente todas las células neoplásicas.

La mayoría de estos tumores se presentan como linfadenopatía indolora aislada o bien como masa de partes blandas y tienen un pronóstico variable en función de la entidad, siendo los sarcomas de células foliculares dendríticas los de curso clínico más indolente y los sarcomas histiocíticos y los sarcomas de células de Langerhans los de peor pronóstico con una mortalidad alrededor del 50 %.

TIPO DE MUESTRA IDÓNEA PARA EL DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de estas entidades se basa principalmente en el estudio morfológico e inmunofenotípico, siendo por tanto la biopsia escisional del tejido extraganglionar o del ganglio linfático afectado el procedimiento diagnóstico de elección. Sin embargo, cuando el contexto clínico del paciente no permita el estudio completo de la masa/ganglio afecto, una biopsia con aguja gruesa (BAG) con material suficiente para poder realizar un estudio inmunohistoquímico amplio podría estar indicado.

Es necesaria la realización de una biopsia medular para el correcto estadiaje del paciente. En casos con sospecha de sarcoma histiocítico, una afectación difusa de la médula nos tendría que hacer considerar también el diagnóstico de leucemia monocítica aguda, ya que cuando estos tumores afectan la médula, normalmente es de forma parcheada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ERRORES DIAGNÓSTICOS

Para el adecuado diagnóstico de las neoplasias de células histiocitarias y dendríticas, es necesario no solamente el estudio morfológico sino también un panel inmunohistoquímico amplio para descartar las principales entidades con las que hay que establecer el diagnóstico diferencial.

Proliferaciones histiocitarias reactivas: en este caso el diagnóstico es puramente morfológico. Citológicamente el sarcoma histiocítico tiene características evidentes de malignidad a diferencia de los núcleos ovales, con cromatina fina que encontramos en las proliferaciones histiocitarias reactivas.

Sarcoma histiocítico: Por definición tiene que existir:

- Expresión de uno o más marcadores de diferenciación histiocitaria, incluyendo
 - CD163 (tinción de membrana y/o de citoplasma),
 - CD68 (clones KP1 y PGM1) (tinción granular de citoplasma y/o patrón de Golgi)
 - Lisozima (tinción granular de citoplasma y/o patrón de Golgi).
- Ausencia de marcadores de
 - Células de Langerhans (CD1a*, langerina)
 - Células Foliculares dendríticas (CD21, CD35, CD23)
 - Células Mieloides (CD33, CD13, Mieloperoxidasa)
 - Epiteliales (pancitoqueratinas, EMA)
 - Melanocíticos (HMB45, MelanA)

Puede existir expresión focal de CD15, S100, CD45, CD45RO, HLA-DR. CD4 es generalmente positivo.

* Existe algún caso descrito con expresión focal y débil.

Sarcoma de células foliculares dendríticas: Para un diagnóstico de seguridad hay que demostrar positividad para uno o más marcadores de células foliculares dendríticas (CD21, CNA42, CD35 o CD23), aunque a veces la positividad es solamente focal, especialmente en las variantes más agresivas o en las pseudotumor inflamatorio-like. Otros marcadores que suelen ser positivos son CXCL13, EGFR, Vimentina y fascina. Hay que tener en cuenta que también pueden ser positivos, aunque de manera focal, CD68, EMA, S100, CD20, CD45 o queratinas.

Sarcoma de células dendríticas interdigitantes: Las células expresan intensa e invariablemente S100 siendo negativas para langerina. Otros marcadores que pueden ser positivos son vimentina, HLA-DR y fascina. CD68 también puede ser positivo. Los marcadores de células foliculares dendríticas (CD21, CD35 y CD23), mieloperoxidasa y CD34 son negativos. CD1a aunque generalmente negativo, se ha reportado algún caso con positividad focal y débil.

Histiocitosis de células de Langerhans y Sarcoma de células de Langerhans: Las células de Langerhans son positivas para CD1a, proteína S100 y/o langerina aunque en casos de SCL la tinción puede ser focal o débil.

Otros marcadores que pueden ser positivos son HLA-DR, CD68, CD45, Vimentina y Lisozima. Los marcadores de células foliculares dendríticas son negativos (CD21, CD23, CD35). Para diferenciar el SCH de la HCL es importante la morfología ya que las HCL las células de Langerhans son citológicamente «benignas» y se acompaña frecuentemente de eosinófilos. En casos de SCL el acompañamiento de eosinófilos está o bien ausente o estos son escasos. Aunque hay casos de HCL con tasas mitóticas altas, generalmente son bajas. Clínicamente puede existir superposición entre estas dos entidades ya que también existen casos de HCL con afectación multiorgánica.

Leucemia monocítica: A diferencia del SH, Generalmente tiene presentación sistémica y además expresa marcadores de diferenciación mieloides como CD33 y CD34.

Otros diagnósticos que hay que tener en cuenta ya que morfológicamente pueden remedar neoplasias histiocitarias/dendríticas son el linfoma difuso de células grandes B, los linfomas anaplásicos,

el melanoma o casos de carcinomas indiferenciados. Sin embargo, el estudio inmunohistoquímico nos permitirá en cualquiera de estos casos llegar al diagnóstico definitivo.

PANELES DE IHQ

El abordaje de las neoplasias histiocitarias/dendríticas debe incluir un panel inmunohistoquímico amplio, en primer lugar, descartar neoplasias más frecuentes que morfológicamente pueden ser similares y, en segundo lugar, incluir otra serie de marcadores para la mejor subclasificación de las diversas entidades.

Los marcadores de origen histiocitario/dendrítico que se recomienda utilizar en primer lugar son CD68 (clones PGM1 y/o KP1), CD1a, lisozima, S100, CD21 y CD23. De este modo podemos subclasificar alrededor del 90 % de los casos.

Otros marcadores que serían de utilidad para el 10 % restante serían CD163, langerina, CD35.

CITOGENÉTICA/MOLECULAR

Aunque todavía no existe ninguna alteración molecular recurrente reconocida en la última clasificación de la OMS (2008) para este tipo de neoplasias, estudios recientes sugieren implicaciones importantes de la vía de BRAF en la patogénesis o en la transformación de las neoplasias de células histiocitarias y dendríticas. Así se ha encontrado la mutación BRAFV600E en histiocitosis de células de Langerhans (~60 %), sarcoma histiocítico (~60 %) y en la enfermedad de Erdheim-Chester (~60 %) (véase capítulo de molecular).

Además, estudios recientes, sugieren que los pacientes con mutaciones de BRAF podrían beneficiarse de tratamientos con inhibidores del mismo.

RECOMENDACIONES

1. Se trata de entidades muy poco frecuentes y cuyo diagnóstico es de exclusión en la mayoría de los casos, de modo que para el adecuado diagnóstico es necesario un conocimiento del estado clínico y analítico del paciente, así como un extenso estudio morfológico e inmunohistoquímico para descartar otras entidades. Grado C. Evidencia nivel IV.
2. Panel de IHQ: CD68 (clones PGM1 y/o KP1), CD1a, lisozima, S100, CD21, CD23, CD163, langerina, CD35. El uso del panel de inmunohistoquímica propuesto, permitiría virtualmente la subclasificación de la gran mayoría de estas neoplasias. Sin embargo, se dispone también de otras técnicas como la microscopía electrónica que pueden ser de utilidad en determinados casos. Grado C. Evidencia nivel IV.
3. Al tratarse de tumores de difícil abordaje diagnóstico, se recomienda la derivación del caso a hospitales con larga trayectoria y experiencia en el diagnóstico de neoplasias hematolinfoides. Grado C. Evidencia nivel IV.

*Los autores desean agradecer a la Dra. Blanca González su colaboración en la redacción de este capítulo.

Bibliografía

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748.
2. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253.
3. Pileri et al. *Histopathology* 41, 1–29 (2002). Tumours of histiocytes and accessory dendritic cells: an immunohistochemical approach to classification from the International Lymphoma Study Group based on 61 cases.
4. Kairouz et al. *Am J Hematol*. 2007 Oct;82(10):924-8. Dendritic cell neoplasms: an overview.
5. Hornick JL et al. *Am J Surg Pathol*. 2004 Sep;28(9):1133-44. Extranodal histiocytic sarcoma: clinicopathologic analysis of 14 cases of a rare epithelioid malignancy.
6. Go H et al. *Histopathology*. 2014 Aug;65(2):261-72. Frequent detection of BRAF(V600E) mutations in histiocytic and dendritic cell neoplasms.
7. Bubolz AM et al. *Oncotarget*. 2014 Jun 30;5(12):4060-70. Potential clinical implications of BRAF mutations in histiocytic proliferations.
8. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, von Deimling A, Helias-Rodzewicz Z, Hervier B, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood*. 2012 Sep 27;120(13):2700-3.
9. Mehes G, Irsai G, Bedekovics J, Beke L, Fazakas F, Rozsa T, et al. Activating BRAF V600E Mutation in Aggressive Pediatric Langerhans Cell Histiocytosis: Demonstration by Allele-specific PCR/Direct Sequencing and Immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol*. 2014 Aug 12.
10. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans

RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE TRABAJO DE NEUROLOGÍA

Cambios más relevantes incorporados en la nueva clasificación de tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) OMS 2021 (5ª Edición)

Elena Martínez Sáez¹, Cristina Carrato², Cristina Jou³, Eloy Rivas⁴, Laura Zaldumbide⁵, Aurelio Hernández Laín⁶

1. *H.U. Vall d'Hebron (Barcelona).*
2. *H.U. Germans Trias i Pujol (Barcelona).*
3. *Hospital Sant Joan de Deu (Barcelona).*
4. *H.U. Virgen del Rocío (Sevilla).*
5. *H.U. de Cruces, Osakidetza (Barakaldo).*
6. *H.U. 12 de Octubre (Madrid).*

GENERALIDADES

La clasificación que presentamos es la 5ª clasificación de la OMS de tumores de SNC (las previas eran de los años 1979, 1993, 2000 y 2007). La de 2016 fue una actualización de la 4ª edición de 2007, pero en esta nueva edición de 2021 se han añadido también las actualizaciones de CIMPACT-NOW.

El cambio fundamental es la incorporación de alteraciones moleculares en la clasificación.

En esta edición se usa el término «tipo» en vez de «entidad» y se usa «subtipo» en vez de «variante».

Para el grado tumoral, se pasa a números arábigos en vez de romanos (p.ej. grado 3 en vez de III, grado 4 en vez de IV).

Se elimina el término astrocitoma difuso y astrocitoma y oligodendroglioma anaplásico, y se utiliza sólo el grado (p.ej. ya no se llamaría astrocitoma difuso (se denomina astrocitoma grado 2), ni tampoco astrocitoma y oligodendroglioma anaplásico, (se llamarían astrocitoma y oligodendroglioma grado 3, respectivamente).

Cuando se establece el grado en el diagnóstico, se utiliza el término: «**CNS WHO grado...**»

Tradicionalmente el grado se daba sólo en base a criterios histológicos. En esta edición se han **añadido factores moleculares para el grado (como determinación de CDKN2A/B, TERT, EGFR...)**.

El sufijo «NOS» se refiere a cuando no se han realizado (o no ha sido posible técnicamente) los estudios moleculares precisos para la clasificación.

El sufijo «NEC» se utiliza cuando se han realizado los estudios moleculares oportunos, pero los resultados «no encajan» para establecer el diagnóstico de un determinado tipo de tumor de la WHO. Se establecería un diagnóstico llamado «descriptivo», que combinaría aspectos histológicos y moleculares.

No se recomienda una técnica específica para realizar los distintos marcadores moleculares. Se han incorporado nuevas tecnologías moleculares para la clasificación, como es el caso de los perfiles de metilación.

Se incorporan unas tablas diagnósticas en cada tipo de tumor, que incluye «Criterios necesarios o esenciales» y «Criterios deseables».

Los Gliomas, Tumores Glioneuronales y Tumores Neuronales se dividen en 6 familias diferentes: (1) Gliomas difusos de tipo adulto; (2) Gliomas difusos de bajo grado de tipo pediátrico; (3) Gliomas difusos de alto grado de tipo pediátrico; (4) Gliomas astrocíticos circunscritos; (5) Tumores glioneuronales y neuronales y (6) Ependimomas.

Los tumores del plexo coroideo se separan de la categoría de Gliomas, Tumores Glioneuronales y Tumores neuronales

También se han producido algunos cambios de nomenclatura de tumores que existían en la clasificación previa. Por ejemplo, el glioma difuso de la línea media se designa ahora como «H3 K27-alterado» en lugar de «H3 K27M-mutado».

Los meningiomas han quedado como un solo tipo con 15 subtipos. Los meningiomas cordoides y de células claras se siguen considerando grado 2; sin embargo, los meningiomas rabdoides y papilares, que en la clasificación previa se clasificaban directamente como grado 3, en la clasificación actual de 2021, se precisa tener los criterios histológicos de grado 3 de malignidad habituales. Además, para establecer el grado 3 en los meningiomas, se incorporan factores moleculares como la presencia de mutación de TERT o delección en homocigosis de CDKN2A/B.

El término «hemangiopericitoma» ha sido retirado, denominándose actualmente «tumor fibroso solitario» (en lugar del término híbrido «tumor fibroso solitario/hemangiopericitoma» utilizado en la actualización de 2016).

En las clasificaciones anteriores, el craneofaringioma adamantinomatoso y el craneofaringioma papilar se consideraban subtipos (variantes) de craneofaringioma, mientras que ahora se clasifican como tipos tumorales distintos.

Se incluye el nuevo término Tumor neuroendocrino de hipófisis propuesto por el grupo de tumores de endocrino, denominándose actualmente con el término mixto: Adenoma de hipófisis/tumor neuroendocrino de hipófisis.

GLIOMAS DIFUSOS DE TIPO ADULTO

La nueva clasificación de la OMS de los tumores del Sistema Nervioso Central de 2021 divide los gliomas difusos (o infiltrantes) en gliomas «de tipo adulto» (los más frecuentes en edad adulta y muy infrecuentes entre los niños) y gliomas «de tipo pediátrico» (los más frecuentes en población pediátrica, aunque también pueden observarse en adultos, sobre todo en adultos jóvenes).

Con respecto a la clasificación previa de 2016, la nueva OMS continúa basándose en criterios tanto morfológicos como moleculares para establecer el diagnóstico integrado de los gliomas difusos, pero incorpora, además de los criterios moleculares de tipo histológico (como la codelección de 1p/19q), criterios moleculares de grado (Tabla 1). Además, restringe el término glioblastoma a los gliomas de grado 4 sin mutación de IDH.

La actual clasificación de la OMS 2021 establece criterios diagnósticos necesarios (o esenciales) y criterios deseables para cada una de los tipos de tumores (Tabla 2).

Los gliomas difusos «de tipo adulto» son el astrocitoma, IDH mutado (IDH-mutado); el oligodendroglioma, IDH mutado y 1p/19q codeleccionado (1p/19q codel) y el glioblastoma, sin mutación de IDH (GB, IDH-no mutado).

Astrocitoma IDH-mutado

Son gliomas infiltrantes con mutación de IDH y pérdida de la expresión de ATRX (o mutación del gen ATRX) (como rasgo de su naturaleza astrocitaria) o bien ausencia de codeleción de 1p/19q (que descarta se trate de un oligodendroglioma), un criterio necesario en aquellos casos que conservan la expresión nuclear de ATRX.

Existen 3 grados de malignidad (Tabla 1): astrocitoma IDH mutado (IDHmut) grado 2 (ya no se utiliza el término «astrocitoma difuso»); astrocitoma IDHmut grado 3 (ya no se utiliza el término «astrocitoma anaplásico») y astrocitoma IDHmut grado 4 (y no glioblastoma, que se restringe al grupo de tumores IDH-no mutado).

La distinción entre grado 2 y grado 3 se realiza en base a la actividad mitótica, aunque el límite no está del todo establecido. La actividad mitótica está ausente o es muy infrecuente en los tumores de grado 2. No obstante, la presencia de una única mitosis en una muestra de resección es compatible con una designación de grado 2.

Los criterios de grado 4 siguen siendo los criterios clásicos histológicos (proliferación microvascular y/o necrosis) pero aparece un criterio molecular de grado 4, la deleción homocigota de CDKN2A/B, que, de estar presente en un astrocitoma IDHmut, morfológicamente de grado 2 o grado 3, lo convierte en un grado 4.

Oligodendroglioma, IDH-mutado y 1p/19q codeleciónado

Son gliomas infiltrantes con mutación de IDH y pérdida combinada y completa del brazo corto del cromosoma 1 y largo del cromosoma 19 (codeleción 1p/19q). Suelen presentar la morfología característica de un oligodendroglioma, con núcleos redondeados y halo claro perinuclear, y mutación del promotor de TERT (pTERT), pero estos criterios no son necesarios.

Existen 2 grados de malignidad (Tabla 1): oligodendroglioma IDHmut 1p/19q codeleciónado grado 2 y oligodendroglioma IDHmu, 1p/19q codeleciónado grado 3 (ya no se utiliza el término «oligodendroglioma anaplásico»). De igual manera que en la clasificación de 2016, no existen oligodendrogliomas de grado 4.

Para establecer el grado se utilizan los criterios histológicos clásicos (mitosis, proliferación microvascular y/o necrosis), sin embargo, el impacto individual de cada uno de ellos no está claro. La distinción entre grado 2 y grado 3 la marca sobre todo la actividad mitótica, aunque el límite no está del todo establecido. En algunas series se estipula que sea igual o mayor a 6 mitosis/10 CGA ($\geq 2,5$ mitosis/mm²).

La determinación de la deleción homocigota de CDKN2A/B, puede ser útil en los casos borderline entre grado 2 y 3, donde la presencia de la deleción homocigota los sitúa en un grado 3.

Glioblastoma IDH-no mutado

Son astrocitomas infiltrantes sin mutación de IDH (ni de Histona 3) con criterios, o bien morfológicos (proliferación microvascular y/o necrosis), o bien moleculares (mutación del pTERT, amplificación de EGFR y/o ganancia del cromosoma 7 con pérdida del cromosoma 10) de grado 4. Eso significa que un astrocitoma IDH-no mutado que morfológicamente parezca un grado 2 (menos frecuente) o un grado 3 que muestre cualquiera de estas 3 alteraciones moleculares debe considerarse como un grado 4 de malignidad, y designarse como Glioblastoma (GB), IDH-no mutado.

No obstante, debemos conocer algunas consideraciones antes de hacer este diagnóstico en tumores que, siendo IDH-no mutado, no muestran los criterios morfológicos de grado 4. La primera es tener en cuenta que en este subgrupo de tumores la determinación del estado de IDH debe confirmarse siempre mediante secuenciación, y no debe basarse únicamente en una inmunohistoquímica negativa

para IDH1-R132H. La segunda es que, sobre todo en el grupo de adolescentes y adultos jóvenes, y más aún si hay pérdida de la expresión de ATRX, debe siempre descartarse la presencia de mutaciones en Histona 3, que convertiría el caso en un glioma infiltrante IDH-no mutado pero «tipo pediátrico» (gliomas infiltrantes asociados a alteraciones de Histona 3). Por último, aunque la amplificación de EGFR sí parece ser bastante específica de GB, la presencia de mutación del pTERT de manera aislada, sobre todo en un astrocitoma IDH-no mutado de grado 2, puede indicar que nos encontremos frente a otro tipo de tumor (por ejemplo, un xantastrocitoma pleomorfo o ganglioglioma, entre otros).

Existen diversos algoritmos diagnósticos para la clasificación de los gliomas difusos «de tipo adulto». Uno de los más completos es el que se muestra en la Figura 1, obtenido de las guías de la EANO (European Association of Neuro-Oncology) publicadas en 2021 (Weller M et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. Nat Rev Clin Oncol. 2022 May;19(5):357-358).

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de los gliomas difusos «de tipo adulto», extraído de Weller M et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. Nat Rev Clin Oncol. 2022 May;19(5):357-358.

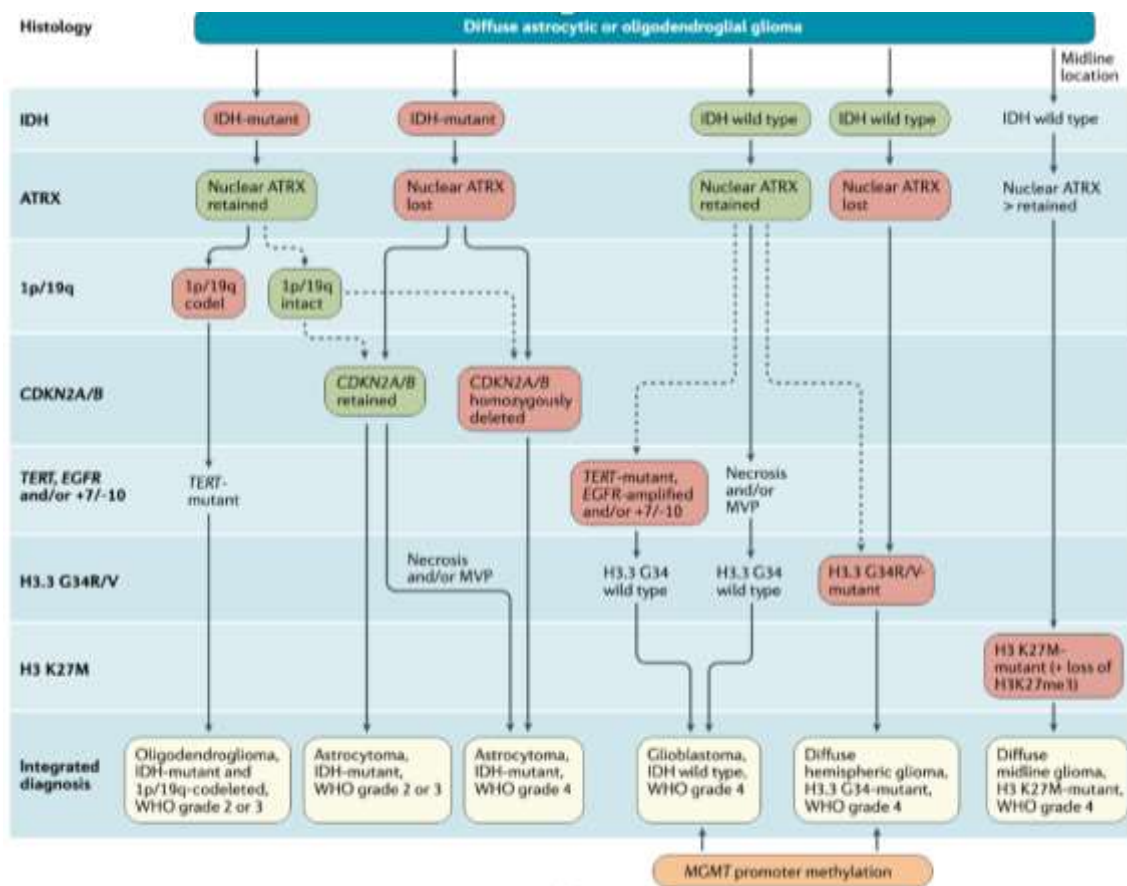


Tabla 1. Criterios morfológicos y moleculares para la gradación de los gliomas difusos «de tipo adulto».

	Astrocitoma, IDHmut	Oligodendroglioma, IDHmut y 1p/19q codelet	Glioblastoma, IDH-no mutado
Grado 2	<p>Astrocitoma difuso con mutación de <i>IDH</i>, bien diferenciado y sin anaplasia</p> <p>No se detecta actividad mitótica o es muy baja</p> <p>No hay proliferación microvascular, necrosis ni delección homocigota de <i>CDKN2A</i> y/o <i>CDKN2B</i></p>	<p>Oligodendroglioma con mutación de <i>IDH</i> y codelección de 1p/19q que no muestra abundantes figuras de mitosis, proliferación microvascular, necrosis ni delección homocigota de <i>CDKN2A</i> y/o <i>CDKN2B</i></p>	
Grado 3	<p>Astrocitoma difuso con mutación de <i>IDH</i>, que muestra anaplasia focal o difusa y actividad mitótica significativa</p> <p>No hay proliferación microvascular, necrosis ni delección homocigota de <i>CDKN2A</i> y/o <i>CDKN2B</i></p>	<p>Oligodendroglioma con mutación de <i>IDH</i> y codelección de 1p/19q que muestra abundantes figuras de mitosis (6 o más en algunas series), proliferación microvascular, necrosis.</p>	
Grado 4	<p>Astrocitoma difuso con mutación de <i>IDH</i>, que muestra, al menos una de las siguientes: proliferación microvascular, necrosis,</p> <p>delección homocigota de <i>CDKN2A</i> y/o <i>CDKN2B</i></p>		<p>Astrocitoma difuso sin mutación de IDH ni de Histona 3, que muestra al menos una de las siguientes:</p> <p>proliferación microvascular, necrosis,</p> <p>mutación del <i>pTERT</i>, amplificación de <i>EGFR</i></p> <p>genotipo +7/-10</p>

Tabla 2. Criterios diagnósticos esenciales y deseables de los gliomas difusos «de tipo adulto».

	Criterios esenciales	Criterios deseables
Astrocitoma, IDHmut	Glioma infiltrante (difuso) + Mutación de <i>IDH1</i> codon 132 o <i>IDH2</i> codon 172 + Pérdida de la expresión nuclear de ATRX (o mutación de <i>ATRX</i>) o bien Exclusión de la codeleción 1p/19q	Mutación de <i>TP53</i> o expresión de p53 nuclear intensa en más del 10 % de las células tumorales Perfil de metilación propio de astrocitoma IDH-mutado Morfología astrocitaria
Oligodendroglioma, IDHmut, 1p/19q codel	Glioma infiltrante (difuso) + Mutación de <i>IDH1</i> codon 132 o <i>IDH2</i> codon 172 + Pérdida combinada y completa de 1p y de 19q	Perfil de metilación propio de oligodendroglioma, IDH-mutado y 1p/19q codeleciónado Expresión nuclear de ATRX conservada Mutación del <i>pTERT</i>
Glioblastoma, IDH-no mutado	Astrocitoma difuso sin mutación de <i>IDH</i> ni de <i>H3</i> + Una o más de las siguientes: Proliferación microvascular Necrosis Mutación del <i>pTERT</i> Amplificación de <i>EGFR</i> +7/-10 (alteraciones en el número de copias cromosómicas)	Perfil de metilación propio de GB, IDH-no mutado

GLIOMAS DIFUSOS DE TIPO PEDIÁTRICO DE BAJO GRADO

Este nuevo grupo de tumores está compuesto por 4 tipos que tienen en común una presentación radiológica infiltrante, un comportamiento poco agresivo (sin progresión a lesiones de mayor grado), y una presentación clínica de epilepsia farmacorresistente en la mayoría de los casos.

Astrocitoma difuso con alteración de *MYB* o *MYBL1* (OMS-SNC5, grado 1)

Proliferación de células monomorfas sobre una matriz fibrilar, con una densidad que puede ser muy similar a la del tejido no tumoral (anteriormente llamado glioma isomórfico). Puede existir un patrón angiocéntrico focal. Actividad mitótica ausente o baja, ausencia de necrosis y de proliferación

microvascular. Expresión de GFAP, Ki67 bajo, Olig2 negativo. Ausencia de mutaciones en IDH, expresión de ATRX preservada. Presencia de una alteración molecular en *MYB* o *MYBL1* (fusiones; con mayor frecuencia fusión con *PCDHGA1*, *MMP16* y *MAML2*). Además de la secuenciación (que nos dará información sobre la pareja de fusión), otros métodos como el FISH pueden demostrar un reordenamiento de *MYB* o *MYBL1*.

Glioma angiocéntrico (OMS-SNC5 grado 1)

Estas lesiones se caracterizan por una proliferación de células monomorfas, de núcleos alargados bipolares y cromatina granular, que adoptan un patrón radial de tipo roseta, perivascular en monocapa o multicapa alrededor de ejes vasculares de cualquier calibre. Se encuentran células fusiformes en densidad variable, pudiendo formar nódulos compactos de tipo schwannoma, formar fascículos entrecruzados y concentrarse en la región subpial en bandas horizontales o con una disposición perpendicular. En estos tumores podemos encontrar elementos epitelioides. En general, la actividad mitótica es baja, sin necrosis ni proliferación vascular, con expresión de GFAP y de EMA (dot-like o en anillo, positividad de membrana en células epitelioides). Los marcadores neuronales son negativos, Olig2 negativo (a diferencia de otros astrocitomas de bajo grado) y, en general, Ki67 inferior al 5%. Alteraciones moleculares: prácticamente todos los casos tienen reordenamientos o alteraciones en el número de copias de *MYB* (lo más frecuente, fusión entre *MYB* y *QKI*).

Tumor neuroepitelial polimorfo juvenil de bajo grado (PLNTY, OMS-SNC5, grado 1)

La presentación típica de este tumor es una lesión de morfología de tipo oligodendroglial, con calcificaciones y expresión de CD34 (tanto en el tumor como en la corteza adyacente). GFAP y Olig2 positivos, CD34 positivo, IDH no mutado, ATRX preservado. Alteraciones moleculares activadoras de la vía MAPK, como mutación de *BRAF* p.V600E, fusiones *FGFR2* o *FGFR3*. Perfil de metilación del DNA cercano al de los gangliogliomas.

Glioma difuso de bajo grado, con alteración de la vía MAPK (OMS-SNC5, bajo grado)

Lesión de morfología astrocitaria u oligodendroglial, que suele darse en edad pediátrica y se caracteriza por una alteración patogénica en un gen que codifica una proteína de la vía de MAPK: *FGFR1* (duplicación interna en tándem o mutación en dominio TK), o *BRAF* (mutación pV600E). El glioma difuso de bajo grado con duplicación TKD *FGFR1* o mutación de *FGFR1* presenta una morfología predominantemente oligodendroglial y ocasionalmente una arquitectura nodular que puede simular un tumor neuronal disembrionárico. Expresión difusa de Olig2 y variable de GFAP, con escasas células CD34 positivas. El glioma difuso de bajo grado con mutación de *BRAF* está compuesto por células gliales con escasa atipia y procesos fibrilares finos, sin fibras de Rosenthal ni cuerpos granulares eosinófilos. Expresión de GFAP y de Olig2. La actividad mitótica es escasa en ambas lesiones, sin encontrar necrosis ni proliferación vascular. De manera mucho más infrecuente se pueden encontrar otras alteraciones de la vía MAPK.

Tabla 3. Criterios diagnósticos esenciales y deseables de los gliomas difusos de tipo pediátrico de bajo grado.

	Criterios esenciales	Criterios deseables	Grado
Astrocitoma difuso con alteración de <i>MYB</i> o <i>MYBL1</i>	Astrocitoma difuso sin características histológicas de anaplasia	Ausencia de expresión de Olig2 Ausencia de expresión de MAP2	1
	Y ausencia de mutación en IDH o H3		
	Y variación estructural de <i>MYB</i> o <i>MYBL1</i> , O perfil de metilación compatible con astrocitoma difuso con alteración de <i>MYB</i> o <i>MYBL1</i>		
Glioma angiocéntrico	Glioma con arquitectura difusa y patrón angiocéntrico focal	Ausencia de rasgos anaplásicos Alteración de MYB Perfil de metilación compatible con glioma difuso con alteración de <i>MYB</i> o <i>MYBL1</i>	1
	Y células monomorfas con evidencia de diferenciación astrocitaria y endimaria (inmunofenotipo o electrónico)		
Tumor neuroepitelial polimorfo juvenil de bajo grado (PLNTY)	Patrón de crecimiento difuso (al menos en algunas áreas)	Calcificaciones evidentes (no constantes) Ausencia de codeleción 1p/19q	1
	Y componentes de tipo oligodendroglioma (pueden ser minoritarios)		
	Y ninguna o pocas mitosis		
	Y expresión regional de CD34 en células tumorales y en células neurales ramificadas de la corteza adyacente		
	Y ausencia de mutación de IDH		
	Y expresión inequívoca de BRAF p.V600E en inmunohistoquímica O evidencia molecular de mutación de <i>BRAF</i> p.V600E, fusiones de <i>FGFR2</i> o <i>FGFR3</i> , u otras alteraciones genéticas asociadas a la vía MAPK		
Glioma difuso de bajo grado, con alteración de la vía MAPK	Glioma difuso de bajo grado con mínima o ninguna actividad mitótica, sin proliferación microvascular ni necrosis	En infancia, adolescencia o adulto joven Ausencia de rasgos histológicos o perfil de metilación de DNA sugestivos de otra lesión tumoral en la que se den alteraciones en <i>FGFR</i> o en <i>BRAF</i>	-
	Y alteración genética en la vía MAPK		
	Y ausencia de mutaciones de IDH o de H3		
	Y ausencia de delección homocigota de <i>CDKN2A</i>		

GLIOMAS DIFUSOS DE ALTO GRADO DE TIPO PEDIÁTRICO

Este nuevo grupo de tumores está compuesto por 4 tumores que tienen en común un comportamiento radiológico infiltrante y son clínicamente agresivos.

Glioma difuso de línea media, con alteración de histona 3 K27 (OMS-SNC5, 2021, grado 4)

Glioma infiltrante de línea media con pérdida de H3 p.K28me3 (K27me3), y una de estas alteraciones: mutación H3 c.83A>T p.K28M (K27M), sobreexpresión de EZHIP, o mutación de *EGFR*. La localización más frecuente en población pediátrica es troncoencéfalo/protuberancia, o bitalámica, mientras que en adolescentes y adultos jóvenes es más frecuente la presentación unilateral en tálamo o médula espinal. Histológicamente no se suele encontrar tropismo perivascular o perineuronal, formado por células pequeñas y monomorfas, aunque se puede encontrar polimorfismo celular con morfología astrocitaria, piloide, oligodendrogliol, gigantocelular, indiferenciada o epitelioides. Independientemente de que se encuentren criterios histológicos de alto grado, esta lesión se considera un grado 4 de la OMS-SNC5, 2021. Expresión de Olig2, MAP2 y S100, con expresión variable de GFAP. En el subtipo *EGFR* mutado se encuentra expresión de GFAP en ausencia de Olig2 y SOX10.

Glioma difuso hemisférico con mutación de histona 3 G34 (OMS-SNC5, 2021, grado 4)

Glioma infiltrante que afecta a los hemisferios cerebrales con mutación del gen H3-3A (mutación c.103G>A p.G35R (G34R), c.103G>C p.G35R (G34R), o c.104G>T p.G35V (G34V)). Histológicamente suelen ser lesiones de tipo glioblastoma (tumores astrocitarios de elevada densidad celular, infiltrantes, con elevada actividad mitótica, que pueden tener necrosis y proliferación vascular). Pueden encontrarse células multinucleadas y pleomórficas, o bien un patrón de tipo embrionario. Estas lesiones expresan MAP2 y FOXG1, con pérdida de expresión nuclear de ATRX y sobreexpresión de p53. Expresión variable de GFAP (puede ser negativa en casos de patrón embrionario), y ausencia de expresión de Olig2. El índice de proliferación celular suele ser elevado. Existen anticuerpos específicos contra las formas mutadas G34R y G34V. Son tumores de grado 4 de la OMS-SNC5, 2021 independientemente de la presencia/ausencia de necrosis y/o proliferación vascular.

Glioma difuso de alto grado de tipo pediátrico, sin mutación de histona 3 ni de IDH (OMS-SNC5, 2021, grado 4)

Glioma infiltrante con rasgos histológicos de malignidad, que se da en niños, adolescentes o adultos jóvenes, sin mutaciones de histona H3, *IDH1* o *IDH2*. Histológicamente se encuentra una morfología de tipo glioblastoma, o un patrón indiferenciado, primitivo. Estos dos patrones morfológicos se encuentran con frecuencia en la misma lesión. En algunos casos puede no existir necrosis y/o proliferación vascular. Se reconocen tres subtipos moleculares: RTK1 (amplificación *PDGFRA*), RTK2 (amplificación *EGFR*, mutación promotor *TERT*) y NMYC (amplificación *NMYC*). Se encuentran además mutaciones en *TP53* y alteraciones en *NF1*. El subtipo NMYC tiene una morfología particular, con un patrón bifásico con áreas de infiltración difusa y nódulos con elevada celularidad, con células grandes y nucleolos prominentes, con una mezcla de células fusiformes y epitelioides. En general estos tumores expresan, al menos de manera focal, GFAP y Olig2; los del grupo NMYC pueden ser negativos para marcadores gliales y positivos para marcadores neuronales. Se comportan en general de manera agresiva, pero con diferencias entre subtipos moleculares: mejor pronóstico para el subtipo RTK2 (supervivencia global 44 meses), pronóstico intermedio para los RTK1 (supervivencia global 21 meses), y peor pronóstico para los NMYC (supervivencia global 14 meses).

Glioma hemisférico de tipo infantil (OMS-SNC5, 2021, alto grado):

Astrocitoma hemisférico de alto grado que se da en la infancia temprana, principalmente en el primer año de vida (edad media 2,8 meses [0-12 meses]), con fusiones en receptores tirosina-quinasa (RTK) incluyendo los de *ROS1*, *ALK*, *MET* o de la familia NTRK. Histológicamente son lesiones de elevada densidad celular, bien delimitados del parénquima cerebral adyacente, con frecuente afectación leptomeníngea. Con frecuencia se encuentra necrosis en empalizada, actividad mitótica y proliferación vascular. Algunos tumores pueden ser heterogéneos, con diferenciación ependimaria, aspecto bifásico con áreas de bajo grado y otras de alto grado, presencia de células ganglionares o morfología gemistocítica. El componente glial expresa GFAP pero no marcadores neuronales. Puede existir expresión inmunohistoquímica de ALK en algunos tumores con fusiones de *ALK*. El estudio inmunohistoquímico de NTRK no es útil por la elevada expresión de NTRK en parénquima cerebral normal. Actualmente este tipo tumoral no tiene grado; no se disponen de datos pronósticos prospectivos pero históricamente se ha considerado que los gliomas de alto grado en niños muy pequeños tenían mejor pronóstico que los encontrados en niños más mayores. La presencia de fusiones activadoras de RTK abre la oportunidad de terapias dirigidas y puede cambiar el pronóstico de estos tumores.

Tabla 4. Criterios diagnósticos esenciales y deseables de los gliomas difusos de tipo pediátrico de alto grado.

	Criterios esenciales	Criterios deseables	Grado
Glioma difuso de línea media, con alteración de histona 3 K27	Glioma difuso	Análisis moleculares que permitan diferenciar el subtipo con mutación de H3.1 o H3.2 p.K28 (K27) del subtipo con mutación de H3.3 p.K28 (K27)	4
	Y pérdida de H3 p.K28me3 (K27 me3) IHO		
	Y localización en línea media		
	Y presencia de mutación de H3 p.K28M o p.K28I (K27M o K27I) O presencia de mutación patogénica o amplificación de EGFR O sobreexpresión de EZHIP O perfil de metilación compatible con uno de los subtipos de glioma difuso de línea media		
Glioma difuso hemisférico con mutación de histona 3 G34	Glioma celular, infiltrante, con actividad mitótica	Olig2 negativo Pérdida de expresión de ATRX P53 positiva difusa	4
	Y mutación de H3.3 p.G35R (G43R) o p.G35V (G34V)		
	Y localización hemisférica		
	Y (para casos no resueltos) perfil de metilación de		

	glioma hemisférico difuso con mutación de H3 G34		
Glioma difuso de alto grado de tipo pediátrico, sin mutación de histona 3 ni de IDH	Glioma difuso con actividad mitótica en un niño o adulto joven	Proliferación microvascular Necrosis (típicamente en empalizada) Expresión de H3 K27me3 preservada	4
	Y ausencia de mutaciones en IDH1/2		
	Y ausencia de mutaciones en histona 3		
	Y perfil de metilación compatible con pHGG RTK1, pHGG RTK2 o pHGG NMYC O alteraciones moleculares clave: alteración en PDGFRA, EGFR o amplificación de NMYC		
Glioma hemisférico de tipo infantil	Astrocitoma celular		--
	Y presentación en edad temprana		
	Y localización cerebral hemisférica		
	Y presencia de alteración típica en RTK (NTRK, ROS1, MET1, ALK) O perfil de metilación compatible con Glioma hemisférico de tipo infantil		

GLIOMAS CIRCUNSCRITOS

Las lesiones de este grupo tienen en común un patrón de crecimiento más delimitado, frente al comportamiento inherentemente infiltrante de las lesiones anteriormente tratadas. De las 6 entidades que pertenecen a este grupo (Tabla 5) una de ellas es una entidad nueva (*Astrocitoma de alto grado con rasgos piloides*), y otra ha sufrido una modificación en su nombre (*Astroblastoma con alteración de MN1*).

Astrocitoma de alto grado con rasgos piloides:

Astrocitoma con perfil de metilación del DNA distintivo. Sus características histológicas no son suficientemente distintivas como para permitir el diagnóstico de esta lesión sin estudios moleculares: son gliomas pleomórficos con patrón de crecimiento de tipo glioblastoma o xantastrocitoma pleomórfico, o con áreas piloides (con procesos citoplasmáticos finos, alargados). Se pueden encontrar cuerpos granulares eosinófilos (1/3 de los casos), alteraciones en los vasos (90%), necrosis (1/3), y alrededor del 80% tienen al menos 1 mitosis/10 cga. Suelen combinar alteraciones de la vía MAPK con delección homocigota de *CDKN2A* y/o *CDKN2B*, y/o mutación de *ATRX* o pérdida de expresión de *ATRX*. Aunque se necesitan más datos para otorgar un grado de malignidad definitivo a esta entidad, los datos actuales sugieren un comportamiento similar a un grado 3.

Tabla 5. Criterios diagnósticos esenciales y deseables de los gliomas circunscritos.

	Criterios esenciales	Criterios deseables	Grado
Astrocitoma pilocítico (AP)	Características histológicas clásicas de AP		1
	O neoplasia astrocitaria piloide de bajo grado con una única alteración en MAPK (como la fusión <i>KIAA 1549:BRAF</i>).		
Astrocitoma pilomixoide (subtipo de AP)	Neoplasia monomorfa, mixoide, con citología piloide y un prominente patrón angiocéntrico, normalmente en ausencia de fibras de Rosenthal y CGE		--
	O neoplasia astrocitaria con rasgos pilomixoides con una única alteración en MAPK (como la fusión <i>KIAA 1549:BRAF</i>).		
Astrocitoma de alto grado con rasgos piloides	Glioma astrocitario	Alteración genes vía MAPK	-- (¿3?)
	Y perfil de metilación de astrocitoma de alto grado con rasgos piloides	Delección homocigota o mutación de <i>CDKN2A</i> y/o <i>CDKN2B</i> , o amplificación de <i>CDK4</i> Mutación de <i>ATRX</i> o pérdida de expresión nuclear de <i>ATRX</i> Características histológicas de anaplasia	
Xantastrocitoma pleomórfico (XAP)	Astrocitoma con células tumorales pleomórficas (multinucleadas, fusiformes, xantomatosas) y CGE	Depósito de reticulina Mutación de <i>BRAF</i> u otra alteración de la vía MAPK, combinada con delección homocigota de <i>CDKN2A</i> y/o <i>CDKN2B</i> Perfil de metilación de DNA de XAP	2/3

Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA)	Rasgos histológicos característicos (múltiples fenotipos gliales: células poligonales, de tipo gemistocítico, de tipo ganglionar)	Expresión nuclear de TTF1 Expresión reducida o pérdida de tuberina y hamartina Expresión de pS6	1
	Y expresión de marcadores gliales (GFAP, S100)	Perfil de metilación de DNA de SEGA	
	Y expresión variable de marcadores neuronales	Historia de esclerosis tuberosa Mutaciones de <i>TSC1</i> o <i>TSC2</i>	
Glioma cordoide	Neoplasia glial con rasgos cordoides localizada en el tercer ventrículo anterior	Expresión nuclear de TTF1 Mutación <i>PRKCA</i> p.D463H o perfil de metilación de DNA de glioma cordoide	2
Astroblastoma con alteración de <i>MN1</i>	Neoplasia glial con pseudorosetas perivasculares astroblásticas	Expresión de GFAP Expresión de EMA	--
	Y alteración en <i>MN1</i>		
	Y (para casos no resultados) perfil de metilación de DNA de astroblastoma con alteración de <i>MN1</i>		

TUMORES NEURONALES Y GLIONEURONALES (TGN)

Estos tumores presentan una diversidad histológica e inmunohistoquímica ampliamente descrita y aunque existen características definitorias para clasificar estas entidades, en ocasiones presentan características morfológicas superpuestas. Por este motivo, el diagnóstico puede ser difícil y actualmente en la 5ª edición de la clasificación de tumores de sistema nervioso de la OMS de 2021 se definen algunos de estos tumores por alteraciones moleculares específicas, siendo deseable la utilización del perfil de metilación para el diagnóstico de estos tumores.

Dentro del grupo de los TGN de bajo grado, en esta nueva edición se han descrito 3 nuevas entidades, el tumor glioneuronal difuso con características similares a oligodendrogliomas y cúmulos nucleares, el tumor glioneuronal mixoide y el tumor multinodular y vacuolizante.

Tumor glioneuronal difuso con características similares al oligodendroglioma y acúmulos nucleares (DGONC)

Se presentan con mayor frecuencia en la edad pediátrica, localizados en lóbulos temporales. Fueron descritos a partir de un perfil de metilación concreto y presentan características histológicas características, como son la presencia en las células neoplásicas con halos perinucleares, que recuerdan a los oligodendrogliomas, junto con núcleos agrupados. Pueden presentar actividad mitótica elevada. Dichas células muestran inmunotinción positiva intensa para MAP2 y sinaptofisina, siendo en su mayoría negativos para GFAP. El análisis molecular y citogenético ha demostrado que la monosomía del cromosoma 14 se encuentra en la mayoría de DGONC, siendo la única alteración genética, no observándose alteraciones BRAF y FGFR, alteraciones genéticas típicas de otros TGN. Pronóstico bueno.

Tumor glioneuronal mixoide (TGNM)

Localización característica en septum pellucidum o, con menos frecuencia, cuerpo calloso y sustancia blanca periventricular lateral. Presentan, debido a su localización, hidrocefalia obstructiva. Aunque no es un tumor típico de la edad pediátrica se presenta con mayor frecuencia en este grupo. Histológicamente están compuestos por células tumorales similares a oligodendrocitos en un fondo mixoide con neuronas flotantes y rosetas neurocíticas. Plantea el diagnóstico diferencial con los tumores glioneuronales formadores de rosetas y los tumores neuroepiteliales disembrionarios (DNET). Las mutaciones del codón 385 de PDGFRA, específicamente p. K385L/I, son altamente específicas para TGNM. El perfil basado en la metilación del ADN sugiere una estrecha relación entre TGNM y DNET.

Tumor neuronal multinodular vacuolado

Presentación en generalmente en adultos, asociado a epilepsia. Está localizado en la corteza cerebral con extensión subcortical, con presencia de múltiples lesiones nodulares visibles en T2 o FLAIR. Histológicamente son nódulos bien definidos y coalescentes de células tumorales neuronales, con cambios vacuolares citoplasmáticos. El estroma tumoral muestra asimismo cambio mixoide. Las neuronas neoplásicas son generalmente de tamaño medio, pero pueden ser pequeñas o, en ocasiones, similares a células ganglionares. No se observan cuerpos eosinófilos granulares, microcalcificaciones o infiltrado inflamatorio. Presentan inmunotinción positiva para los marcadores neuronales HuC/HuD aunque el marcaje de sinaptofisina es variable y otros marcadores neuronales, incluidos el neurofilamentos y la cromogranina son negativos. Se identifican neuronas ramificadas con la tinción inmunohistoquímica para CD34. El estudio molecular muestra alteraciones únicas que conducen a la activación de la vía de señalización de la quinasa Ras-Raf-MAP. Las alteraciones incluyen mutaciones de puntos críticos en MAP2K1 y mutaciones BRAF no canónicas (distintas de BRAF p.V600E).

Tabla 6. Criterios diagnósticos esenciales y deseables de los tumores neuronales y glioneuronales.

	Esencial	Mas	Mas	Deseable	Grado
Ganglioglioma	TGN BG intraxial	Combinación de células gliales y ganglionares neoplásicas	Mutación <i>BRAF</i> p.V.600E O Perfil metilación ganglioglioma	Ausencia de mutación IDH	1
Gangliocitoma	Lesión tumefacta con grupos irregulares de células	Estroma que recuerda al neuropilo, a veces		Células ganglionares binucleadas o atípicas	1

	ganglionares maduras, grandes	finamente fibrilar o vacuolado		Balonización citoplasmática o vacuolización	
Gangliocitoma desmoplásico infantil (DIG)/ Astrocitoma desmoplásico infantil (AID)	Morfología bifásica con un componente desmoplásico predominante y un componente neuroepitelial que contiene células astrocitarias solamente (AID) o astrocitos y células neuronales (DIG)	Perfil de metilación de DIG/AIG	Mutación o fusión en BRAF o RAF1 en ausencia de delección homocigota de <i>CDKN2A</i> y/o <i>CDKN2B</i>	Tumor con componente quístico y porción sólida con componente leptomenígeo adherido a dura. Presentación infancia <24 m	1
Tumor neuroepitelial disembrionárico	Tumor glioneuronal cortical	Presencia de elementos glioneuronales específicos	Alteración en el gen <i>FGFR1</i> (duplicación interna en tándem, fusión o mutación missense) O Perfil de metilación	Epilepsia focal de inicio temprano	1
Tumor glioneuronal difuso con características similares a oligodendrogliomas y cúmulos nucleares	Perfil de metilación	Grupos de núcleos de células de mediano y pequeño tamaño con morfología oligodendroglial.	Expresión fuerte de OLIG2 y sinaptofisina Ausencia de expresión de PGFA	Monosomía del cromosoma 14	-
Tumor glioneuronal papilar	Patrón histológico bifásico e inmunohistoquímico pseudopapilas tapizadas por células gliales y componente interpapilar neuronal	Fusión en el gen <i>PRKCA</i> (<i>SLC44A1::PRKCA</i>)	Perfil de metilación	Tumor sólido y quístico bien delimitado	1
Tumor glioneuronal formador de rosetas	Histología bifásica con componente neurocítico y glial	Neurocitos uniformes formando rosetas y/o pseudorosetas perivasculares asociadas con inmunotinción para sinaptofisina.	Perfil de metilación	Mutaciones en <i>FGFR1</i> con asociación a <i>PIK3CA</i> y/o <i>NF1</i>	1

Tumor glioneuronal mixoide	Células tumorales oligodendrocito-like en un fondo mixoide	Localización en septo pellucidum, núcleo septal, cuerpo calloso o sustancia blanca periventricular		Mutación en <i>PDGFRA</i> p.K385L/I. u otras mutaciones en el dominio extracelular de <i>PDGFRA</i> Perfil de metilación	1
Tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso	Morfología oligodendrogliol-like	Inmunotinción positiva para OLIG2 y sinaptofisina	Delección del cromosoma 1p Y Alteración en vía MAPK (fusión en <i>KIAA1549::BRAF</i>) Y Perfil de metilación	Inicio infancia Diseminación leptomeníngea	-
Tumor neuronal multinodular vacuolado	Multinodular	Características citológicas neuronales o inmunotinción para sinaptofisina, HuC/HuD o neurofilamentos no fosforilados 200 kDa	Ausencia de actividad mitótica Vacuolización estromal o citoplasmática	Inmunotinción para OLIG2 y internexinaA Ausencia de NeuN o cromogranina Anomalías en la vía MAPK	1
Gangliocitoma displásico cerebeloso	Lesión ganglionar que ensancha las folias cerebelosas	Células ganglionares densamente empaquetadas de tamaños variables	Estroma que recuerda el neuropilo	Mutación/delección o pérdida de expresión <i>PTEN</i> Anomalías en la mielinización y vacuolización de capa molecular externa Calcificaciones y vasos ectásicos	
Neurocitoma central	Localización intraventricular	Morfología de células neurocíticas monótonas oligodendrogliales	Inmunoexpresión de sinaptofisina Perfil de metilación	Adulto joven No signos de malignidad	
Neurocitoma extraventricular	Neoplasia neurocítica extraventricular sin alteración de IDH	Inmunoexpresión de sinaptofisina	Perfil de metilación	Alteración en <i>FGFR1</i>	

EPENDIMOMA

La clasificación actual de los endimomas de 2021 está basada en criterios moleculares y de localización anatómica. Los criterios histopatológicos clásicos, que han sido utilizados en clasificaciones previas y que estaban basados en el grado histológico, han demostrado una escasa utilidad clínica para predecir el comportamiento biológico del tumor y determinar el pronóstico [1-4].

Con independencia de sus características histológicas, los endimomas comparten un perfil molecular común en cada compartimento anatómico del SNC, presentando alteraciones genéticas y epigenéticas comunes, y patrones de metilación específicos.

Histología y grado histológico de los endimomas

Los endimomas son gliomas relativamente bien circunscritos que están formados por células de núcleos redondos con fondo fibrilar y frecuentes pseudo-rosetas perivasculares, siendo las rosetas endimarias verdaderas muy poco frecuentes. Los diferentes subtipos histológicos que se reconocían en la anterior clasificación de 2016, como el endimoma de células claras o el tanicítico, se consideran actualmente patrones histológicos sin relevancia clínica. El concepto de endimoma anaplásico también ha dejado de utilizarse.

El grado histológico basado en la presencia de zonas hipercelulares, mitosis y proliferación microvascular, tiene un valor pronóstico limitado y escasa utilidad en la estratificación de los pacientes. Por ello, aunque ha quedado relegado a los endimomas intracraneales y espinales que no han podido ser definidos molecularmente, se recomienda que esta información se incluya únicamente en el «diagnóstico integrado por capas» en los endimomas con perfil molecular definido (Tabla 7).

Clasificación de los endimomas

La nueva actualización de la OMS de 2021, reconoce como elemento esencial para clasificación de los endimomas su localización anatómica. Esta información debe de quedar integrada junto al perfil molecular dentro del diagnóstico [1-3]. La nueva clasificación reconoce dos entidades molecularmente definidas en cada compartimento: a nivel supratentorial (ST) los endimomas con fusión ZFTA-positiva (anteriormente denominados «con fusión C11orf95::RELA») y los endimomas con fusión YAP1-positiva; en la fosa posterior (FP) los endimomas FP del grupo A (PFA) y del grupo B (PFB); y a nivel espinal (SP) los endimomas SP sin amplificación del gen MYCN y los endimomas SP con amplificación del gen MYCN (Tabla 7).

Esta clasificación reconoce también dos entidades sin perfil molecular definido ni localización específica como el subependimoma, que se puede presentar en cualquier localización, y el endimoma mixopapilar, que, aunque típicamente se localiza en el filum terminale y cono medular, puede aparecer en otras localizaciones [4].

En los casos en los que no se pueda definir el perfil molecular o se identifiquen alteraciones moleculares no reconocidas en la clasificación actual, se deben de utilizar los términos endimoma «NOS» (not otherwise specified) y endimoma «NEC» (not elsewhere classified) respectivamente [1,4].

Ependimomas supratentoriales (ST):

Ependimoma supratentorial (ST) con fusión ZFTA-positiva:

Dentro de los endimomas supratentoriales, éste es el grupo más frecuente (70-75 %) y se caracteriza por una localización frecuentemente cortical extraventricular y por la fusión del gen ZFTA (anteriormente conocido como C11orf95) y el gen RELA, que es el «partner» de fusión más frecuente.

Esta fusión se puede determinar tanto por técnicas de FISH como por técnicas NGS o RT-PCR. En caso de no poder realizar estas técnicas, se pueden utilizar dos anticuerpos de inmunohistoquímica (IHQ) como anticuerpos subrogados: el p65-RelA y el L1CAM. El p65-RelA es más específico (sensibilidad 100 %/especificidad 92 %) pero si se utilizan de forma combinada son una buena alternativa para determinar el perfil molecular de este grupo de ependimomas [5].

Ependimoma supratentorial (ST) con fusión YAP1-positiva:

Es un subtipo de ependimoma poco frecuente y de localización ventricular o paraventricular, que se caracteriza por la fusión del gen YAP1 con genes como MAMLD1 o FAM118D. Estos tumores son negativos para el p65-RelA y el L1CAM.

Ependimomas de fosa posterior (PF):

Ependimomas de fosa posterior (FP) del grupo A (PFA)

Estos ependimomas son los más frecuentes, los de peor pronóstico y los que afectan a niños de menor edad (edad media de 3 años). Presentan pocas alteraciones moleculares y se caracterizan a nivel epigenético por la pérdida de la metilación de la histona 3 en el codón K27, que puede ser determinado mediante un estudio IHQ con el anticuerpo H3K27me3. Se consideran valores significativos cuando la pérdida de la metilación se observa en más del 80 % de las células tumorales. La reducción de la H3K27me3 se asocia a una marcada sobreexpresión del EZHIP. Se han identificado como factores de mal pronóstico la ganancia del 1q y la pérdida del 6q [4].

Ependimomas de fosa posterior (FP) del grupo B (PFB)

Los ependimomas del grupo B se caracterizan por presentarse en pacientes de mayor edad (adolescentes y adulto joven), conservar la metilación de la H3K27me3 y tener un buen pronóstico.

Ependimomas espinales (SP)

Los ependimomas espinales se dan en población adulta y presentan una histología clásica, buen pronóstico y pérdidas del 22q (NF2).

Ependimomas SP con amplificación del gen MYC-N

Estos ependimomas son muy infrecuentes, presentan histología de alto grado y amplificación del gen MYC-N.

Tabla 7. Criterios diagnósticos esenciales y deseables de los endimomas.

Ependimomas subtipos	Criterios Esenciales	Criterios deseables	Grado
Ependimoma ST NOS/NEC	Localización supratentorial Morfología e IHQ de endimoma	NOS/NEC*	Grado 2-3
Ependimoma ST fusión ZFTA+	Localización supratentorial Características endimoma Fusión ZFTA (C11orf95)	Perfil metilación ST-ZFTA IHQ: p65+ o L1CAM+	-
Ependimoma ST fusión YAP1+	Localización supratentorial Características endimoma Fusión YAP1	Perfil metilación ST-YAP1 IHQ: p65- o L1CAM- Cuerpos granulares PAS+	-
Ependimoma FP NOS/NEC	Localización fosa posterior Morfología e IHQ de endimoma Ausencia de morfología SE	NOS/NEC*	Grado 2-3
Ependimoma FP grupo A (PFA)	Localización fosa posterior Morfología e IHQ de endimoma H3K27me3 negativo o perfil metilación PFA	Genoma estable sin CNV	-
Ependimoma FP grupo B (PFB)	Localización fosa posterior Morfología e IHQ de endimoma o perfil metilación PFB	Genoma inestable + CNV H3K27me3 positivo	-
Ependimoma espinal	Localización espinal Morfología e IHQ de endimoma Ausencia de morfología EMP o SE	Perfil metilación	Grado 2-3
Ependimoma espinal con amplificación MYC-N	Localización espinal Morfología e IHQ de endimoma Amplificación del gen MYC-N	Perfil metilación Histología de alto grado	-
Ependimoma mixopapilar (EMP)	Patrón papilar + cambio mixoide (focal) + positividad GFAP Perfil metilación	Patrón papilar Localización film terminale o cono medular	Grado 2
Subependimoma (SE)*	Circunscrito + clusters nucleares + área fibrilares Ausencia de atipla y mitosis Perfil metilación		Grado 1

* ST: supratentorial; FP: fosa posterior; SE: subependimoma; EMP: endimoma mixopapilar; NOS (not elsewhere classified) estudio molecular no válido/no realizado; NEC (not elsewhere classified) alteración molecular alternativa a la WHO.

MEDULOBLASTOMA (MB)

Los meduloblastomas son tumores embrionarios de origen en el cerebelo, principalmente en edad pediátrica, siendo el segundo tumor maligno más frecuente en la infancia tras los gliomas de alto grado.

Los meduloblastomas actualmente deben ser clasificados de acuerdo con una combinación de rasgos moleculares e histopatológicos, con el fin de determinar el pronóstico y ajustar la estrategia terapéutica según su grupo de riesgo.

La clasificación histopatológica aparece en la nueva OMS 2021 en una única sección que recoge la variación morfológica como subtipos de un mismo tipo tumoral, denominado meduloblastoma definido histológicamente. Los subtipos histológicos son: meduloblastoma clásico, desmoplásico/nodular, con extensiva nodularidad, y anaplásico/célula grande. Estos patrones morfológicos pueden verse en los distintos grupos moleculares.

La clasificación molecular refleja la heterogeneidad biológica observada en la agregación de MB en grupos empleando perfiles de metilación de ADN o transcriptoma, según los cuales tenemos el grupo WNT, grupo SHH (subdividido según el estado de mutación de *TP53*), y los no WNT/no SHH, que comprenden el grupo 3 y el grupo 4. Sin embargo, más allá de estos grupos representados en la clasificación actual, nuevos subgrupos han emergido dentro de estos cuatro principales, cuatro en el SHH y ocho en los no WNT/no SHH, algunos de ellos asociados con rasgos clínico-patológicos y genéticos que proporcionan utilidad clínica, tanto con valor diagnóstico o pronóstico, como con implicaciones en la terapia.

Los patrones morfológicos tienen sus propias asociaciones clínicas específicas; además, los MB definidos molecularmente demuestran asociaciones específicas con patrones morfológicos. Todos los MB desmoplásico nodulares y de extensiva nodular se alinean con el grupo molecular SHH, la mayoría en los subgrupos SHH-1 y SHH-2. Casi todos los tumores WNT tienen morfología clásica. La mayoría de los tumores anaplásicos/célula grande pertenecen tanto al subgrupo SHH-3 o al subgrupo 2 de no-WNT/no-SHH. Algunos genes driver se alinean con un grupo molecular específico: *PTCH1* en SHH activado, *CTNNB1* en WNT activado y *CMYC* en subgrupo 3 no WNT/no SHH.

Es de vital importancia tener en cuenta que algunos MB suceden en el contexto de varios síndromes de cáncer hereditario, con mutaciones germinales en *ELP1*, *SUFU* y *PTCH2* (síndrome de Gorlin/síndrome del carcinoma de células basales nevoide), *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni), *APC* (poliposis adenomatosa familiar), *CREBBP* (síndrome de Rubinstein-Taybi), *NBN* (*NBS1*, síndrome de rotura Nijmegen), *PALB2* y *BRCA2*, entre otros. Su reconocimiento permitirá un manejo y un seguimiento adecuados de estos pacientes.

El diagnóstico del MB integra la clasificación molecular (por ejemplo con perfil de metilación de ADN) y los patrones morfológicos con utilidad clínico-patológica y proporciona información predictiva y pronóstica óptima. Integrar información sobre alteraciones genéticas potencia el nivel de precisión diagnóstica y ayuda en la estratificación del riesgo, como el estado de *TP53* en los SHH o la amplificación de *CMYC*.

Un abordaje de diagnóstico integrado, con comentario, permite también detallar la metodología usada para proporcionar los resultados moleculares y resaltar la importancia clínica de las mutaciones germinales cuando un MB aparece en un contexto de síndrome de tumor hereditario.

Abordaje diagnóstico anatomopatológico:

- Realizar el diagnóstico diferencial con otros tipos de tumores posibles en el grupo de edad y localización (tumor teratoide-rabdoide atípico, tumor embrionario con rosetas multicapa,

ependimoma de fosa posterior, glioma difuso de línea media H3K27 alterado, glioma de alto grado, etc.).

- Establecer el patrón morfológico: crecimiento difuso versus nodular, trama de reticulina con refuerzo nodular presente o ausente, cambio de célula anaplásica o célula grande extenso.
- Panel inmunohistoquímico:
 - Clasificación molecular: beta-catenina, YAP1, GAB1, NGFR y OTX2.
 - Estratificación del riesgo: p53.
 - Diagnóstico diferencial: LIN28A, INI1 y BRG1.
- Estudio de hibridación in situ fluorescente:
 - Amplificación CMYC.
 - Amplificación NMYC.
 - Monosomía 6.

Abordaje molecular (en colaboración con otros centros si se precisa):

- Estudio de metilación de ADN para tipificación molecular.
- Estudio de mutaciones somáticas y en casos necesarios en línea germinal (*TP53*, *CTNNB1*, *APC*, *SUFU*, *PTCH1*, *PALB2* y *BRCA2*).

Tabla 8. Relación de resultados de estudios inmunohistoquímicos y por FISH con el grupo molecular de MB.

	Beta-catenina	YAP1	GAB1	NGRF	OTX2	p53	MYC amplif	NMYC amplif	Monosomía 6
WNT	+	+	-	-	+	-/+	-	-	+/-
SHH TP35 wt	-	+	+	+	-	-	-	-	-
SHH TP53 mt	-	+	+	+	-	+	-	-	-
No WNT/no SHH grupo 3	-	-	-	-	+	-	+	-	-
No WNT/no SHH grupo 4	-	-	-	-	+	-	-	+	-

Tabla 9. Criterios diagnósticos esenciales y deseables de los meduloblastomas.

	Criterios esenciales	Criterios deseables
Meduloblastoma, WNT-activado	<p>Meduloblastoma + Activación vía WNT ó Perfil de Metilación correspondiente a Meduloblastoma WNT-activado</p>	
Meduloblastoma, SHH-activado, p53-no mutado	<p>Meduloblastoma + Ausencia de mutación de p53 + Activación vía SHH ó Perfil de Metilación correspondiente a Meduloblastoma SHH-activado</p>	
Meduloblastoma, SHH-activado, p53-mutado	<p>Meduloblastoma + Mutación de p53 + Activación vía SHH ó Perfil de Metilación correspondiente a Meduloblastoma SHH-activado</p>	
Meduloblastoma, no-WNT/no-SHH	<p>Meduloblastoma + Ausencia de Activación vía WNT ni SHH ó Perfil de Metilación correspondiente a Meduloblastoma de grupo 3 o grupo 4</p>	
Meduloblastoma clásico, histológicamente definido	<p>Meduloblastoma + Ausencia de características histológicas que permitan el diagnóstico de meduloblastoma desmoplásico/nodular o meduloblastoma con nodularidad extensa. + Ausencia de zonas predominantes con anaplasia marcada/o de células grandes. + Expresión retenida de SMARCB1 (INI1)</p>	

Bibliografía:

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [cited 2021 11 29]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 6). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/45>.
2. Pajtler K, Witt H, Sill M, Jones D, Hovestadt V, Kratochwil F, y col. Molecular classification of ependymal tumors across All CNS compartments, histopathological grades, and age groups. *Cancer Cell*. 2015;27:728-43.
3. Witt H, Mack S, Ryzhova M, Bender S, Sill M, Isserlin R, y col. Delineation of two clinically and molecularly distinct subgroups of posterior fossa ependymoma. *Cancer Cell*. 2011;20:143-57.
4. Santi M, Viaene AN, and Hawkins C. Ependymal Tumors. *Pediatric and Developmental Pathology* 2022, Vol. 25:59-67. DOI: 10.1177/10935266211018928.
5. Gessi M, Giagnacovo M, Modena P, et al. Role of immunohistochemistry in the identification of supratentorial C11ORF95-RELA fused ependymoma in routine neuropathology. *Am J Surg Pathol*. 2019;43:56-63.

RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE TRABAJO DE PATOLOGÍA MAMARIA

Recomendaciones del manejo macroscópico de las piezas de mama y ganglios linfáticos post-terapia neoadyuvante

Willy Pinto Morales

Servicio de Anatomía Patológica Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrin

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad que se basa en la reproducción y supervivencia de células atípicas que componen el tejido mamario. Este proceso se inicia por múltiples vías y diferentes factores, que al final generarán diversas estirpes cancerosas. Desde hace varios años, la impresión que tenemos sobre el número de casos que se reciben en los hospitales se ha ido incrementando a tal punto que la percepción de esta enfermedad llega a un nivel de epidemia. Esa percepción no está lejos de la realidad, ya que la incidencia del cáncer de mama va en aumento. La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) junto con la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en una nota de prensa conjunta de 2021, hablaron sobre el incremento en la incidencia de cáncer de mama en España y se estimaron que en 2022 se diagnosticarán 34.750 nuevos casos, 144 casos por cada 100.000 mujeres/año. También mencionaron que entre 2002 y 2020, la tasa de incidencia anual ajustada por edad por cada 100.000 personas se incrementaría de 106,5 a 126 casos [1]. Esta valoración no está lejos de lo planteado por el Grupo de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC), que dan una tasa de incidencia del cáncer de mama con una estimación de 132 casos por cada 100.000 habitantes, lo que quiere decir que alrededor de 1 de cada 8 mujeres, desarrollarán cáncer de mama a lo largo de su vida.

Con toda esta evidencia, actualmente el cáncer de mama es ya el tumor más diagnosticado del mundo, superando por primera vez al cáncer de pulmón (según datos publicados en 2021 por el Centro de Investigaciones sobre el cáncer IARC).

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), menciona que alrededor de un 30 % de las pacientes con diagnóstico temprano de cáncer de mama, tendrá recaída con metástasis, por lo que para el año 2022 «el cáncer de mama continuará siendo la primera causa de muerte por cáncer de mujeres en España, con más de 6.500 fallecimientos cada año» [1]. Por otra parte, no debemos olvidar que los varones suponen alrededor de un 1 % de todos los nuevos diagnósticos de esta enfermedad, de los que entre el 15 al 20 % de los casos tendrán antecedentes familiares, entrando en el grupo de cáncer hereditario.

Con respecto al tratamiento en cáncer de mama, uno de los principales avances que más se ha extendido en la última década es la terapia neoadyuvante (TNA), que si bien, se habla de ella

desde la década de los 70 (donde investigadores de Milán buscaban alternativas en el tratamiento *farmacológico* en el cáncer de mama localmente avanzado operable [2]), actualmente se ha convertido en el tratamiento de elección en determinados tipos de cáncer de mama, con indicaciones específicas.

¿Cuáles serían las indicaciones actuales para recibir terapia neoadyuvante en el cáncer de mama? [3]

- Cáncer de mama localmente avanzado y carcinoma inflamatorio, que pueda beneficiarse de un tratamiento quirúrgico posterior.
- Pacientes con cáncer de mama en estadios II o III que, con la reducción de la carga tumoral, puedan ser candidatas a cirugía conservadora de mama.
- Fenotipos Her2 y Triple Negativo.
- Carcinomas Luminales con axila positiva.

Ante este escenario, todos hemos notado el incremento del número de piezas quirúrgicas de mama de pacientes que han recibido TNA, lo que nos ha obligado a tener manejo más exhaustivo de la pieza durante su tallado y durante el proceso analítico microscópico, para determinar la valoración de la respuesta patológica a la terapia neoadyuvante (persistencia o desaparición del tumor).

OBJETIVOS DEL TALLADO DE LAS PIEZAS POST-TNA

Una de las principales preguntas que nos hacemos es si existen diferencias entre el tallado de una pieza quirúrgica de mama de pacientes que recibieron terapia neoadyuvante (TNA) versus las piezas que no recibieron la TNA. Para responder esa pregunta debemos plantearnos primero cuál es el objetivo principal en el manejo de estas piezas:

- Determinar la persistencia o ausencia de carcinoma invasor en la pieza quirúrgica y del carcinoma metastásico en los ganglios linfáticos, residuales a la terapia neoadyuvante.

Teniendo en cuenta el objetivo principal, el resto de objetivos secundarios en relación al manejo macroscópico de estas muestras, debe ir enfocado a resolver los problemas que encontraremos durante la evaluación microscópica:

- Nuestro esquema de tallado debe permitir valorar el grado de respuesta tumoral a la TNA en la pieza y los ganglios linfáticos mediante los métodos protocolizados recomendados (actualmente el más recomendado es el RCB).
- Debe poder determinar el tamaño tumoral del foco mayor de carcinoma y cuantificar el número de focos totales de carcinoma residual en la pieza.
- El esquema de tallado debe permitir una adecuada valoración del estado de los márgenes quirúrgicos, tanto en la pieza como en las posibles ampliaciones.
- El adecuado manejo de la pieza debe mantener las características biológicas del tumor, para la realización de estudios complementarios tanto de inmunohistoquímica o de técnicas moleculares que se requieran.

Respondiendo al párrafo inicial de este apartado, la diferencia del tallado es pequeña, radica en un tallado más exhaustivo del lecho tumoral que para cumplir nuestros objetivos va a requerir probablemente una mayor cantidad de bloques.

El tallado de las piezas quirúrgicas de mama post-TNA, deberá facilitar el trabajo analítico microscópico, disminuyendo las posibles dificultades que podamos encontrar. Al igual que en cualquier otro órgano, es recomendable seguir una secuencia de acciones, ordenada y reglada, que se repita en todas las piezas; por ello una regla a recordar es «mantener un orden de acciones y mantener un sentido del tallado», es decir, por ejemplo «tallar la pieza siempre de derecha a izquierda y de arriba abajo».

INFORMACIÓN CLÍNICA

Al igual que cualquier otra especialidad médica, la información clínica es el pilar fundamental para un adecuado estudio de las piezas de mama post-terapia neoadyuvante (post-TNA), es por ello que, desde los comités de mama, debemos insistir a los equipos quirúrgicos y los de radiodiagnóstico, que las peticiones contengan toda la información que requerimos.

Fuera de los datos de filiación, antecedentes personales y antecedentes familiares, requerimos una serie de datos relacionados directamente con la pieza y el tumor. Para ello, en la Tabla 1 estos datos se dividen en dos grupos, los datos clínicos imprescindibles (que no pueden faltar en las peticiones) y los datos clínicos recomendables.

Tabla 1. Recomendaciones sobre los datos clínicos de las peticiones.

<p>Datos clínicos imprescindibles</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En piezas de tumorectomía, debe estar indicada la lateralidad y localización de la pieza en la mama (Ej. Mama derecha, cuadrante supero-externo). Deben constar las referencias de las marcas de orientación espacial de los márgenes quirúrgicos presentes en la pieza (hilos de sutura, grapas, etc.). Es recomendable que las piezas de tumorectomía tengan al menos tres márgenes marcados (aunque la cara superficial tenga piel). • En piezas de mastectomía, debe estar indicada la lateralidad. Deben constar las referencias de las marcas de orientación espacial de los márgenes quirúrgicos presentes en la pieza (hilos de sutura, grapas, etc.). En piezas de mastectomía simple, se deben marcar al menos dos márgenes quirúrgicos no opuestos; en piezas de mastectomía radical modificada, al presentar en la misma pieza la linfadenectomía axilar, usualmente no se requerirán marcas de orientación, salvo la información de la lateralidad. • Debe indicar claramente que la paciente ha recibido terapia neoadyuvante (TNA). • Debe indicar el número de focos tumorales y en el caso de las mastectomías, debe indicar su localización dentro de la mama (cuadrante). • Debe constar el tamaño del tumoral pre-terapia neoadyuvante (pre-TNA). • Debe indicar el tamaño tumoral actual post-TNA. • Debe indicar la presencia y número de marcadores de localización intramamarios (clips, semillas ferromagnéticas) tanto en las piezas de mama como en los ganglios linfáticos extraídos. • En relación a los ganglios linfáticos, debe indicar el estado ganglionar pre-TNA.
<p>Datos clínicos recomendables</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Características fenotípicas del tumor (tipo histológico e inmunofenotipo). En el caso de no contar con un informe de la biopsia diagnóstica por haber sido diagnosticada en otro centro, este dato debe pasar a ser un dato imprescindible. • Respuesta radiológica post-TNA. • Tipo de terapia neoadyuvante utilizada. • Afectación de la piel y/o pared torácica. • Si recibió radioterapia intraoperatoria. • Si se realizó oncoplastia.

MATERIAL RECIBIDO

El tipo más habitual de muestras que recibiremos queda detallado en la Tabla 2.

Tabla 2. Tipo de material recibido.

Mama	<ul style="list-style-type: none"> • Tumorectomías. • Mastectomías (simples o radicales). • Ampliaciones quirúrgicas de márgenes durante el mismo acto operatorio.
Ganglios linfáticos	<ul style="list-style-type: none"> • Ganglios centinelas y ganglios marcados que previamente fueron positivos antes de la TNA. • Ganglios no centinelas y ganglios de otros niveles. • Vaciamientos axilares.

PREPARACIÓN DE LAS PIEZAS PARA SU FIJACIÓN EN FORMOL (PREANALÍTICA)

Una vez que recibimos y se registran las muestras, debemos realizar una serie de pasos ordenados para preparar la pieza quirúrgica para una correcta fijación con formol. Estos pasos son fundamentales, ya que en su conjunto forman el periodo de «pre-analítica», de la que dependerá que nuestra muestra cumpla con todas las garantías para diagnóstico y de calidad.

El tiempo efectivo para reducir la «isquemia fría» para realizar todas estas acciones no deberá superar 1 hora desde el momento de la extracción de la pieza hasta el momento que introducimos el formol.

El tiempo óptimo de fijación en formol debe estar entre 24 a 48 horas.

Peso y medidas de las muestras

Las piezas de tumorectomía, mastectomía y ampliaciones:

- Pesar las piezas en fresco y anotar ese peso en gramos.
- Tomar medidas de la pieza y otros componentes de la misma (piel, complejo areola-pezones, etc.) en centímetros. Se deben medir las 3 dimensiones de las piezas siguiendo siempre un mismo orden: tamaños cráneo-caudal, transversal y antero-posterior.

Ganglios linfáticos:

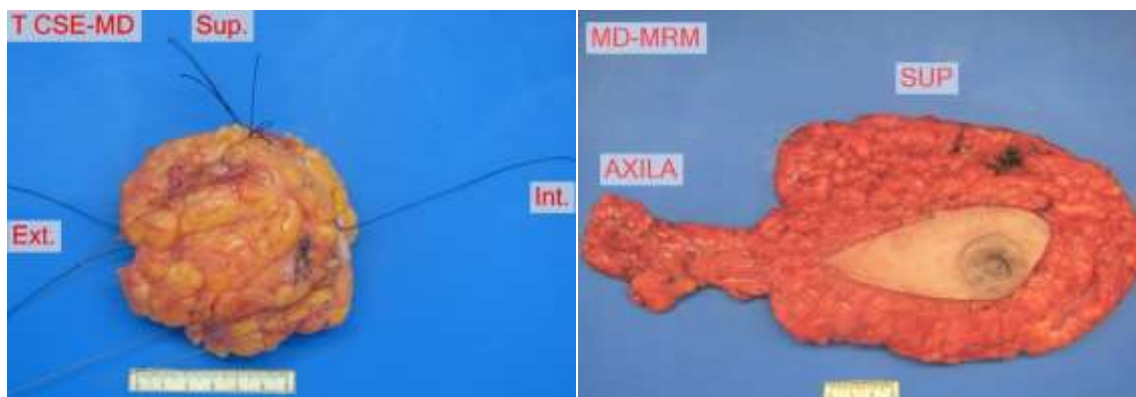
- En los ganglios centinela, al no realizar valoración mediante el método OSNA, no se requerirá pesar estas muestras.
- Ganglios no centinela y vaciamientos axilares no requieren ser pesados.
- En los ganglios centinela como en los ganglios no centinela, se deberán medir al menos 2 de las 3 dimensiones.
- En los vaciamientos axilares se medirán en su conjunto en 3 dimensiones.

Fotografiar la pieza

En aquellos servicios de anatomía patológica que dispongan de sistemas de fotografía de piezas quirúrgicas, es altamente recomendable realizar una secuencia de fotos de las piezas (tumorectomías,

mastectomías y ampliaciones). Se recomienda fotografiar la pieza en fresco, indicando su lateralidad y su orientación espacial dentro de la mama (en el caso de las tumorectomías y las ampliaciones).

Figura 1. Fotografías de las piezas recibidas post-TNA.



A) Ejemplo de pieza de tumorectomía, se observa en su la esquina superior de la imagen el cuadrante al que corresponde y su lateralidad (CSE-MD cuadrante supero-externo de mama derecha), también se indican en cada hilo el margen quirúrgico al que corresponden. B) Ejemplo de pieza de mastectomía radical modificada de mama derecha.

Una buena fotografía macroscópica debe contar con indicaciones sobre la lateralidad y localización de la pieza (en el caso de las tumorectomías y ampliaciones); deberán añadirse indicaciones sobre la orientación de la pieza con respecto a los márgenes quirúrgicos. También debe incluir una regla o barra de medida en milímetros, para la estimación visual del tamaño. Por último, deberá incluir el número de biopsia que se le fue asignado en el registro o un número de identificación interno.

Con respecto a los ganglios linfáticos, usualmente no requieren el uso de imágenes fotográficas, salvo criterio del patólogo en aquellos casos que considere que el apoyo fotográfico sea necesario.

Pintado de los márgenes quirúrgicos

Para la adecuada valoración microscópica de los márgenes quirúrgicos en las piezas de mama, las guías internacionales piden la utilización de tintas de colores; por ello, es recomendable la utilización de varias tintas de colores distintos y reconocibles, que nos permitan diferenciar un margen de otro. En las piezas de tumorectomía, deberemos imaginarlas como si se trataran de un cubo de seis caras, donde cada cara se corresponderá a un margen quirúrgico (craneal, caudal, superficial, profundo, lateral y medial). Para su pintado, el esquema más utilizado es el de tres colores, pintando con un mismo color dos caras opuestas entre sí (p. ej. margen craneal y margen caudal de negro, margen superficial y margen profundo de azul y márgenes lateral y medial de rojo).

En las piezas de mastectomía, por el tamaño de la pieza, si bien sigue teniendo 6 márgenes (a excepción de las áreas de piel que tenga la cara superficial), a efectos prácticos a la hora de pintarlos, nuestros márgenes podrían reducirse a dos, «superficial y profundo» (que involucran el resto de márgenes), teniendo siempre en cuenta en nuestro esquema de tallado el cuadrante o área de la mama de donde se toman los cortes histológicos; por ello, en estas piezas, es recomendable la utilización de al menos dos tintas de colores (p. ej. Azul para el margen superficial y negro para el margen profundo).

Con respecto a las ampliaciones de márgenes quirúrgicos, usualmente son piezas de morfología laminar que, si bien tiene una orientación espacial, usualmente una de sus caras mayores suele corresponder al «antiguo margen quirúrgico» (cara de la pieza que estaba en contacto directo con el lecho quirúrgico) y la cara opuesta a este se corresponderá con el «nuevo margen quirúrgico». Teniendo en cuenta que nuestro objetivo es determinar si existe tumor residual en esta pieza y sobre todo, su

distancia en relación al «nuevo margen quirúrgico», se recomienda pintar toda esta de cara de un color único.

La utilización de tintas de colores va a disminuir el número de marcas (cortes) que realicemos sobre cada muestra que tomemos a la hora de reconstruir al microscopio virtualmente la pieza.

Los ganglios linfáticos y vaciamientos axilares no requieren ser pintados.

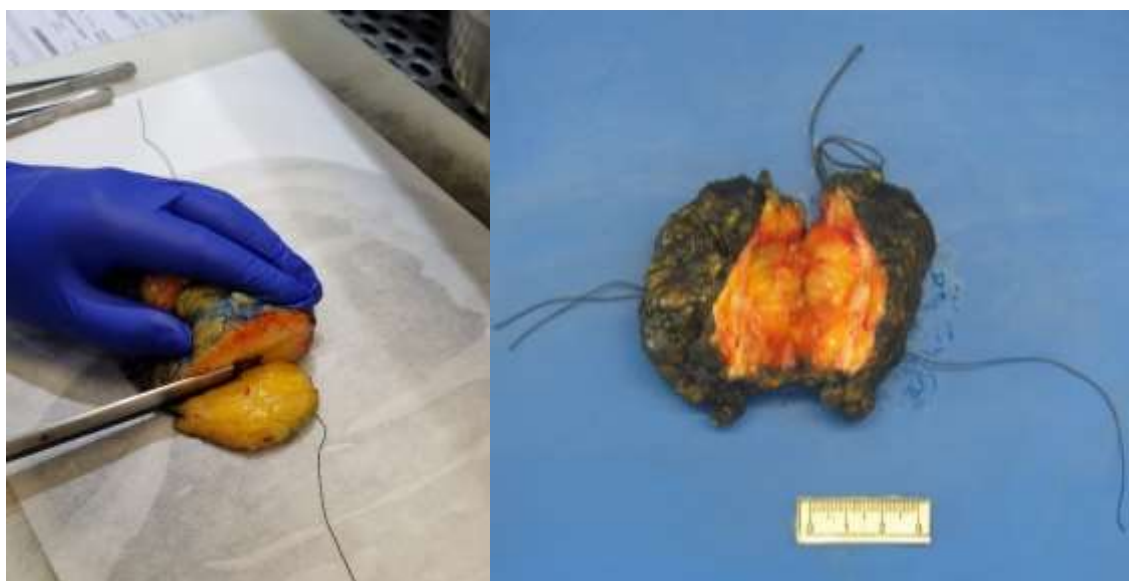
Cortes de la pieza para la fijación

Posteriormente al tintado de los márgenes, en nuestra experiencia, el tamaño de la pieza jugará un rol fundamental a la hora de planificar la mejor forma de fijarla en formol, es decir, la necesidad o no de realizar cortes que faciliten la penetración del formol en el tejido.

Las recomendaciones según tamaño son las siguientes:

- Piezas menores a 3 cm de eje mayor: no es necesario realizar ningún corte, incluyendo la pieza dentro de un envase con cantidad de formol adecuado.
- Piezas de tumorectomía entre 3 a 10 cm de eje máximo: se deberán realizar cortes paralelos incompletos en sentido sagital, cada 2 cm, con la intención de mantener la integridad de la pieza (Figura 2). Para disminuir la pérdida de la morfología de la pieza después de recibir estos los cortes parciales, se recomienda envolverla con papel o con una gasa (sin presionarla demasiado), para intentar que mantenga su forma original, que nos facilite su orientación espacial al momento de tallarla.

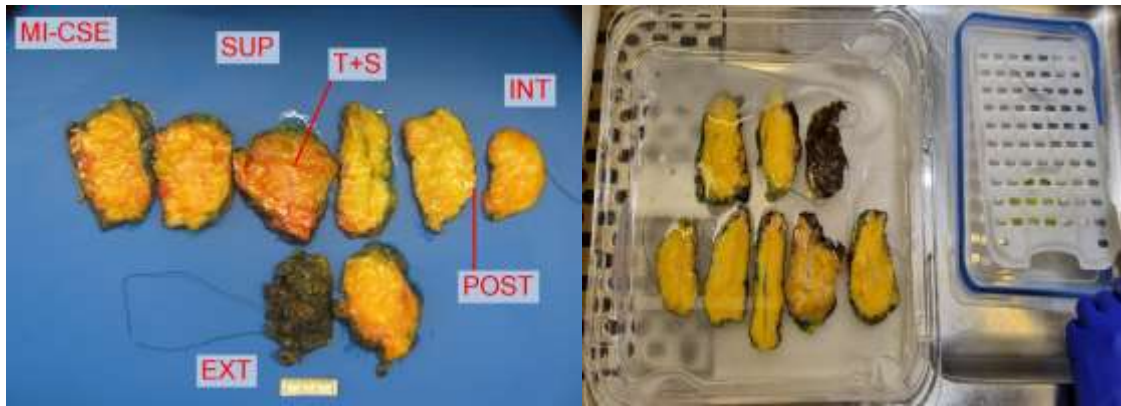
Figura 2. Cortes incompletos en la pieza de tumorectomía para facilitar la fijación.



A y B) Ejemplo de cortes parciales en piezas de tumorectomía.

- Piezas de tumorectomía mayores de 10 cm de eje mínimo: se tratarán como piezas de mastectomía, realizando cortes completos en sentido sagital cada 2 cm y depositando las lonchas, sin perder su orientación espacial, dentro de una bandeja con la cantidad adecuada de formol (Figura 3). Se recomienda tomar fotografías de la pieza seccionada, con las lonchas orientadas.

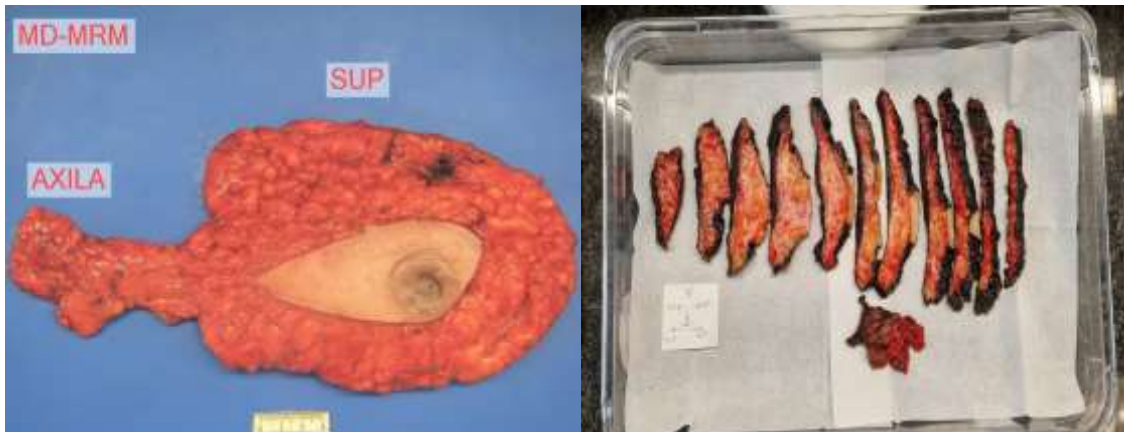
Figura 3. Preparación de las piezas de tumorectomía mayores a 10 cm de eje máximo.



A) Fotografía de la pieza de tumorectomía seccionada cada 2 cm, donde en la imagen se indica la lateralidad y localización (MI-CSE: mama izquierda – cuadrante superoexterno), la orientación espacial de los márgenes quirúrgicos (SUP, INT, EXT, POST: superior, interno, externo y posterior), y lecho tumoral y marcados (T+S: tumor más semilla ferromagnética). B) colocación de las lonchas de la misma pieza dentro de una bandeja con formol; se recomienda que, a su vez, las lonchas sean colocadas sobre una superficie de gasa papel para disminuir su deslizamiento y rotación dentro de la bandeja.

- Piezas de mastectomía: separar el pezón con un corte a nivel de su base y luego, a la pieza de mastectomía, realizar cortes completos en sentido sagital cada 2 cm y depositando las lonchas sin perder su orientación espacial, dentro de una bandeja con la cantidad adecuada de formol (Figura 4). Se recomienda tomar fotografías de la pieza seccionada, con las lonchas orientadas.

Figura 4. Preparación de las piezas de mastectomía.



A) Pieza de mastectomía radical modificada de mama derecha. B) la misma pieza seccionada cada 2 cm, con las lonchas colocadas orientadas, sobre una cama de gasa-papel, dentro de una bandeja que se rellenará con formol.

Se recomienda sacar fotografías de la pieza una vez seccionada.

Para el proceso de fijación el volumen de formol óptimo debe al menos duplicar el volumen de la pieza. En caso de optar por una inclusión «en fresco» se deberán cumplir con los mismos tiempos de fijación.

Preparación de las otras muestras para fijación

Los ganglios centinela y ganglios no centinela usualmente solo requerirán introducirlos en un envase con formol en cantidad adecuada. En los ganglios que superen los 2 cm de eje mínimo, se debe realizar un corte parcial (incompleto) siguiendo su eje mayor.

Los vaciamentos axilares no requieren mayor manipulación, salvo que se identifiquen conglomerados adenopáticos o ganglios de gran tamaño, en los que daremos cortes parciales para permitir la penetración del formol, intentando artefactar lo menos posible el espécimen.

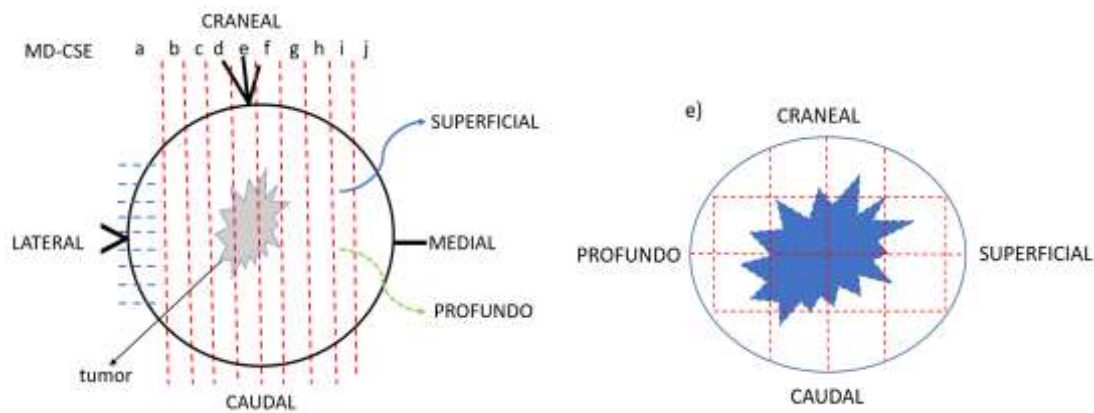
TALLADO DE LAS TUMORECTOMÍAS POST-TNA.

Seccionar la pieza

Las piezas de tumorectomía, que previo a la fijación en formol, por su tamaño, no hubieran recibido ningún corte o que sus cortes hayan sido parciales, ahora sí deberán seccionarse en lonchas que permitan la adecuada visualización del lecho tumoral. Lo mismo sucederá con aquellas piezas que se seccionaron completamente con lonchas de alrededor de 2 cm, en las que deberemos realizar nuevas secciones para obtener lonchas de un menor espesor (idealmente conseguir lonchas con un espesor entre 0,3 a 0,5 cm), que nos permita tener una mayor visión del lecho tumoral y faciliten la inclusión del tejido. Para todos estos cortes, nuestras herramientas son fundamentales, y hay un mejor resultado con aquellos mangos con cuchillas desechables de 13 cm (en lugar de con hojas de bisturí o cuchillos que pierden el filo).

- Realizar secciones completas de toda la pieza.

Figura 5. Modelo de sección de la pieza de tumorectomía.



A) Esquema sobre como seccionar una pieza de tumorectomía mediante cortes sagitales completos (líneas rojas), junto con indicaciones de su lateralidad y orientación de márgenes; véase que en el ejemplo se enumeran las lonchas de forma alfabética con letras minúsculas. B). Ejemplo de la loncha (e), que es la loncha más representativa del lecho tumoral.

- Enumerar cada loncha obtenida en nuestro esquema, para identificar con claridad la loncha a la que pertenecerán los cortes.

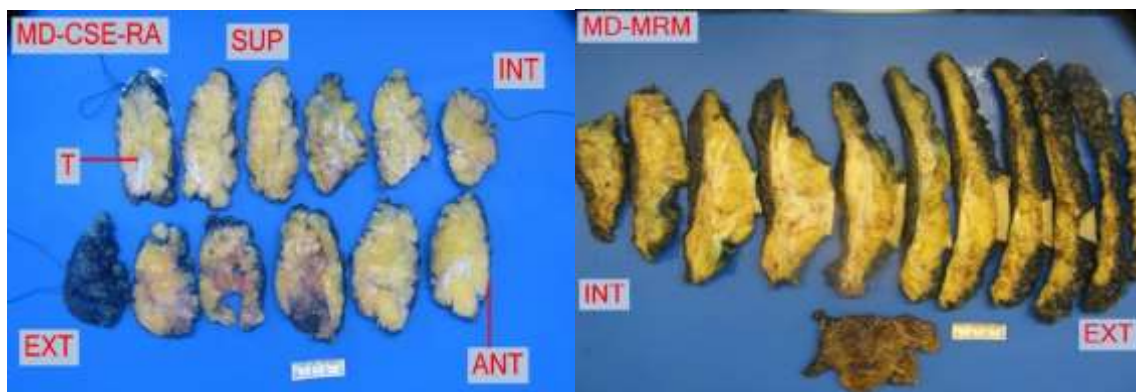
Identificación del lecho tumoral

Una vez seccionada la pieza, hay que tomar nota de todos los datos macroscópicos relevantes como son el tamaño del lecho tumoral, el número de focos macroscópicamente identificables, distancia

macroscópica entre el lecho tumoral y los márgenes quirúrgicos, presencia y número de marcadores de localización tumoral (clips, semillas ferromagnéticas).

- Durante todo este proceso es recomendable dibujar los esquemas de tallado realizado que representen un mapa de tallado. A su vez, es altamente recomendable tomar fotografías de la pieza seccionada.
- Identificar el lecho tumoral. El lecho tumoral debido al tratamiento recibido puede presentar diferentes aspectos, que van desde la fibrosis hasta el cambio mucinoso, y en ocasiones la simulación de aspecto mastopático que lo confunden con otras áreas mastopáticas de la pieza.

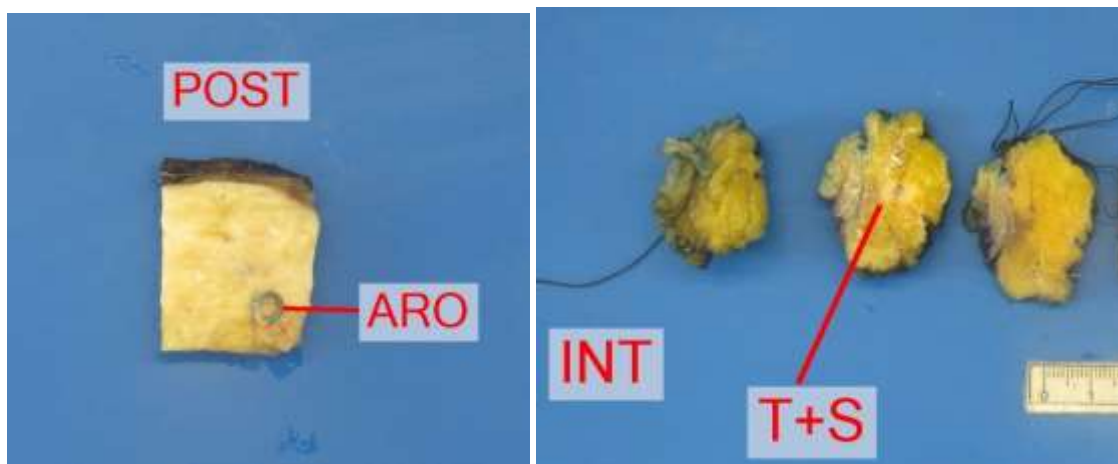
Figura 6. Identificación del lecho tumoral en una tumorectomía y en una pieza de mastectomía



a). Pieza de tumorectomía donde con la letra «T» se señala el lecho tumoral de aspecto fibroso. B) Pieza de mastectomía donde el lecho tumoral ha adquirido aspecto mastopático, siendo de difícil delimitación en relación con otras áreas retroareolares adyacentes también mastopáticas.

- Identificar los marcadores de localización intratumorales. La presencia de clips (ya sean centrales o periféricos) y otros como ser las semillas ferromagnéticas

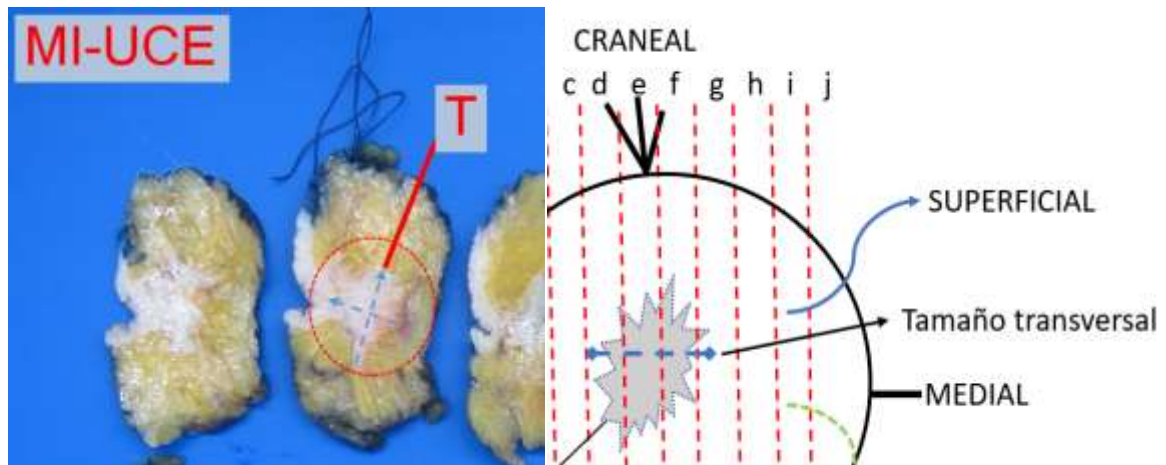
Figura 7. Marcadores de localización tumoral intratumorales



A) Aro metálico en la mediana del lecho tumoral en un lecho post-quimioterapia no bien definido. B). En la loncha central identificados como «T+S» se observa el lecho tumoral y una semilla ferromagnética central.

- Medir el tamaño del lecho tumoral en la loncha más representativa y hacer una estimación del tamaño transversal entre las lonchas afectas.

Figura 8. Esquemas de medida del lecho tumoral



A) Medición del lecho tumoral en sus dos ejes mayores en la loncha más representativa. B) Esquema de medición aproximada del tamaño transversal del lecho tumoral, midiendo de forma aproximada la suma del espesor de las lonchas afectas.

- Tener siempre presente los fenómenos de disgregación tumoral.
- Medir la distancia entre el lecho tumoral y los márgenes quirúrgicos.

Inclusión

Una vez seccionada la pieza, comienza el proceso de inclusión de los cortes histológicos. Tal como lo comentaba en los objetivos, este debe ser un procedimiento ordenado, que debe convertirse en una acción mecanizada, es decir que siempre debemos mantener un mismo sentido y una misma dirección al momento de incluir el tejido, para disminuir los fallos de orientación que podamos tener en los bloques.

Recomendación de tallado en las piezas de tumorectomía por peso y tamaño

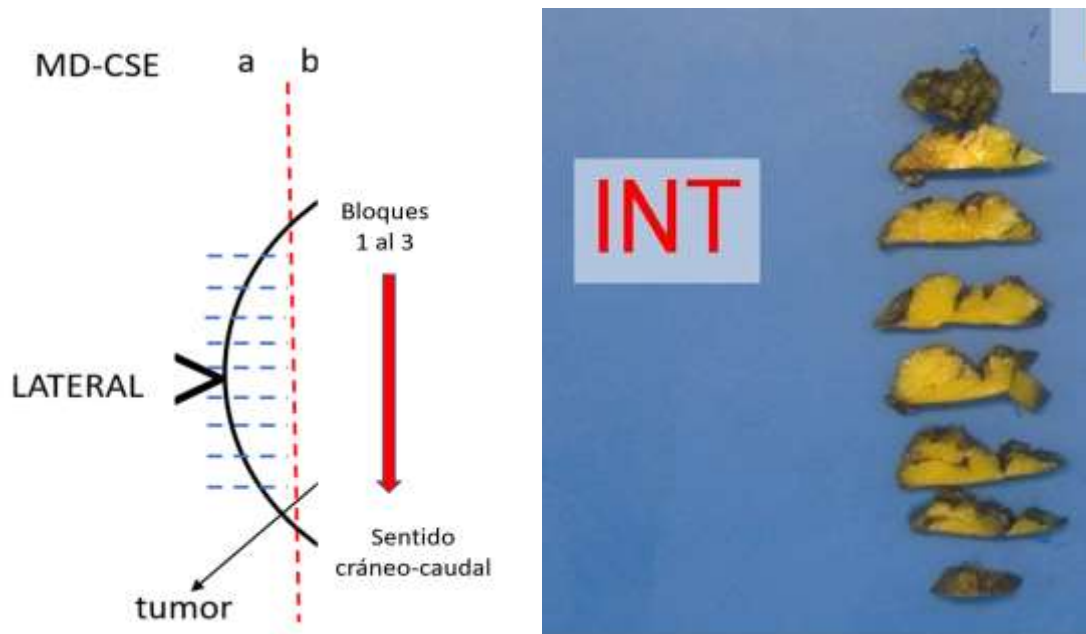
- Piezas de < 30g o <5 cm de eje máximo:
 - Se recomienda la inclusión total 4,5.
- Piezas de tumorectomía > 30 g de peso o >5 cm:
 - En piezas grandes con lechos menores a 3 cm, incluir el lecho en su totalidad, y valorar la inclusión parcial o total de la pieza.
 - En piezas muy grandes (>10 cm de eje mínimo) con lechos muy grandes: Incluir en su totalidad al menos la loncha con el área más representativa de lecho tumoral e incluir del resto de lonchas con lecho tumoral 5 bloques representativos de cada sección transversal por cada 1-2 cm de tamaño pre-TNA 4,5.
 - La guía FDA recomienda un mínimo de 1 bloque por cada cm de tumor pre-TNA, o un mínimo de 10 bloques en total.

En nuestra experiencia, una pieza de tumorectomía estándar, que mide 8 cm de eje máximo y 6 cm de eje mínimo (entre 60 a 80 g de peso), su inclusión total suele llevar entre 50 a 70 bloques. Este dato

tiene valor cuando a la hora de decidir si merece la pena realizar una inclusión total de la pieza, sobre todo en aquellas donde la respuesta radiológica es parcial (<50 %) o total, en las que podemos sospechar que, por fenómenos de disgregación tumoral, el carcinoma no fue radiológicamente sensible.

- Las lonchas de los extremos (en el caso ejemplo de la Figura 5 se corresponden a los márgenes lateral y medial), se incluirán en su totalidad mediante cortes transversales en sentido cráneo-caudal, introduciendo los cortes obtenidos en la cantidad de bloques necesarios, debiendo ser de al menos 2 bloques la cantidad mínima de inclusión (Figura 7). En las inclusiones parciales solo se tomarán cortes representativos transversales de las áreas a nivel teórico tumoral y de zonas sospechosas.

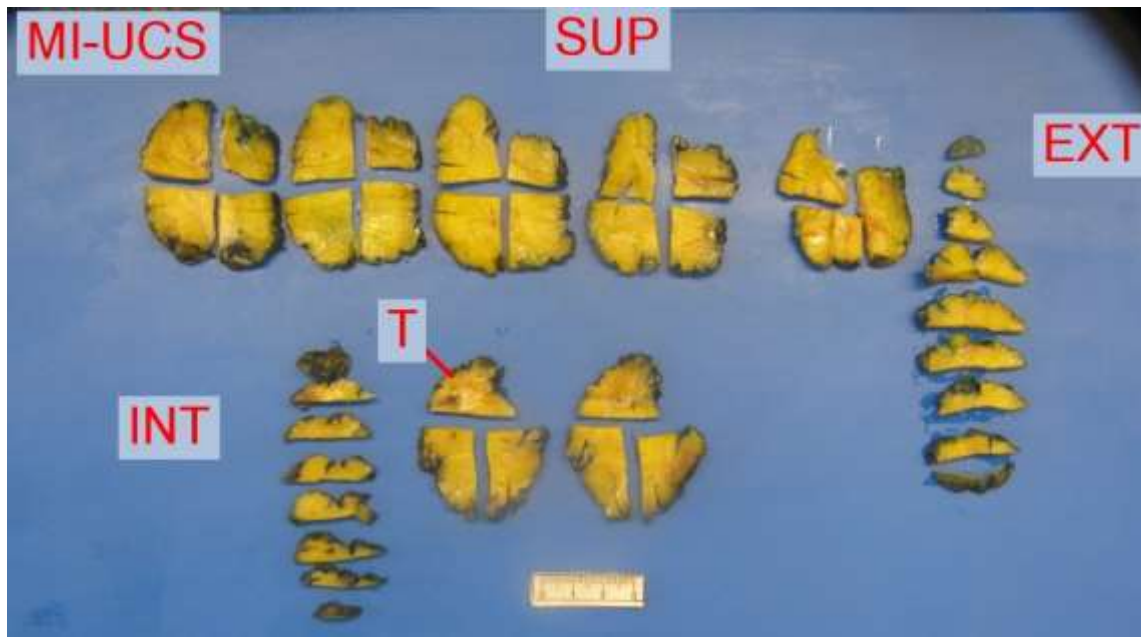
Figura 9. Modelo de inclusión de las lonchas de los extremos.



A) Esquema de tallado de uno de los extremos de la pieza para la inclusión total de la loncha, mediante cortes transversales, e incluyéndolos en el ejemplo en 3 bloques, en sentido cráneo-caudal. B) Imagen de una loncha de uno de los extremos (margen interno) ya seccionada y orientada para incluir en los bloques.

- El resto de las lonchas en las piezas pequeñas se cortará en forma de cuadrícula que permita reconstruir posteriormente la loncha con los cortes de hematoxilina y eosina (HE).

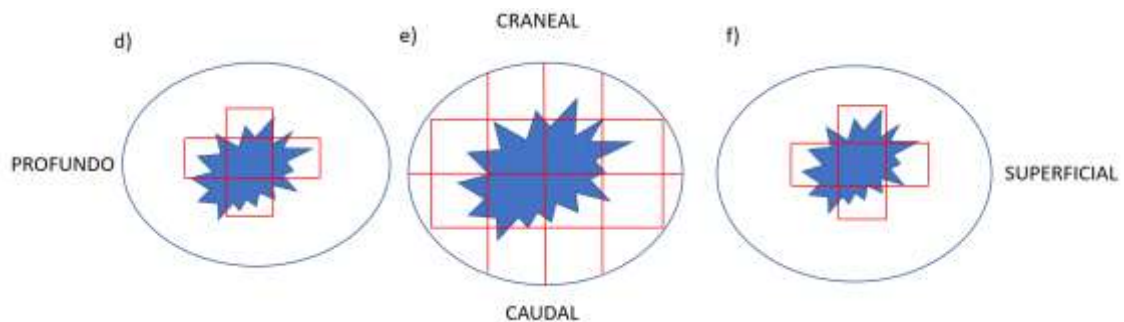
Figura 10. Ejemplo de pieza con inclusión total.



Pieza de tumorectomía que se incluyó en su totalidad, donde se observan los cortes realizados sobre todas las lonchas.

- En piezas de tumorectomía grandes con lechos muy grandes se incluirá en su totalidad al menos la loncha que contenga el área de lecho tumoral más representativo, y del resto de lonchas que incluyan lecho tumoral, se deberán incluir 5 bloques representativos de cada sección transversal por cada 1-2 cm de tamaño pre-TNA (Figura 12).

Figura 11. Esquema de inclusión cuando el lecho tumoral es muy grande.



Esquema que muestra tres lonchas de una tumorectomía con lecho de gran tamaño, donde se recomienda la inclusión total de la loncha con el lecho tumoral más representativo e inclusión parcial del resto.

- Es muy probable que a muchos de estos cortes se deban realizar marcas adicionales (pequeños cortes con el bisturí) que permitan orientar los cortes en la loncha (Figura 12).

Figura 12. Pequeños cortes que permiten una orientación espacial de la sección dentro de la loncha.



Ejemplo de dos lonchas que se incluyen en su totalidad, donde para poder identificar con claridad su orientación en la loncha, se realizan pequeños cortes en los extremos de cada sección. Estos cortes deben también estar dibujados en nuestro mapa de tallado.

- Dibujar en nuestro mapa de tallado o sobre la fotografía de la pieza ya seccionada, todos los cortes realizados en cada loncha, enumerando cada bloque.
- Si la inclusión es parcial, se deberán incluir (en la medida de lo posible) todas las áreas de los márgenes que se encuentren próximos al lecho tumoral o a áreas sospechosas. Si el margen es muy amplio, se realizará un muestreo representativo.

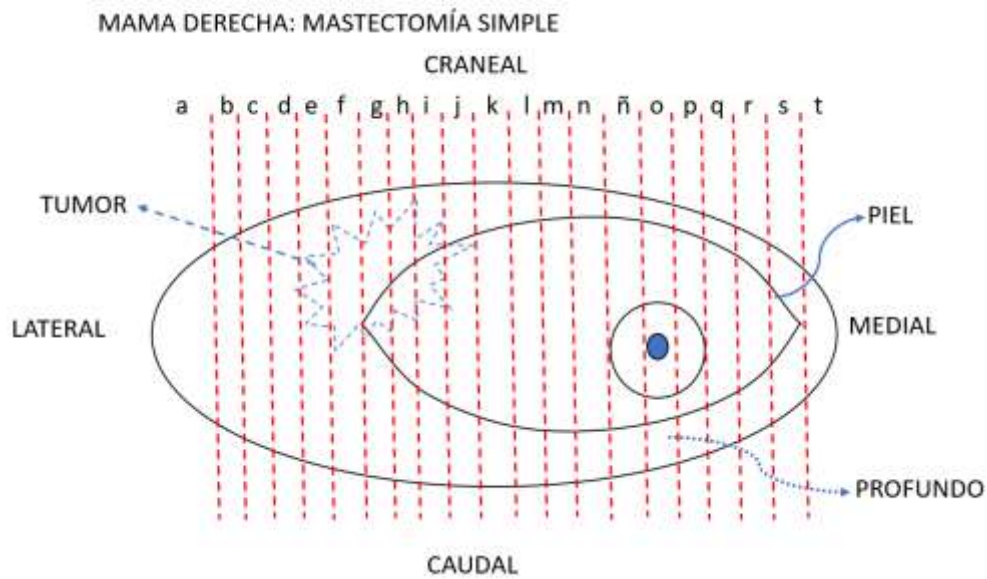
Si se dispone en el departamento de megabloques, estos facilitan la inclusión de la muestra y el posterior análisis microscópico de la misma, si bien su procesamiento suele ser más largo.

TALLADO DE LAS MASTECTOMÍAS POST-TNA

En las piezas de mastectomía el sistema de tallado será parecido al de las piezas de tumorectomía grandes de inclusión parcial:

- Volveremos a seccionar las lonchas que se correspondan al área tumoral, áreas sospechosas y lonchas gruesas, para obtener lonchas de menor espesor y así poder tener una mejor valoración del lecho tumoral y de otros hallazgos.

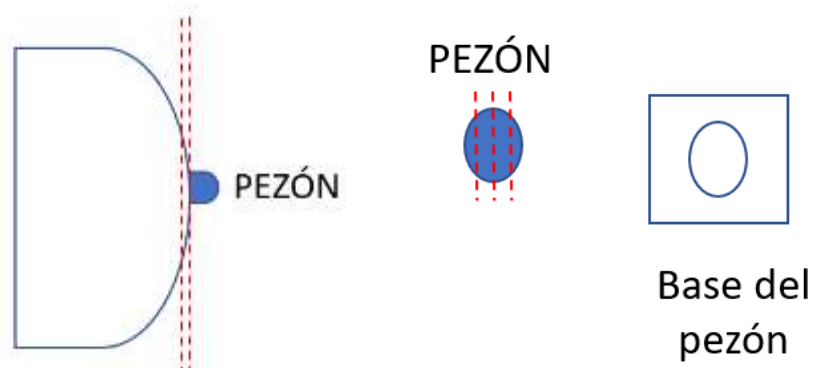
Figura 13. Esquema de sección de las piezas de mastectomía.



Esquema de secciones completas de la pieza de mastectomía, que al igual que en las tumorectomías, se enumeran alfabéticamente para una mejor identificación y orientación.

- La identificación del lecho tumoral será similar al de las piezas de tumorectomía (Figura 5).
- La medición del tamaño del lecho tumoral e identificación de marcadores de localización intratumoral será similar al de las piezas de tumorectomía.
- Se realizará la medición de la distancia entre el margen o márgenes quirúrgicos más próximos. Se indicará la relación macroscópica entre el tumor y la piel, el complejo areola-pezón y tejido muscular estriado del pectoral que pueda acompañar a la pieza.
- Si hay más de un foco tumoral, indicar sus localizaciones en la pieza y la distancia macroscópica aproximada entre ellos en centímetros.
- Incluir el pezón mediante cortes sagitales cada 2 a 3 mm en 1 o 2 bloques, y en otro bloque incluir la base del pezón en un corte coronal (Figura 14).

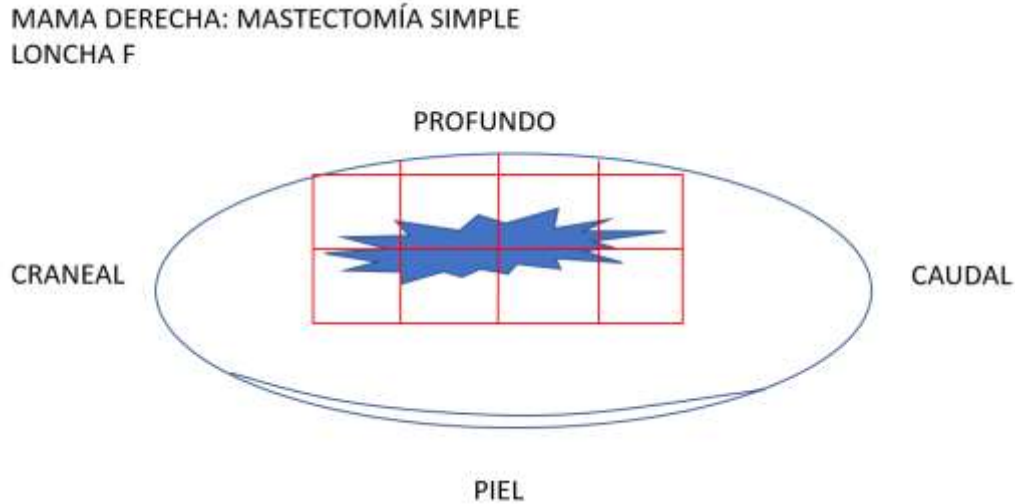
Figura 14. Esquema del tallado del pezón.



Esquema de tallado del pezón, el cual se decapita de la pieza y luego, se incluye en su totalidad mediante cortes sagitales. También se deberá tomar un corte de la base del pezón (a nivel de la decapitación que se realizó inicialmente) que sea tangencial a la piel.

- De la loncha que tenga la mayor representación del lecho tumoral, incluir el lecho en su totalidad junto con los márgenes quirúrgicos más próximos (Figura 15).

Figura 15. Esquema de loncha más representativa en una pieza de mastectomía



En el esquema se muestra una Figura estrellada de color azul que simula el lecho tumoral, el cual, en forma de cuadrícula se incluirá en su totalidad. Además, se incluye todo el margen profundo que se encuentra a nivel del lecho, por ser el margen próximo.

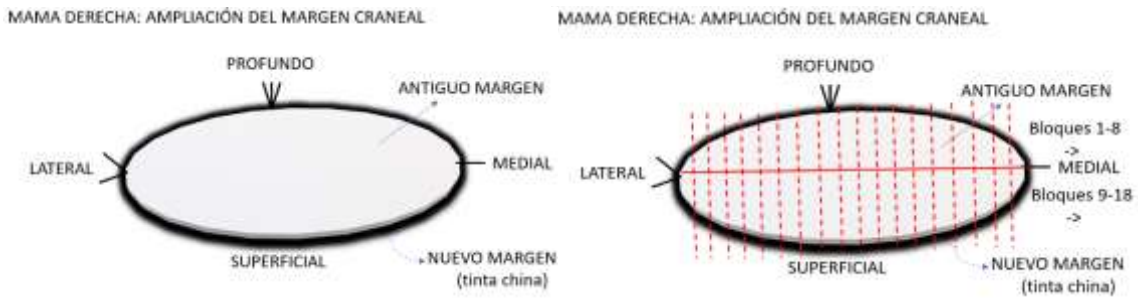
- Del resto de lonchas con presencia de lecho tumoral, incluir 5 bloques representativos de cada sección transversal.
- Se deberán incluir (en la medida de lo posible) todas las áreas de los márgenes que se encuentren próximos al lecho tumoral o a áreas sospechosas. Si el margen es muy amplio, se realizará un muestreo representativo.
- Del resto de la pieza no tumoral, se deberán tomar cortes representativos de cada uno de los cuadrantes (1 a 2 por cuadrante) y de la unión entre cuadrantes.

TALLADO DE LAS AMPLIACIONES DE MÁRGENES QUIRÚRGICOS

Durante el mismo acto operatorio es posible que el cirujano decida ampliar uno o más márgenes quirúrgicos. Usualmente esas piezas son fragmentos ligeramente laminares, que tendrán una de sus caras al «nuevo margen quirúrgico»:

- Deben presentar marcas de orientación (clips o hilos de sutura), que indiquen la orientación espacial y marcas que indiquen claramente cuál es la cara que se corresponde con el «nuevo margen».
- Pintar con tinta china la cara que corresponda con el «nuevo margen», dejando sin tinta la cara que corresponda con el «antiguo margen».
- Es recomendable la inclusión total de la pieza, sobre todo en aquellas en las cuales se realizó la inclusión total de la tumorectomía.

Figura 16. Esquema de tallado de una ampliación de margen quirúrgico.



A) Esquema de una pieza de ampliación del «margen craneal», donde el «antiguo margen» se corresponde a la cara de color blanco del disco (y el «nuevo margen» será la cara opuesta pintada con negro de la que se ve solo el reborde). B) Mismo esquema, pero con las líneas de corte de tallado (líneas rojas); observe que la mitad superior (que se corresponde al margen profundo) se incluye en los bloques 1 al 8 en «sentido lateral hacia medial»; la mitad inferior (que se corresponde al margen superficial) se incluye en los bloques 9 al 18 en el mismo sentido «lateral hacia medial».

- En las piezas de ampliación excesivamente grandes (que puedan abarcar más de 20 bloques), se recomienda realizar un muestreo amplio representativo.

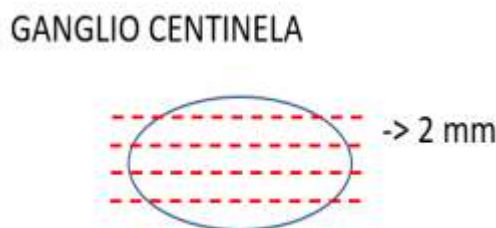
TALLADO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS

Todos los ganglios linfáticos recibidos (centinelas, no centinelas, linfadenectomías axilares, etc.), por norma general deberán ser incluidos en su totalidad de forma individualizada.

Hay que tener en cuenta, que las axilas que pre-TNA presentaban hasta 3 ganglios positivos pre-TNA, pueden estar marcados con clips para su adecuada valoración y extirpación post-TNA. En general, estos ganglios marcados se suelen corresponder con los ganglios centinelas, sin embargo, hay ocasiones que los trazadores no los reconocen como tal, por ellos deben ser igualmente extraídos.

- Los ganglios centinela y ganglios marcados, deberán incluidos en su totalidad mediante secciones que sigan su eje mayor de 2 mm de espesor cada una (Figura 16). Se debe incluir el tejido adiposo excedente que acompaña a estos ganglios, para valorar la extensión extraganglionar de la posible metástasis.

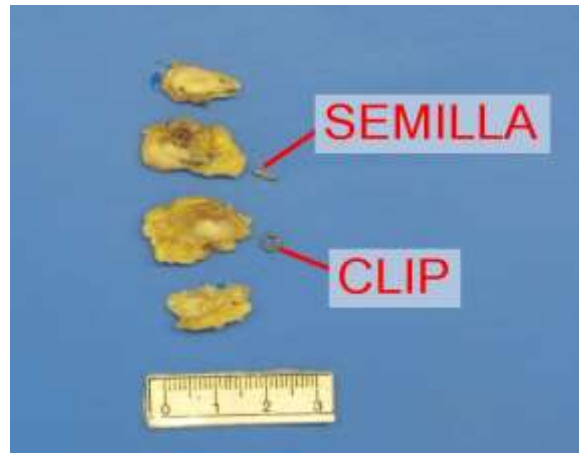
Figura 17. Esquema de tallado de los ganglios linfáticos.



Esquema de inclusión de un ganglio centinela, realizando secciones sagitales paralelas cada 2 mm para su inclusión total.

- Indicar la presencia de marcadores (clips o semillas), indicando que bloques corresponden al ganglio marcado.

Figura 18. Ganglio centinela marcado con semilla y aro metálico.



Ejemplo de ganglio centinela positivo preTNA, con la presencia de un aro metálico (clip) y una semilla ferromagnética.

- Otros ganglios linfáticos (intramamarios o de otros niveles como ser de la mamaria interna), deberán incluirse de forma individualizada en su totalidad.
- En las linfadenectomías axilares, se deberán diseccionar todos los ganglios. Posteriormente se los incluirá de forma individualizada en su totalidad, registrando a que bloques se corresponde cada ganglio para una adecuada cuantificación. No es necesario incluir el tejido adiposo excedente interganglionar.
- En el caso de identificar conglomerados adenopáticos de aspecto metastásico, estimar macroscópicamente el número de ganglios que podrían conformarlo. En estos casos no será necesaria su inclusión total, únicamente cortes representativos, pero dejando el material no incluido de forma separada por si luego se requiriese incluirlo.

La valoración de los ganglios centinela se realizará mediante el método histológico convencional y no mediante el método OSNA. Aunque cada vez se están generando nuevos estudios que quieren validar la utilización del método OSNA para la evaluación de los ganglios centinela de la mama, la pérdida de datos histológicos como ser el tamaño del foco metastásico, la extensión extraganglionar y otros, hacen que este método (de momento) no sea el ideal en pacientes post-TNA. Actualmente el método recomendado post-TNA es el RCB que en los ganglios positivos requiere la medida del foco metastásico mayor, que solamente se podría dar sobre un corte histológico.

RESUMEN DE LA SECUENCIA DE EVENTOS EN EL TALLADO DE LAS PIEZAS QUIRURGICAS POSTNA:

Resumen de los pasos a realizar en el tallado de las piezas quirúrgicas de mama posTNA:

Preanalítica

- Pesarse y medir la pieza
- Fotografarse la pieza
- Pintar los márgenes quirúrgicos con tintas de colores
- Según el tamaño de la pieza, realizar secciones parciales, secciones completas para facilitar la penetración del formol
- Dejar las piezas en formol entre 24 a 48 horas

Tallado de las piezas

- Completar las secciones parciales y realizar nuevas secciones de las lonchas gruesas, a fin de obtener lonchas de un grosor menor
- Fotografíar las lonchas obtenidas, colocándolas en orden correlativo, indicando su lateralidad y relación de márgenes quirúrgicos
- Tomar medidas del lecho tumoral y la distancia que existe entre él y los márgenes quirúrgicos. También media la distancia entre otras estructuras relevantes como ser la piel, el complejo areola-pezón, otros focos tumorales, etc.
- Realizar el tallado de las lonchas de forma secuencial, siguiendo un mismo orden y sentido (según las recomendaciones de tallado)
- Esquematar en un mapa de tallado (ya sea con dibujos o sobre la impresión de la fotografía de las lonchas), donde deberán constar las áreas incluidas, los cortes y marcas realizadas en cada loncha
- El tejido restante (no incluido en bloques), deberá guardarse en formol, manteniendo su orientación espacial (por ejemplo, envueltos dentro de una gasa de forma ordenada), por si se requiere más adelante retallar la pieza

Bibliografía

1. REDECAN y SEOM elaboran una infografía sobre cáncer de mama en España para concienciar a la población sobre la importancia de la prevención. La incidencia de cáncer de mama en España aumenta y supone el 28,9 % del total de cánceres en las mujeres, y desciende la mortalidad. Nota de prensa. 19 de octubre de 2022. SEOM. https://seom.org/images/NP_Cancer_de_Mama_SEOM_REDECAN_2022.pdf
2. Zaharia Mayer, Gómez Henry. La quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado. Rev. perú. med. exp. salud publica [Internet]. 2013 Enero [citado 2023 Ene 11]; 30 (1): 73-78. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000100015&lng=es.
3. Kristalyn K. Gallagher, David W. Ollila. Indications for Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer. *Advances in Surgery*. Volume 53, 2019, Pages 271-292, ISSN 0065-3411, ISBN 9780323722582, <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2019.04.013>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065341119300132>) . Keywords: Neoadjuvant systemic therapy; Adjuvant systemic therapy; Breast cancer.
4. Bossuyt V. Processing and Reporting of Breast Specimens in the Neoadjuvant Setting. *Surg Pathol Clin*. 2018 Mar;11(1):213-230. doi: 10.1016/j.path.2017.09.010. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29413658.
5. Marchiò C, Maletta F, Annaratone L, Sapino A. The Perfect Pathology Report After Neoadjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2015 May;2015(51):47-50. doi: 10.1093/jncimonographs/igv016. PMID: 26063886.
6. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, et al; Residual Disease Characterization Working Group of the Breast International Group-North American Breast Cancer Group Collaboration. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol*. 2015 Sep;28(9):1185-201. doi: 10.1038/modpathol.2015.74. Epub 2015 Jul 24. PMID: 26205180.

7. Han R, Regpala S, Slodkowska E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Parra-Herran C, Lu FI. Lack of Standardization in the Processing and Reporting of Post-Neoadjuvant Breast Cancer Specimens. *Arch Pathol Lab Med.* 2020 Oct 1;144(10):1262-1270. doi: 10.5858/arpa.2019-0539-OA. PMID: 32142368.
8. Burgués O, López-García MÁ, Pérez-Míes B, Santiago P, Vieites B, García JF, Peg V. The ever-evolving role of pathologists in the management of breast cancer with neoadjuvant treatment: recommendations based on the Spanish clinical experience. *Clin Transl Oncol.* 2018 Mar;20(3):382-391. doi: 10.1007/s12094-017-1725-z. Epub 2017 Aug 9. PMID: 28795336.
9. Haddad M, Xu B, Pun C, Lu FI, Parra-Herran C, Nofech-Mozes S, Slodkowska E. Breast Specimen Measurement Methodology and Its Potential Major Impact on Tumor Size. *Int J Surg Pathol.* 2021 Feb;29(1):39-45. doi: 10.1177/1066896920962184. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33000664.

Estudio microscópico de las piezas quirúrgicas post-neoadyuvancia en cáncer de mama

Marta Abengózar Muela

Clinica Universidad de Navarra, Pamplona

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el uso de las terapias neoadyuvantes en cáncer de mama ha experimentado un aumento progresivo hasta convertirse en el tratamiento de elección para tumores a partir de 2 cm con inmunofenotipo HER-2 y Triple Negativo (TN). También se están empleando en algunos tipos de tumores con fenotipo luminal en combinación con terapia hormonal [1]. En este sentido, y gracias a las plataformas génicas como *Oncotype*, actualmente somos capaces de predecir qué pacientes con tumores de fenotipo luminal podrán beneficiarse de la quimioterapia neoadyuvante o prescindir de ella [2].

El principal objetivo de la neoadyuvancia es aumentar las posibilidades de conservación de la mama con la disminución del tamaño tumoral, mejorando así su operabilidad. Como resultado obtenemos que hasta un 40 % de las cirugías pasan a ser conservadoras, lo que conlleva una disminución significativa del número de re-intervenciones [3].

Además, la terapia neoadyuvante disminuye las posibilidades de que se produzcan metástasis ganglionares y a distancia². Nos permite conocer la eficacia del tratamiento al evaluar la respuesta patológica (ver apartado de respuesta patológica), monitorizar marcadores y nos aporta información pronóstica como la extensión microscópica del tumor [4] o la carga tumoral residual (RCB). Las pacientes con respuesta patológica completa (RPC) tienen mejor pronóstico [5]. La correlación con RPC es mayor en tumores con fenotipo triple negativo, seguido de los tumores HER-2 positivo.

La neoadyuvancia tiene un impacto muy importante en el trabajo de los patólogos. La manipulación macroscópica de las piezas quirúrgicas tras tratamiento neoadyuvante y todo el proceso hasta emitir el informe definitivo implica tener en cuenta aspectos muy particulares (tipos de respuesta, cambios microscópicos celulares y tisulares, metodología de medición tumoral, etc.). Son muestras complejas, que requieren un estudio cuidadoso garantizando la máxima correlación radiológica y patológica. Se debe identificar correctamente el lecho tumoral y muestrearlo adecuadamente para la evaluación completa del tumor.

ESTANDARIZACIÓN DE LOS INFORMES ANATOMOPATOLÓGICOS

El estudio anatomopatológico del cáncer de mama aporta los datos histopatológicos e inmunofenotípicos del tumor. Esta información, con valor pronóstico y predictivo de respuesta a terapia, es la base de la que surge la planificación del tratamiento local o sistémico, antes o después de la cirugía. El estudio macroscópico y microscópico detallado y exhaustivo de las piezas quirúrgicas tras

neoadyuvancia es fundamental para cualquier decisión que se tome respecto a las opciones terapéuticas tras la cirugía.

Por esta razón, se requieren informes anatomopatológicos bien estructurados con un formato estandarizado en base a las recomendaciones, lo que mejora significativamente la calidad y la integración de los datos, facilitando su comprensión y el manejo multidisciplinar. Esto además facilita el posible acceso a ensayos clínicos [6]. Por tanto, la calidad del informe anatomopatológico repercute directamente en el paciente [7].

Para abordar correctamente el estudio de estas piezas quirúrgicas, es importante que al recibir la pieza en Anatomía Patológica se nos aporte en la solicitud información relevante como la existencia de neoadyuvancia, la localización del tumor o tumores, el número de focos tumorales, el tamaño del tumor, la presencia y tipo de marcadores (*coil* etc.), el estado ganglionar previo al tratamiento, el grado de respuesta clínico/radiológica en mama y en axila y las características del tumor primario (tipo y grado histológico, HER-2, receptores hormonales y Ki-67). La correlación con las pruebas de imagen será fundamental desde el inicio.

Datos imprescindibles en el informe anatomopatológico

La información imprescindible que no debe faltar en nuestros informes es la siguiente:

- Número de tumores, ubicación, tipo y grado histológico.
- Extensión del tumor residual (dos dimensiones).
- Tamaño del foco tumoral contiguo mayor en el tejido mamario.
- Detección del lecho tumoral, incluso si no hay tumor invasivo residual.
- Porcentaje de celularidad tumoral invasiva residual.
- Presencia o ausencia de Carcinoma in situ.
- Porcentaje de Carcinoma in situ respecto al carcinoma invasivo residual.
- Número y tamaño de las metástasis ganglionares indicando la presencia o ausencia de extensión extracapsular.
- Presencia o ausencia de signos pos-tratamiento en ganglios linfáticos.
- Presencia o ausencia de invasión linfovascular.
- Estado de los bordes quirúrgicos. Distancia al tumor en milímetros.
- Carga tumoral residual (RCB).
- Categoría ypTNM (Respuesta/Estadio patológico, AJCC 8ªEd.)
- Porcentaje del infiltrado estromal de Tils en el área tumoral.
- Repetición del estudio inmunohistoquímico de biomarcadores, si procede (ver apartado de estudio inmunohistoquímico post-neoadyuvancia).

RESPUESTA PATOLÓGICA

El tallado en este tipo de muestras es probablemente la parte más importante del diagnóstico anatomopatológico y debe garantizar que cuando decimos RPC se trate realmente una respuesta patológica completa. La correcta correlación de los hallazgos macroscópicos (ver capítulo correspondiente), radiológicos y microscópicos será fundamental.

El efecto del tratamiento sobre el tumor puede ocasionar distintos tipos de respuesta en función de múltiples variables. Conocer las diferentes formas de respuesta del tumor (Figura 1) es importante para abordar el estudio histopatológico y enfatiza la necesidad de una óptima metodología en el tallado de la pieza, que debe garantizar la inclusión total o adecuadamente representativa del lecho tumoral para la evaluación tumoral completa.

La respuesta del tumor en el tejido mamario puede ser completa en ausencia total de celularidad tumoral invasiva, o parcial, cuando ha existido cierta respuesta a la terapia, pero aún persisten células tumorales infiltrantes en mayor o menor medida.

Respuesta patológica completa

La definición de respuesta patológica completa ha ido variando en el tiempo. Establecer una definición precisa y consensuada es importante para garantizar un correcto diagnóstico. Esto acentúa la relevancia del estudio de las piezas quirúrgicas post-neoadyuvancia mediante un protocolo universalmente estandarizado y aceptado.

Actualmente se considera que hay respuesta patológica completa en ausencia total de carcinoma invasivo residual tanto en la pieza quirúrgica como en los ganglios estudiados tras tratamiento neoadyuvante (ypT0/ypTis & ypN0) [8].

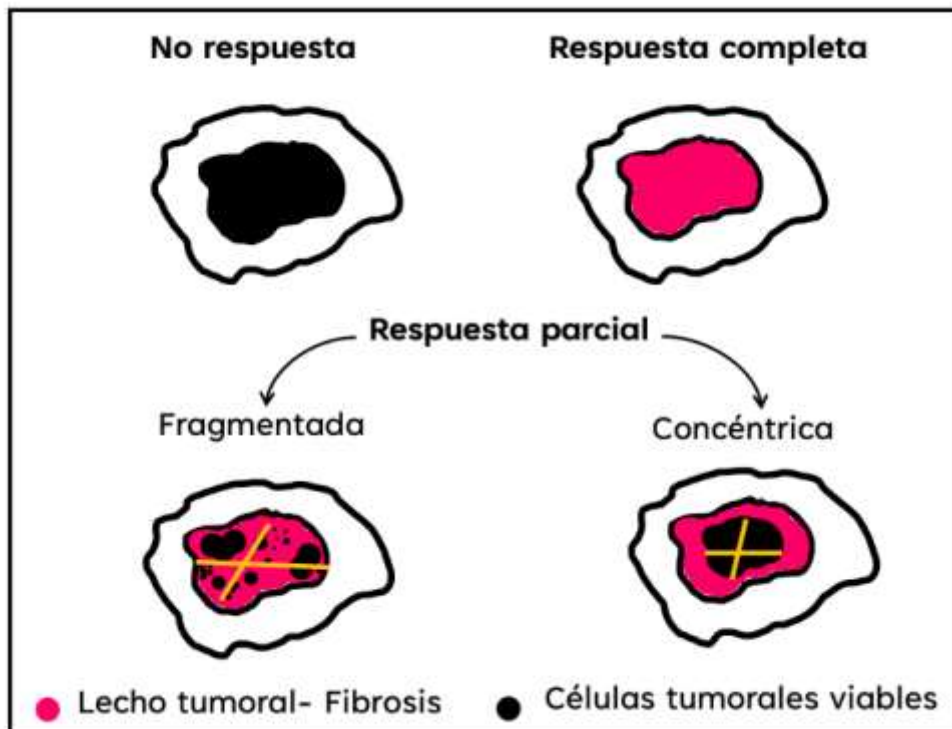
Si únicamente observamos invasiones tumorales linfovasculares, esto no será una respuesta completa. Lo mismo ante la presencia de ITCs en ausencia de tumor residual en la pieza quirúrgica.

La presencia de carcinoma in situ sin evidencia de tumor infiltrante sí se considera respuesta completa. En las piezas de neoadyuvancia conviene indicar la presencia o ausencia de carcinoma in situ de cara al manejo local.

Respuesta patológica parcial

Cuando la respuesta es parcial, el tumor puede disminuir de tamaño, como un único foco de células tumorales contiguas (respuesta parcial concéntrica) o fragmentarse. En este último caso observaremos diversos focos de tumor invasivo residual dispersos sobre un mismo lecho tumoral fibroso. En este escenario debemos ser cautos para evitar un diagnóstico equivoco de multifocalidad tumoral.

Figura 1. Tipos de respuesta al tratamiento.



Cambios histopatológicos post-neoadyuvancia

El efecto de la neoadyuvancia produce una serie de cambios histológicos y citológicos que resulta importante reconocer con el objetivo de confirmar microscópicamente que hemos identificado correctamente el lecho tumoral y para realizar un diagnóstico preciso. Entre los cambios microscópicos post-tratamiento cabe destacar:

- Estroma fibrótico, esclerótico o queloideo, que puede generar retracción y dificultad para visualizar células tumorales aisladas o dispersas, siendo útil en estos casos el estudio con CK-AE/AE3.
- Cambios debidos al coil: material gelatinoso PAS (-) y reacción gigantocelular asociada.
- Células estromales reactivas que pueden confundirse con células tumorales, por lo que puede ser útil el estudio con CK-AE/AE3.
- Citoplasmas vacuolados en células mioepiteliales, que pueden ser llamativas en zonas de adenosis.
- Hialinización de membranas basales.
- Presencia de moco.
- Necrosis tumoral.
- Cancerización lobulillar.
- Calcificaciones groseras.
- Células gigantes multinucleadas, depósitos de colesterol, hemosiderófagos y macrófagos espumosos.
- Cambios citológicos aberrantes en las células tumorales, con gran variabilidad de tamaños y formas.
- Vasos abundantes y/o con morfología anómala.

La presencia de microcalcificaciones es frecuente tras neoadyuvancia, pero hay que tener en cuenta que en ocasiones pueden ser la «punta del iceberg» de un carcinoma in situ, especialmente si observamos fibrosis concéntrica y/o linfocitos a su alrededor, por lo que en estos casos profundizar el tejido puede ser conveniente para asegurarnos de la presencia o ausencia de carcinoma in situ.

En ocasiones se nos puede plantear el diagnóstico diferencial entre carcinoma invasivo con retracción estromal, carcinoma in situ o invasiones linfovascuales, por lo que el estudio inmunohistoquímico para células mioepiteliales (p-63, CD-10 etc.) y/o endoteliales (ej. CD-31) puede ser de utilidad. El carcinoma in situ no se tendrá en cuenta para establecer el tamaño del carcinoma invasivo residual.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA

La respuesta patológica de un tumor al tratamiento es un factor predictivo de supervivencia. El objetivo principal de su evaluación es conocer la eficacia del tratamiento y planificar el manejo clínico y terapéutico posterior a la cirugía. Para ello existen diversos métodos que nos permiten comparar de alguna manera el tumor actual tras tratamiento con el tumor original al diagnóstico.

Algunos de los métodos más conocidos son: NSABP-18, Chevallier, Sataloff, Miller & Payne o «*American Joint Committee on Cancer*» (AJCC). Cualquier tipo de terapia neoadyuvante puede evaluarse con estos sistemas. Nos centraremos en el método Miller & Payne y AJCC.

Miller & Payne

Este es el método más utilizado tradicionalmente en nuestro entorno. Cuantifica la respuesta según la disminución de la densidad celular tumoral invasiva respecto a la biopsia previa estableciendo cinco

categorías (Figura 2). No tiene en cuenta la axila, que se valorará independientemente cuantificando los ganglios con respuesta parcial y los ganglios con respuesta completa [9].

Figura 2. Categorías de respuesta patológica Miller & Payne

Cinco Categorías	% reducción celularidad tumoral
G1	Sin respuesta o mínima
G2	<30 %
G3	30 % - 90 %
G4	Tumor mínimo residual
G5	Respuesta Completa

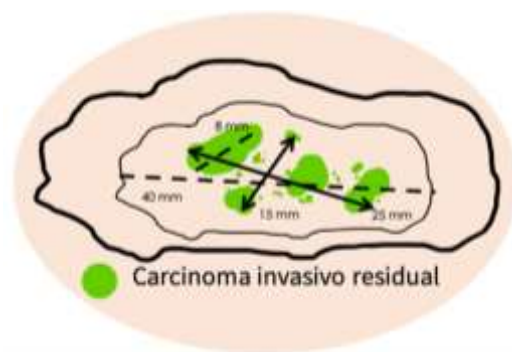
Fuente: modificado de Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, y col. *Breast*. 2003 Oct;12(5):320-7.

«American Joint Committee on Cancer» (AJCC 8ªEd.)

Nos permite evaluar la respuesta al tratamiento atendiendo al tamaño tumoral (inicialmente evaluado en la mama mediante estudios radiológicos) tanto en el tejido mamario como en los ganglios regionales. Es imprescindible de cara al estadio (ypTNM).

La categoría ypT se establece con el tamaño del foco contiguo de tumor residual más grande. La fibrosis secundaria al tratamiento en el lecho tumoral adyacente a los focos de carcinoma invasivo residual no se incluye en la evaluación de esta dimensión (Figura 3). La presencia de carcinoma in situ no se tendrá en cuenta para establecer el tamaño tumoral.

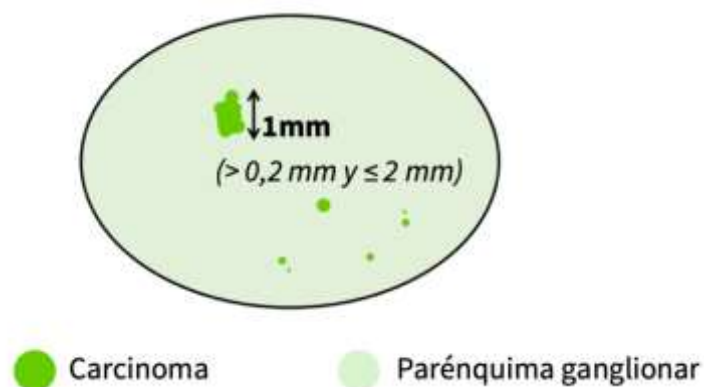
Figura 3. Medida del foco tumoral residual de mayor tamaño para establecer la categoría ypT.



Ejemplo de un caso con respuesta fragmentada. Carcinoma invasivo, tipo no especial (G3). Foco mayor contiguo: 8 mm (ypT1b). Área tumoral: 25 x 15 mm. Lecho tumoral fibroso: 40 mm. Fuente: idea modificada de Octavio Burgués, Liria Terrádez, Elvira Buch, M^a. Teresa Martínez, Juan Miguel Cejalvo, y col. *Tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama. El papel del patólogo*. *j.senol*.35(2022)S87-S100.

Para determinar la dimensión ypN, tendremos en cuenta el tamaño del foco mayor contiguo de tumor residual en los ganglios linfáticos. La fibrosis relacionada con el tratamiento tampoco se tendrá en cuenta en este caso (Figura 4).

Figura 4. Medida del foco tumoral residual contiguo de mayor tamaño para la categoría ypN.



Ejemplo de un caso con micrometástasis.

CARGA TUMORAL RESIDUAL

La carga tumoral residual o *residual cancer burden* (RCB) evalúa de forma estandarizada la extensión de la enfermedad invasiva tras neoadyuvancia en el lecho tumoral y en los ganglios. El concepto de RCB guarda diferencias con el de respuesta patológica, aunque existe correlación [10]. A diferencia de los métodos de evaluación de la respuesta patológica como Miller & Payne, el cálculo de RCB no implica la comparación del tumor residual con el tumor inicial. Nos ofrece información pronóstica imprescindible en base al estado pos-tratamiento.

El método de cálculo de RCB, ideado por el Dr. Symans del MD Anderson, se obtienen del estudio macro y microscópico de la pieza quirúrgica atendiendo a una serie de parámetros que introducimos en una fórmula matemática. El resultado es un valor numérico que permite establecer cuatro categorías de RCB: RCB-O en casos de RPC, RCB-I, RCB-II y RCB-III.

En el siguiente enlace de la página web del MD Anderson: <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>, tenemos acceso libre para el cálculo de RCB, además de diversos documentos que nos ayudan a su estudio (guía para medir la celularidad tumoral: tamaño, porcentaje de celularidad etc., protocolo anatomopatológico para la evaluación macro y microscópica de RCB y un video con ejemplos del estudio macro y microscópico).

Los parámetros que necesitamos para el cálculo de RCB son los siguientes:

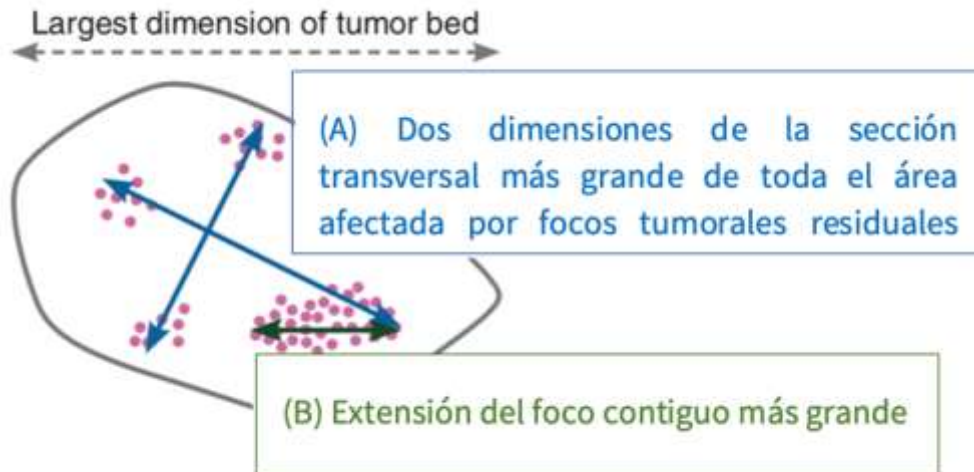
- Área del lecho tumoral en milímetros (dos dimensiones)
- Porcentaje de celularidad tumoral invasiva en esa área
- Porcentaje de enfermedad que corresponde a carcinoma in situ
- Número de ganglios linfáticos infiltrados por tumor
- Diámetro de la metástasis ganglionar mayor

Para introducir adecuadamente los datos en la fórmula es importante tener claro el concepto de lecho tumoral y la metodología a seguir para establecer las medidas tumorales. Una vez introducidos los parámetros, pulsamos «calcular» y obtenemos el resultado numérico asociado a la categoría de RCB.

Lecho tumoral y medidas del tumor para el cálculo de RCB

El lecho tumoral es la zona de tejido anómalo (fibroso) reconocible macro o microscópicamente en la ubicación del tumor al diagnóstico, con presencia o no de tumor residual [11]. El tamaño que nos interesa para el cálculo del RCB requiere las dos dimensiones mayores del área sobre la que se distribuyen los focos de carcinoma invasivo residual, incluyendo el lecho fibroso entre ellos (Figura 5).

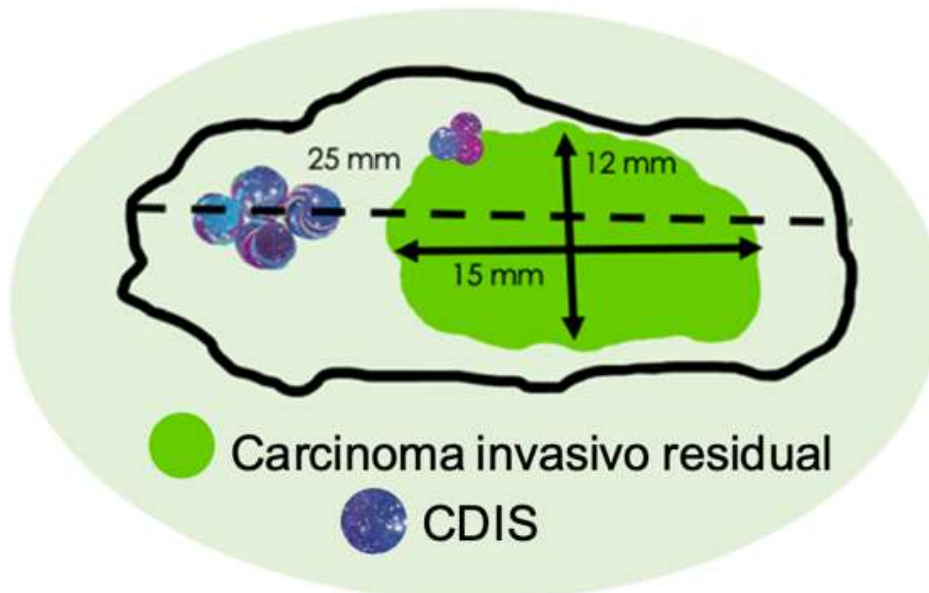
Figura 5. Medición del tamaño tumoral para el cálculo de RCB



A) Tamaño en dos dimensiones que introduciremos en la fórmula. Incluye la fibrosis entre los focos tumorales. B) La extensión del foco contiguo de mayor tamaño será útil también para la estadificación patológica y evaluación de la respuesta por AJCC (ypT). Fuente: modificado de Bossuyt V, y col. Ann Oncol.2015 Jul;26(7):1280-91.

Ante la presencia de carcinoma in situ, éste no influirá en el tamaño del tumor (Figura 6). En caso de estar presente, debemos establecer el porcentaje de carcinoma in situ en relación con el área tumoral residual.

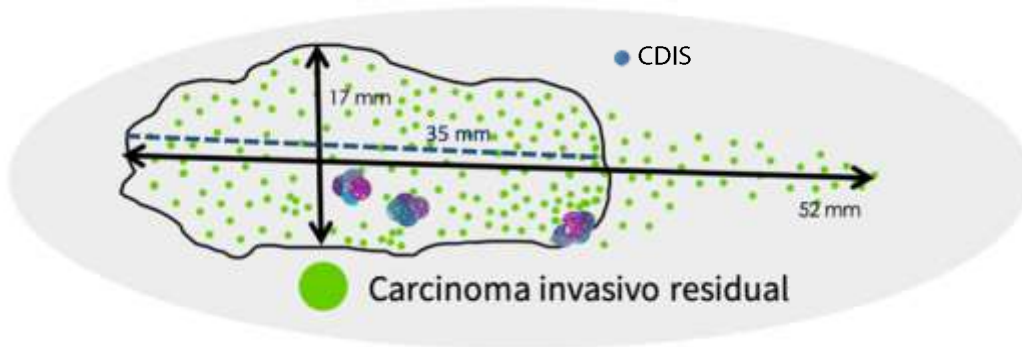
Figura 6. Medición del tamaño tumoral para el cálculo de RCB en presencia de carcinoma in situ.



Carcinoma invasivo, tipo no especial (G3). Diámetro máximo: 15 mm (15 x 12 mm) sobre lecho tumoral fibroso de 25 mm; CDIS G3: 30 %. ypT1c. Fuente: idea modificada de Octavio Burgués, Liria Terrádez, Elvira Buch, M^a. Teresa Martínez, Juan Miguel Cejalvo, y col. Tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama. El papel del patólogo. j.senol.35(2022)S87-S100

En ocasiones, la medida macroscópica del lecho tumoral puede ser menor que la extensión del carcinoma residual tras estudio microscópico (Figura 7). Prevalecerá la medida microscópica.

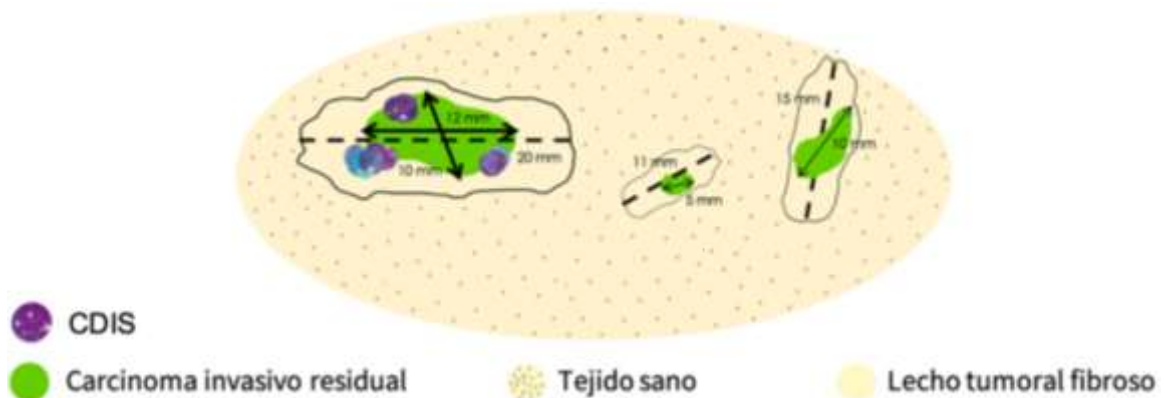
Figura 7. Medición del tamaño tumoral con extensión tumoral mayor al lecho fibroso para el cálculo de RCB que en este caso asocia CDIS.



Carcinoma invasivo, tipo no especial (G3). Diámetro máximo: 52 mm (52 x 17 mm). Lecho tumoral fibroso: 35 mm. CDIS G3 (10 %). Fuente: idea modificada de Octavio Burgués, Liria Terrádez, Elvira Buch, M^a. Teresa Martínez, Juan Miguel Cejalvo, y col. Tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama. El papel del patólogo. *j.senol.35(2022)S87-S100*

Los casos con respuesta fragmentada pueden llevarnos al diagnóstico erróneo de carcinoma multifocal. Antes de diagnosticar un carcinoma multifocal conviene ser cauto e intentar establecer una buena correlación radiológica y patológica, además de estar seguro de que entre los focos tumorales existe una distancia adecuada (> 5 mm) con evidencia de tejido sano entre ellos (Figura 8). Las diferencias en la morfología, el grado histológico y/o el inmunofenotipo también nos ayudan. En caso de tratarse de tumores con morfología y/o inmunofenotipo diferente es prudente informarlos como tumores independientes, calculando RCB para cada uno de ellos, ya que en función del porcentaje de celularidad residual y de la extensión, podrían clasificarse en categorías de RCB diferentes.

Figura 8. Medición del tamaño tumoral para el cálculo de RCB en casos de multifocalidad.



Carcinoma invasivo, tipo no especial (G3), multifocal. Foco mayor: 12 x 10 mm sobre lecho fibroso residual de 20 mm con CDIS G3 asociado (30 %), ypT1c_(m). Dos focos tumorales menores, de 10 mm y 5 mm sobre lecho fibroso residual de 15 mm y 11 mm respectivamente. Fuente: idea modificada de Octavio Burgués, Liria Terrádez, Elvira Buch, M^a. Teresa Martínez, Juan Miguel Cejalvo, y col. Tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama. El papel del patólogo. *j.senol.35(2022)S87-S100*.

ESTUDIO DE GANGLIOS LINFÁTICOS POST-NEOADYUVANCIA

Ganglio Centinela

El cálculo de RCB requiere la medida en milímetros de la metástasis ganglionar de mayor tamaño. Por tanto, el estudio ganglionar mediante OSNA para conocer la carga tumoral ganglionar invalida el cálculo de RCB, salvo en casos con resultado negativo. La estrategia a seguir debe valorarse en comité por el equipo multidisciplinar.

Cambios histológicos ganglionares pos-tratamiento

Las metástasis ganglionares pueden regresar tras tratamiento. En ocasiones puede que no existan signos histológicos de regresión (fibrosis, inflamación etc.), cambios que pueden confundirse fácilmente con alteraciones reactivas sin relación con el tratamiento.

INFILTRADO LINFOCITARIO INTRATUMORAL (TILS)

La presencia de linfocitos intratumorales (Tils) antes de neoadyuvancia se correlaciona con un aumento de las tasas de RPC en tumores con fenotipo TN, y tiene valor pronóstico y predictivo de respuesta al tratamiento en todos los subtipos tumorales de cáncer de mama. Por ello es importante aportar este dato en las biopsias diagnósticas de cáncer de mama, especialmente en los casos pre-neoadyuvancia (TN, tumores de alto grado, etc.)

La presencia Tils en la enfermedad residual tiene una influencia pronóstica positiva, especialmente en los casos con carga residual moderada (RCB-II), lo que sugiere una mejor estratificación pronóstica de la enfermedad con la correlación de estos datos [12]. Por ello, es importante informar los Tils también en las piezas quirúrgicas post- neoadyuvancia.

Para cuantificar la presencia de Tils existen distintas aproximaciones. La más sencilla, empleada a nivel asistencial, es mediante la evaluación de la hematoxilina & eosina para estimar el porcentaje de Tils en base al estroma que ocupan en toda el área tumoral [13].

En el siguiente enlace: www.tilsinbreastcancer.org, tenemos acceso a toda la información necesaria para la evaluación de Tils, entre otros datos de interés, gracias al Grupo de Trabajo Internacional de Biomarcadores de Inmuno - Oncología en Cáncer de Mama.

ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO POST-NEOADYUVANCIA

La necesidad de repetir el estudio inmunohistoquímico de biomarcadores tras neoadyuvancia es un tema que admite discusión. Algunas recomendaciones apuntan hacia no repetir este estudio, poniendo en valor el resultado de la biopsia diagnóstica, salvo en casos seleccionados como por ejemplo aquellos con una respuesta fuera de lo esperado.

Hay estudios que evidencian una tendencia hacia una expresión más baja de todos los marcadores, especialmente notable en el caso de Ki-67, en todos los subtipos intrínsecos de cáncer de mama, lo que tiene implicaciones pronósticas.

El subtipo intrínseco tras tratamiento puede variar respecto al de la biopsia previa, siendo los tumores luminales los que cambian con más frecuencia. Esto puede deberse a múltiples factores, como la heterogeneidad del tumor, el efecto biológico del tratamiento (hormonoterapia, inhibidores de CDK, etc.), muestreo, pre-analítica etc. [11] Sin embargo, el cambio en la terapia adyuvante a consecuencia de ello es algo excepcional [14]. En este sentido, los tumores luminales son los menos afectados.

En el caso de los tumores TN la probabilidad de cambio de subtipo intrínseco tras tratamiento es muy baja, pero si ocurre el impacto en la terapia adyuvante será importante [14]. Se sabe que el trastuzumab puede aumentar la tasa negativización de HER-2 [15].

El índice de proliferación celular tiene grandes implicaciones pronósticas. Su evaluación mediante la determinación de Ki-67 sigue siendo un tema controvertido ya que está sujeta a múltiples variables (metodología, subjetividad etc.) Sin embargo, es un componente esencial de varios modelos de predicción multivariante en el ámbito de la post-neoadyuvancia como el índice pronóstico endocrino preoperatorio (PEPI) o la carga de cáncer proliferativo residual (RPCB) [16,17].

En este escenario la elección de repetir rutinariamente o no el estudio inmunohistoquímico tras neoadyuvancia queda realmente abierta a las consideraciones de cada centro.

PATOLOGÍA DIGITAL EN EL ÁMBITO POST-NEOADYUVANCIA

La digitalización de imágenes para el diagnóstico de las piezas quirúrgicas tras neoadyuvancia, y dada la complejidad de su estudio, nos ayuda, por ejemplo, a mejorar en la precisión de las mediciones tumorales, tan relevantes de cara al cálculo de RCB o la estadificación patológica, tal y como se ha descrito en apartados anteriores.

En este sentido, el uso de macrobloque nos facilita el estudio del tumor residual, siendo posible el estudio completo del lecho tumoral en un solo portaobjetos, o en un número significativamente menor. Esto simplifica la frecuentemente laboriosa «reconstrucción» del lecho tumoral, facilitando el diagnóstico del tumor residual, al mismo tiempo que reduce el tiempo empleado en el diagnóstico.

Como se ha señalado en el apartado anterior, la necesidad del estudio inmunohistoquímico en las piezas quirúrgicas tras tratamiento es un tema discutible. El importante papel del estudio de Ki-67 (antes y después de la neoadyuvancia) para monitorizar la eficacia de los tratamientos, especialmente útil en los casos de hormonoterapia; los posibles cambios de subtipo intrínseco con la excepcionalidad del impacto en la terapia adyuvante y la posibilidad de monitorizar las características inmunofenotípicas de los tumores en diversos momentos de la enfermedad para una mejor comprensión de ésta, avala su repetición si se considera oportuno. Cuanto más fiable y precisa sea la determinación de los resultados, mejor cumpliremos los objetivos de esta repetición.

El *International Ki67 in Breast Cancer Working Group* (IKWG), en su última actualización de las recomendaciones para la determinación de Ki-67, sugiere que un mayor desarrollo de los sistemas de puntuación automatizada podría ayudar a superar algunas de las limitaciones actuales en su estimación [18].

La digitalización de imágenes de secciones histológicas nos permite la aplicación de distintos algoritmos que nos ayudan a una mayor precisión, reproducibilidad y objetividad de los resultados.

En este sentido, la plataforma de patología digital de Roche® (Upath DP200 y Upath DP600) dispone de algoritmos para la determinación de Ki-67 y HER-2 (inmunohistoquímica e hibridación in situ) con utilidad en el diagnóstico del cáncer de mama.

Probablemente, la perspectiva futura del diagnóstico post-neoadyuvancia en cáncer de mama, pase por la implementación rutinaria de algoritmos de Inteligencia Artificial (IA) y *machine learning*, que nos permitan la integración de múltiples datos morfológicos, inmunofenotípicos, genómicos, clínicos y radiológicos, con una repercusión directa en nuestros flujos de trabajo y en una mejor comprensión y manejo de la enfermedad.

CONCLUSIONES

- El mayor éxito de la neoadyuvancia es conseguir una RCP (ypT0/ypTis & ypN0).

- El abordaje del estudio de las piezas quirúrgicas post-neoadyuvancia desde su recepción en Anatomía Patológica exige conocer todos los datos relevantes relativos al tumor al diagnóstico (clínicos, radiológicos y anatomopatológicos) y tras tratamiento (clínicos y radiológicos).
- La correlación radiológica, macroscópica y microscópica es fundamental.
- El tallado de las piezas quirúrgicas debe seguir una metodología que garantice tanto el diagnóstico inequívoco de RCP como la adecuada evaluación de la extensión tumoral en los casos con respuesta parcial.
- Los informes anatomopatológicos deben estar estandarizados y aportar toda la información relevante de tipo pronóstico y predictivo (de supervivencia, futura respuesta a terapias, etc.).
- Debemos informar la categoría de RCB y la Categoría ypTNM (respuesta/estadio patológico, AJCC 8ªEd.)
- El método de cálculo de RCB es un sistema estandarizado y reproducible basado en una fórmula matemática. No compara el tumor actual tras terapia con el tumor inicial al diagnóstico. La categoría RCB tiene valor pronóstico. La medición del tumor residual para el cálculo de RCB incluye la fibrosis secundaria al tratamiento del lecho tumoral entre los distintos focos de tumor.
- Para establecer el tamaño tumoral en la mama y en los ganglios (respuesta/estadio patológico, AJCC 8ªEd.) no se tiene en cuenta la fibrosis secundaria al tratamiento del lecho tumoral entre los distintos focos de tumor. Tendremos en cuenta el foco tumoral contiguo de mayor tamaño.
- La presencia de Carcinoma in situ no influye en el tamaño tumoral residual.
- El método de evaluación de la respuesta al tratamiento Miller & Payne no es indispensable en nuestros informes, pero nos aporta información sobre el tumor actual respecto al inicial. Implica cierta subjetividad.
- La presencia de Tils antes de tratamiento se correlaciona con mejores tasas de RPC, con influencia pronóstica positiva tras tratamiento neoadyuvante.
- La repetición del estudio inmunohistoquímico post- neoadyuvancia no es imprescindible de forma rutinaria, pero la estrategia a seguir queda abierta a las consideraciones de cada centro.
- Ki-67 es el marcador que disminuye con más frecuencia tras neoadyuvancia. Tiene valor pronóstico. Su monitorización puede ser útil especialmente tras tratamiento endocrino.
- La patología digital facilita la medición tumoral y permite el uso de algoritmos para determinación de los principales marcadores mamarios.
- El desarrollo de algoritmos de IA y *machine learning* nos permitirá una mejor estratificación del riesgo post-neoadyuvancia, comprensión de la enfermedad y manejo.

Bibliografía

2. Burgués O, López-García MÁ, Pérez-Mies B, Santiago P, Vieites B, García JF, y col. The ever-evolving role of pathologists in the management of breast cancer with neoadjuvant treatment: recommendations based on the Spanish clinical experience. *Clin Transl Oncol*. 2018 Mar;20(3):382-391.
3. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, y col. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Dec 16;385(25):2336-2347.
4. Landercasper J, Bennie B, Parsons BM, Dietrich LL, Greenberg CC, Wilke LG, y col. Fewer Reoperations After Lumpectomy for Breast Cancer with Neoadjuvant Rather than Adjuvant Chemotherapy: A Report from the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol*. 2017 Jun;24(6):1507-1515.
5. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, y col. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1194-1220.

6. Srigley JR, McGowan T, Maclean A, Raby M, Ross J, Kramer S, Sawka C. Standardized synoptic cancer pathology reporting: a population-based approach. *J Surg Oncol.* 2009 Jun 15;99(8):517-24.
7. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, y col. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol.* 2015 Sep;28(9):1185-201.
8. Srigley JR, McGowan T, Maclean A, Raby M, Ross J, Kramer S, y col; Standardized synoptic cancer pathology reporting: a population-based approach. *J Surg Oncol.* 2009 Jun 15;99(8):517-24.
9. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, y col. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014 Jul 12;384(9938):164-72.
10. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, y col. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast.* 2003 Oct;12(5):320-7.
11. V Pons; O Burgués; JA Pérez-Fidalgo; MT Martínez; K Pinilla; B Bermejo. *Cancer Res* (2016) 76 (4_Supplement): P1-14-12.
12. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Boughey JC, Coles C, Curigliano G, y col. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol.* 2015 Jul;26(7):1280-91.
13. Luen SJ, Salgado R, Dieci MV, Vingiani A, Curigliano G, Gould RE, y col. Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol.* 2019 Feb 1;30(2):236-242.
14. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, y col. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol.* 2015 Feb;26(2):259-71. doi: 10.1093/annonc/mdu450. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25214542; PMCID: PMC6267863.
15. Coiro S, Gasparini E, Falco G, Santandrea G, Foroni M, Besutti G, y col. Biomarkers Changes after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Seven-Year Single Institution Experience. *Diagnostics (Basel).* 2021 Nov 30;11(12):2249.
16. Mittendorf EA, Wu Y, Scaltriti M, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Dawood S, y col. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin Cancer Res.* 2009 Dec 1;15(23):7381-8.
17. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, y col. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Oct 1;100(19):1380-8.
18. Sheri A, Smith IE, Johnston SR, A'Hern R, Nerurkar A, Jones RL, y col. Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol.* 2015 Jan;26(1):75-80.
19. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, Denkert C, y col Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Jul 1;113(7):808-819.

RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE TRABAJO DE GESTIÓN Y CALIDAD DE LA SEAP

Requerimientos en patología del esquema de control de calidad europeo para el tratamiento de pacientes con cancer en unidades de mama. Iniciativa de la Comision Europea para el cancer de mama (ECIBC)

Francesc Tresserra Casas

francesc.tresserra@quironsalud.es

Hospital Universitario Dexeus. Barcelona.

El tratamiento multidisciplinar del cáncer ha demostrado ser un factor decisivo para el pronóstico del paciente. Para ello, desde hace años, se han constituido en los distintos centros hospitalarios unidades específicas para abordar el tratamiento del cáncer de forma coordinada por los distintos especialistas que intervienen, formando equipos multidisciplinarios integrados, con el objetivo común de ofrecer el tratamiento más adecuado y personalizado al paciente.

Las unidades de mama (UM) fueron de las pioneras en implantar el abordaje multidisciplinar del cáncer y luego les han ido siguiendo unidades específicas en cáncer de pulmón, colorrectal, tiroides, otorrinolaringológico, ginecológico, entre otras. Para velar por el correcto funcionamiento de estas unidades, las distintas sociedades médicas han establecido requisitos para acreditarlas de acuerdo con unos estándares marcados por guías de actuación clínica y publicaciones científicas de evidencia contrastada.

El control de calidad de estas unidades básicamente se lleva a cabo a través del cumplimiento de unos indicadores de su actividad [1] y en muchas ocasiones son las propias unidades específicas las que publican vías clínicas que establecen sus estándares de calidad [2,3].

Para garantizar la atención de calidad a los pacientes es imprescindible una actuación homogénea de las unidades dedicadas al tratamiento del cáncer, de forma que todos los pacientes sean tratado por igual, independientemente del estado o la región en la que se lleve a cabo este tratamiento. En este sentido la Dirección General para la Salud y la Seguridad Alimenticia de la Comisión Europea, crea en el 2015 el proyecto de la Iniciativa para el Cáncer de Mama de la Comisión Europea (ECIBC) con la finalidad de disminuir las desigualdades en el tratamiento del cáncer de mama que pueda recibir una mujer en función del país de la Comunidad Europea en el que se trate [4]. Para ello se establecen dos grupos: uno el GDG (Guidelines Development Group) encargado de establecer unas guías de recomendación en el cribado y diagnóstico del cáncer de mama basadas en la evidencia y actualizadas, y otro el QASDG (Quality Assurance Scheme Development Group) encargado de establecer un esquema de control de

calidad para las unidades de mama (UM) en lo que al tratamiento del cáncer se refiere. Este último es el responsable de establecer el diseño de unos requerimientos, estándares o indicadores a cumplir por parte de las UM interesadas en seguir este esquema propuesto por la Comisión Europea.

Los requerimientos que integran el esquema de calidad han sido redactados por un panel de expertos a partir de **documentos (guías, esquemas de calidad, referencias bibliográficas...)** con evidencia clínica contrastada y siguiendo una metodología de consenso (DELPHI).

Una vez elaborados estos requerimientos, la Comisión Europea ha lanzado en 2022 un programa piloto con la finalidad de establecer la viabilidad de implementación en los distintos países de la Unión, esperando con las unidades voluntarias obtener un *feedback* para ajustar estos requerimientos. También se someten en cada país a un programa piloto las Entidades de Certificación encargadas de auditar a las UM en el cumplimiento de los requerimientos y a los Organismos de Acreditación Nacionales que acreditaran a las Entidades de Certificación para que estén quiliificadas para realizar las auditorias.

El esquema de calidad [5] esta constituido por un total de 86 indicadores distribuidos en las siguientes áreas del proceso del cáncer de mama: generales (20), cribado (10), diagnóstico (25), tratamiento (25), rehabilitación (2), seguimiento (3) y cuidados paliativos (1).

Cada requerimiento puede tener uno o varios criterios que deben cumplirse, los cuales tendrán unos elementos medibles de forma cuantitativa (por medio de un indicador) o de forma categórica (por medio de un criterio con una respuesta dicotómica (sí/no)).

Los requerimientos están diseñados de forma estandarizada y en cada uno de ellos se detalla:

- Concepto: que incluye la codificación del requerimiento, el descriptivo, la justificación (razón fundamental del indicador), el dominio al que pertenece (efectividad clínica, seguridad, instalaciones/recursos/personal y experiencia y capacitación del personal) y a la parte del proceso de la atención mamaria al que aplica (cribado, diagnóstico, tratamiento, **seguimiento...**).
- Medida: que incluye los elementos de medida, los términos explicativos del indicador, el tipo, la población a la que se aplica, el valor recomendable o deseado de cumplimiento y el origen de los datos que lo apoyan.
- Validez: donde se detallan las guías clínicas que avalan al indicador con su nivel de evidencia y recomendaciones.
- Bibliografía: donde se refieren las citas bibliográficas que avalan el requerimiento.
- Instrumentos para la implementación: Documentos e instrumentos técnicos que sirven de orientación tanto a las UM que tratan de cumplir los requisitos como a los auditores que comprueban el cumplimiento de estos.

Los requerimientos, en función al área del proceso al que aplican se dividen en: indicadores generales, indicadores de cribado, requerimientos de centros de mama que incluyen: diagnóstico (imagen y patología), tratamiento (quirúrgico, sistémico y radioterápico), rehabilitación, seguimiento y cuidados paliativos.

A continuación, se detalla la descripción de los requerimientos que involucran a los Servicios de Anatomía Patológica como parte integrante de las UM.

DGN-PTH-1: TIEMPO DESDE LA RECEPCIÓN DE LA MUESTRA HASTA LA EMISIÓN DEL RESULTADO PARA BIOPSIAS NO QUIRÚRGICAS Y QUIRÚRGICAS.

El tiempo máximo desde la recepción de un espécimen de mama por el servicio de patología hasta la emisión de los resultados patológicos, incluyendo las determinaciones inmunohistoquímicas, debe

ser de 5 días laborables para las biopsias no quirúrgicas y de 10 días laborables para los especímenes quirúrgicos.

Justificación: La puntualidad en los procedimientos diagnósticos es una dimensión importante de la garantía de calidad en la atención al cáncer de mama, ya que permite establecer un tratamiento precoz. También es relevante desde el punto de vista de la paciente pues en términos de atención al paciente, los retrasos en cualquier fase del proceso de diagnóstico pueden dar lugar a un aumento de la ansiedad de la mujer.

Este requerimiento se mide mediante un criterio y dos indicadores:

- Criterio DGN-PTH 1.1: Cada servicio de patología tiene un procedimiento para identificar los casos que permanecen sin notificar durante más tiempo del previsto, y tiene un sistema documentado para gestionar y notificar estos casos.
- Indicador DGN-PTH-1.2: Proporción de resultados anatomopatológicos de biopsias no quirúrgicas emitidos por el servicio de patología en un plazo de 5 días laborables (7 días naturales) tras la recepción de la muestra en el propio servicio. La norma para este indicador es del 80 % de casos o más.
- Indicador DGN-PTH-1.3: Proporción de resultados anatomopatológicos de especímenes quirúrgicos emitidos por el servicio de patología en un plazo de 10 días laborables (14 días naturales) tras la recepción de la muestra en el propio servicio. La norma para este indicador es del 80 % de casos o más.

DGN-PTH-2: NÚMERO DE CASOS DIAGNOSTICADOS.

Cada patólogo que trabaje en la UM debe realizar personalmente al menos 100 evaluaciones rutinarias de muestras de mama al año.

Justificación: Los patólogos más experimentados obtienen mejores resultados. Todos los patólogos deberían tener un número mínimo de casos a examinar, ello va asociado a una atención de mejor calidad.

Este requerimiento se mide mediante un criterio:

- Criterio DGN-PTH-2.1: Todos los patólogos que trabajan en la UM evalúan ≥ 100 muestras de mama al año.

Términos explicativos: Las evaluaciones rutinarias consisten en el análisis de especímenes histológicos (biopsias por punción, BAG o BAV y especímenes quirúrgicos) para proporcionar un diagnóstico y parámetros de pronóstico y predicción que condicionaran el tratamiento de cada paciente.

DGN-PTH-3: DIAGNÓSTICOS DEL SERVICIO DE PATOLOGÍA.

Se debe disponer de sistemas validados para determinaciones inmunohisto-química (IHC) y de patología molecular.

Justificación: La práctica de técnicas adicionales (inmunohistoquímica y técnicas moleculares) convenientemente validadas es esencial en el examen anatomopatológico del cáncer de mama, para ayudar a orientar las decisiones terapéuticas y optimizar la gestión de la enfermedad.

Este requerimiento se mide mediante cinco criterios:

- Criterio DGN-PTH-3.1: El servicio de patología tiene documentado que la inmunohistoquímica y las pruebas moleculares están disponibles ya sea en el mismo centro o en otro externo

concertado, y se llevan a cabo de acuerdo con las directrices europeas o internacionales basadas en la evidencia.

- Criterio DGN-PTH-3.2: Todas las pruebas utilizadas para el diagnóstico del cáncer de mama en el servicio de patología se validan antes de ser utilizadas en la práctica clínica.
- Criterio DGN-PTH-3.3: Las pruebas inmunohistoquímicas para receptor de estrógenos, receptor de progesterona y HER2 están disponibles y, siempre que sea posible, se realizan en el propio servicio.
- Criterio DGN-PTH-3.4: Se dispone de un control de calidad interno y externo para los marcadores pronósticos y predictivos ER, PgR y HER2.
- Criterio DGN-PTH-3.5: Existen acuerdos de cooperación para las pruebas subcontratadas a fin de garantizar que los laboratorios externos también sigan las directrices y se sometan a un control de calidad.

DGN-PTH-4: INFORME DEL DIAGNÓSTICO DE PATOLOGÍA PARA EL CÁNCER DE MAMA INFILTRANTE, NO INFILTRANTE Y ESPECÍMENES DESPUÉS DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.

Todos los informes anatomopatológicos para el cáncer de mama deben contener un conjunto básico de parámetros pronósticos y predictivos.

Justificación: Es necesario disponer de un informe anatomopatológico preciso para evaluar el pronóstico y predecir el efecto esperado del tratamiento sistémico aplicado. Los informes anatomopatológicos estandarizados aumentan la robustez del diagnóstico y la calidad de la información pronóstica proporcionada.

Este requerimiento se mide mediante tres indicadores:

- Indicador DGN-PTH-4.1: Proporción de informes anatomopatológicos de cáncer de mama infiltrante con el conjunto básico de datos cumplimentado. La norma para este indicador es del 90 % de casos o más.
- Indicador DGN-PTH-4.2: Proporción de informes anatomopatológicos de cáncer de mama no infiltrante con el conjunto básico de datos cumplimentado. La norma para este indicador es del 90 % de casos o más.
- Indicador DGN-PTH-4.3: Proporción de informes anatomopatológicos para especímenes después del tratamiento neoadyuvante con el conjunto básico de datos cumplimentado. La norma para este indicador es del 90 % de casos o más.

Términos explicativos para indicador DGN-PTH-4.1: El conjunto mínimo de datos para el informe patológico de cáncer de mama infiltrante es (estos requisitos no tienen por que ser necesariamente aplicados a especímenes de reexcisión):

- Identificación de la paciente.
- Identificación del espécimen.
- Fecha de recepción de la muestra en el laboratorio.
- Lateralidad.
- Tipo histopatológico, según la clasificación actual de la OMS de los tumores de mama [6].
- Grado histológico, según el sistema de Elston y Ellis [7].
- Tamaño* del carcinoma infiltrante, definido como la dimensión máxima del mayor foco.
- Extensión de la lesión*, definida como la extensión global de la lesión (medida en 1 o 2 dimensiones) que incluye toda la lesión in situ e infiltrante.
- Invasión linfocelular peritumoral*.
- Márgenes de resección*, especificando el estado de cada margen y la distancia precisa de cada margen si es inferior a 2 o 5 mm, según la práctica de cada servicio (hay opción de clasificar como focal, mínima/moderada o extensa para los márgenes positivos).

- Confirmación del lugar del clip de marcaje, si está presente.
- Ganglios linfáticos*, incluyendo el número total examinado, el número de ganglios positivos, tamaño del mayor foco afectado y presencia/ausencia de afectación extraganglionar.
- Estadificación patológica*: pTN y pM (cuando corresponda), según el Manual de Estadificación del Cáncer AJCC/UICC actual [8].
- Estado de los receptores de estrógenos, indicando el % de células positivas (recomendado antes del tratamiento).
- Estado de los receptores de progesterona, indicando el % de células positivas (recomendado antes del tratamiento).
- Estado del HER2/neu (recomendado antes del tratamiento).
- Índice de proliferación Ki-67 (opcional).
- Fecha de validación del informe e identidad del patólogo responsable.

(* sólo para muestras de resección).

Términos explicativos para indicador DGN-PTH-4.2: El conjunto mínimo de datos para el informe anatomopatológico del cáncer de mama no infiltrante es (estos requisitos no tienen por que ser necesariamente aplicados a especímenes de reexcisión):

- Identificación de la paciente.
- Identificación del espécimen.
- Fecha de recepción de la muestra en el laboratorio.
- Lateralidad.
- Grado histológico del CDIS según la clasificación actual de la OMS [6].
- Presencia de calcificaciones.
- Extensión de la lesión*.
- Presencia de (micro)infiltración.
- Invasión linfovascular peritumoral*.
- Márgenes de resección*.
- Confirmación del sitio del clip de marcaje, si está presente.
- Estadificación patológica* como pTis, según el actual AJCC/UICC Cáncer Manual de Estadificación del Cáncer [8].
- Fecha de validación del informe e identidad del patólogo responsable.

(* sólo para muestras de resección).

Términos explicativos para indicador DGN-PTH-4.3: El conjunto mínimo de datos para el informe anatomopatológico de especímenes después de tratamiento neoadyuvante es (estos requisitos no tienen por que ser necesariamente aplicados a especímenes de reexcisión):

- Identificación de la paciente.
- Identificación de la muestra.
- Fecha de recepción de la muestra en el laboratorio.
- Lateralidad.
- Tipo histopatológico, según la clasificación actual de la OMS de Tumores de mama de la OMS [6].
- Grado histológico, según el sistema de Elston y Ellis [7].
- Presencia/ausencia de carcinoma in situ.
- Tamaño* del carcinoma infiltrante (residual) (medido en 1 o 2 dimensiones).
- Extensión* de la lesión (residual).
- Invasión linfovascular peritumoral*.
- Márgenes de resección*.

- Confirmación del lugar del clip de marcage, si se ha colocado antes del tratamiento.
- Evaluación de la respuesta al tratamiento y sistema de clasificación utilizado.
- Estado de los ganglios linfáticos*, incluida la presencia de efectos del tratamiento, y presencia y extensión del tumor residual.
- Estadificación patológica: ypTM y ypN, según el actual AJCC/UICC Cáncer Manual de Estadificación del Cáncer [8].
- Fecha de validación del informe e identidad del patólogo responsable.

(* sólo para muestras de resección).

DGN-PTH-5: DIAGNÓSTICO INTRAOPERATORIO DEL GANGLIO CENTINELA.

La UM debe tener disponible la posibilidad de realizar cortes por congelación u otros métodos validados para la evaluación intraoperatoria de los ganglios centinelas.

Justificación: Cuando el/los ganglios centinela sean positivos y se demuestre mediante cortes por congelación o utilizando otros métodos validados, el cirujano puede proceder a la disección de los ganglios linfáticos axilares en el mismo acto quirúrgico sin necesidad de una segunda operación.

Este requerimiento se mide mediante un criterio:

- Criterio DGN-PTH-5.1: La UM puede llevar a cabo el análisis intraoperatorio del ganglio centinela mediante cortes por congelación o métodos validados, como la amplificación del ácido nucleico en un paso (OSNA).

DGN-PTH-6: TIEMPO MÍNIMO DE ALMACENAMIENTO DE LAS MUESTRAS PATOLÓGICAS.

La UM debe tener una política que garantice un tiempo mínimo de almacenamiento para los bloques de parafina, las preparaciones histológicas, así como para el material en fresco y el fijado en formol.

Justificación: Es importante establecer tiempos mínimos de conservación del tejido y las preparaciones histológicas y que estas estén almacenadas en condiciones adecuadas. Esto garantiza que estén disponibles para su futuro uso clínico en beneficio de la paciente, o para otros fines como la docencia, la formación, la investigación, los fines históricos, auditorías o el control de calidad.

Este requisito se mide mediante 3 criterios.

- Criterio DGN-PTH-6.1: La UM tiene una política que especifica los tiempos mínimos de almacenamiento requeridos para las muestras de mama:
 - Al menos 10 años para bloques de parafina y portaobjetos;
 - Al menos 4 semanas para las muestras fijadas (se incluyen muestras fijadas de cualquier tamaño).
- Criterio DGN-PTH-6.2: La UM garantiza que los especímenes se almacenan de forma segura en las condiciones adecuadas y a la temperatura y humedad correctas, de acuerdo con los procedimientos operativos estándar basados en las directrices nacionales o internacionales y en las buenas prácticas de laboratorio adecuadas a la naturaleza de la muestra. También se han adoptado medidas de emergencia en caso de que se produzca un fallo en el suministro eléctrico.
- Criterio DGN-PTH-6.3: Las muestras que se almacenan durante periodos de tiempo más cortos (como las muestras pequeñas utilizadas en su totalidad para diagnóstico o investigación) se registran adecuadamente y se documenta el motivo.

Además, en la parte del proceso que hace referencia requerimientos generales hay algunos que de forma directa o indirecta afectan al Servicio de Anatomía Patológica. Estos son:

- Requerimiento GEN-1: La UM debe contar con un director clínico y con los siguientes profesionales: radiólogos, técnicos especialistas en radiodiagnóstico, cirujanos oncoplásticos de mama (o ambos un cirujano de mama y un cirujano plástico), patólogos, oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, enfermeras de atención específica a la mama, gestores de datos, psico-oncólogos, genetistas clínicos, psicólogos clínicos, especialistas en medicina nuclear, auxiliares técnicos médicos, fisioterapeutas, especialistas en nutrición y especialistas en rehabilitación del linfedema. Los profesionales pueden estar en el mismo hospital o asociados mediante un acuerdo/contrato escrito.
- Requerimiento GEN-2: La UM debe haber adoptado protocolos basados en la evidencia que cubran todos los procesos de la vía de atención a los pacientes con cáncer de mama, en todas las etapas.
- Requerimiento GEN-3: La UM debe tener una política de mejora de la calidad escrita, que incluya un sistema de gestión de la calidad, un sistema de seguridad del paciente y un sistema de información clínica para el seguimiento de la calidad en la atención al cáncer de mama.
- Requerimiento GEN-15: La UM debe tener una política que garantice que los profesionales que participan en la atención al paciente mantienen sus competencias para prestar el servicio.
- Requerimiento GEN-16: La UM debe celebrar una reunión multidisciplinar al menos una vez a la semana para discutir todos los casos antes de que las pacientes empiecen el tratamiento (incluidas las pacientes con enfermedad metastásica), después de su tratamiento inicial y cuando haya algún cambio en su tratamiento.
- Requerimiento GEN-20: La UM debe garantizar que los profesionales sanitarios están cualificados y son competentes para prestar el servicio.

La certificación, que engloba a toda la UM, se llevará a cabo mediante visita in situ por parte de **personal de la entidad certificadora, entrevistas con el staff... con la finalidad de valorar el cumplimiento de los requerimientos por parte de la UM.**

Para facilitar la labor, se ponen a disposición de las UM que aspiren a la certificación herramientas de autoevaluación [9] para determinar si se está preparado para cumplir los requisitos y identificar lo que se debe hacer para lograr su cumplimiento, y una calculadora que ayudará a calcular cumplimiento de los indicadores numéricos de forma estandarizada [10].

Esta primera versión del esquema de calidad se utilizará para evaluar la viabilidad de los indicadores en UM reales y con ello llevar a cabo un programa piloto del proceso de certificación. El feedback que se obtenga de las UM que participen y los datos recogidos a través de la herramienta de autoevaluación, serán analizados por los responsables del proyecto de forma que podrá crearse una versión definitiva del esquema de calidad con los requerimientos actualizados.

La Comisión Europea está empezando proyectos similares a este con otros cánceres cuyo tratamiento sigue el modelo multidisciplinar del de mama como es el colorectal. Es de suponer que a la larga se integrarán la mayoría de los cánceres en proyectos como éste.

En conclusión, el esquema de control de calidad europeo determina toda una serie de requerimientos que cubren todo el proceso de actuación en el cáncer de mama desde el cribado, el diagnóstico, el tratamiento, el seguimiento y los cuidados paliativos, que han de cumplir las UM de mama acreditadas con él con la finalidad de proporcionar una asistencia igualitaria a las pacientes con cáncer de mama en la Unión Europea.

Bibliografía:

1. Tresserra F, Ara C, Montealegre P, Martínez-Lanao MA, Fábregas R, Pascual MA. Indicadores de calidad en el diagnóstico y tratamiento del cáncer para unidades de mama: encuesta nacional. *Rev Senol Patol Mamar* 2017;30:45-51.
2. Tresserra F, Bernet L, Vázquez C. Vía clínica de cáncer de mama de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria: una visión preliminar. *Rev Senol Patol Mamar* 2020;33:94-103.
3. Tresserra F, Bernet L, Vazquez C (Editores). *Via Clínica de Cáncer de Mama*. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. 2020. ISBN: 978-84-09-20296-6.
4. Tresserra F. Requerimientos del esquema de control de calidad europeo para el tratamiento de pacientes con cáncer en unidades de mama. Iniciativa de la Comisión Europea para el Cáncer de Mama (ECIBC). *Rev Senol Patol Mamar* 2022 (en prensa).
5. Janusch-Roi A, Neamtju L, Dimitrova N, Ulutürk A, García Escribano M, Francesco Sardanelli, Robert Mansel (coords.), European Commission Initiative on Breast Cancer—Manual for Breast Cancer Services—European Quality Assurance Scheme for Breast Cancer Services, EUR 30750 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2021, ISBN 978-92-76-39192-0, doi:10.2760/155701, JRC125431. Accesible en: https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC125431/ecibc_manual_for_breast_cancer_services_%28online%29_1.pdf . Consultado en febrero 2022.
6. Lokuhetti D, Withe VA, Watanabe R, Cree IA, Ed. WHO Classification of Tumours. Breast Tumours. Lyon: IARC, Lyon; 2019.
7. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19:403-10.
8. **Hortobagi GN, Connolly JL, D’Orsi CJ, et al. Breast en: Amin MB, ed. AJCC Cancer staging manual 8th edition.** Switzerland: Springer; 2017:589-628.
9. Neamtju L, Ben E, Brunetto A, Janusch-Roi A, Cataliotti L (coords.), European Commission Initiative on Breast Cancer—Self-assessment Tool User Manual—European Quality Assurance Scheme for Breast Cancer Services, EUR 30748 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2021, ISBN 978-92-76-39187-6, doi:10.2760/574160, JRC125645. Accesible en: https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC125645/ecibc_self- assesment_tool_user_manual_%28online%29_1.pdf . Consultado en febrero de 2022.
10. Dimitrova N, Ben E, Brunetto A, Janusch-Roi A, Ponti A, Schreuder K, Siesling S, Tomatis M (coords.), European Commission Initiative on Breast Cancer—Quality Indicators Calculator User Manual—European Quality Assurance Scheme for Breast Cancer Services, Version 1, EUR 30749 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2021, ISBN 978-92-76-39190-6, doi:10.2760/657290, JRC125646. Accesible en: https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC125646/JRC125646_01.pdf . Consultado en febrero 2022.

Perspectiva de la producción científica de Anatomía Patológica respecto a las métricas alternativas y la Ciencia Abierta

María Loreto Aleo Giner¹, Patricia Martínez Galisteo², Antonio Martínez Lorente³

1. *Biblioteconomía y Documentación. Unidad de Investigación, Innovación y Docencia Médica. Hospital Universitario Vinalopó. Elx. Spain*
2. *Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO) Valencia, Spain*
3. *Coordinador del Grupo de Gestión Aplicada y Calidad de la SEAP-IAP. Unidad de Investigación, Innovación y Docencia Médica. Hospital Universitario Vinalopó. Elx. Spain. Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO) Valencia, Spain; Departamento de Biotecnología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universitat d'Alacant, Spain*

RESUMEN

El objetivo principal de este trabajo es analizar el modelo tradicional de la producción científica de Anatomía Patológica y exponer su transición a la Ciencia Abierta identificando las nuevas métricas. La Ciencia Abierta que se fundamentaría en tres criterios: la ciencia debe ser abierta, colaborativa y hecha con y para la sociedad, es un nuevo paradigma que está en transición y que va a ocupar paulatinamente el espacio en lo que respecta a la manera de hacer ciencia.

Por otro lado, también la manera de medir el impacto de esa ciencia está cambiando. Frente al modelo tradicional basado en resultados bibliométricos, ha surgido, a partir del advenimiento de la Web 2.0, una forma de comunicación basada en la rapidez de la difusión y en la interacción. Podemos decir que las herramientas para medir el impacto de la comunicación científica son complementarias porque, si bien la comunidad académica adopta a la métrica tradicional como su medida, la comunidad no académica, o sea, el resto de la sociedad, puede recibir, compartir e interaccionar con los avances a través de las distintas aplicaciones que facilita internet porque, en definitiva, la ciencia, tal como decíamos, está hecha con y para la sociedad. Utilizar la producción científica de Anatomía Patológica, una disciplina con una fuerte tradición comunicativa, para explicar la transición a este nuevo paradigma, es un modelo válido.

INTRODUCCIÓN

El contexto

Podríamos decir, tal como lo hace la Comisión Europea, que la ciencia actual está en transición: de un sistema cerrado, disciplinario y con una fuerte base profesional a una estructura abierta e interdisciplinaria donde la creación de conocimiento es más accesible para las partes interesadas de toda la sociedad [1]. El camino propiciado por la Ciencia Abierta está cambiando todos los aspectos del **método científico para volverse más abierto, inclusivo e interdisciplinario...** Asegurar que Europa esté a la vanguardia de la Ciencia Abierta significa promover el acceso abierto a los datos y publicaciones científicas junto con los más altos estándares de integridad en la investigación [2].

Tal vez, la Ciencia Abierta es la manera de hacer ciencia en este tiempo. Un argumento valioso lo tenemos en la reciente pandemia por Sars-Cov-2: el conocimiento compartido y la colaboración entre los distintos grupos de investigación del mundo y cómo se han organizado las instituciones científicas para lograr el mayor impacto social es un ejemplo, sin precedentes, de una ciencia universal. Sin embargo, toda esta innovación no hubiera sido posible sin un canal rápido y eficaz. Internet es el canal.

Entonces, la Ciencia Abierta es la ciencia de esta sociedad y esta sociedad se ha iniciado en un camino que parece no tener retorno a compartir sus experiencias. Desde la puesta en marcha de la Web 2.0 a principios del SXXI [3], esta tecnología proporciona nuevos modos de comunicación y produce grandes volúmenes de datos. La perspectiva de la ciencia, pues, está cambiando tanto por las tecnologías digitales como por el cambio social y tal como dice el informe sobre Almetrics del grupo de expertos de la UE [1], estos cambios han acelerado la globalización de la investigación, al mismo tiempo que han aumentado enormemente la disponibilidad pública del conocimiento científico y el conocimiento, como sabemos, juega un papel cada vez mayor en todos los ámbitos de la vida.

Podríamos considerar que el punto de partida de la Ciencia Abierta se produce a partir de la Reunión de Budapest organizada por el Open Society Institute (OSI) el 1 y 2 de diciembre de 2001 culminando en la Budapest Open Access Initiative. El propósito de la reunión fue acelerar el esfuerzo internacional para conseguir el acceso libre (open access) en internet a los artículos de investigación en todos los campos académicos y, apoyados en las nuevas tecnologías, poder cambiar la comunicación científica acelerando su difusión.

Este movimiento no estuvo, ni está actualmente, exento de dificultades. Su puesta en marcha obligó a un rediseño de las políticas científicas y aunque las grandes estructuras estaban creadas, fue necesario que sus actores asumieran el cambio cultural y social que implicaba esta transformación [4]. A partir de ese momento se crean repositorios y plataformas que permiten compartir contenidos de diversa naturaleza [5] y poco a poco se va construyendo lo que actualmente conocemos como Ciencia Abierta.

En este contexto se desarrolla el proyecto FOSTER (Facilitate Open Science Training for European Research), financiado por la Comisión Europea dentro del Séptimo Programa Marco, con una duración de dos años (febrero 2014-2016) tiene entre sus objetivos generales los de la difusión de las políticas europeas de acceso abierto y el de dar apoyo, sobre todo, a los jóvenes investigadores para que el acceso abierto a su producción científica sea una práctica habitual en el contexto del área de investigación europea (ERA).

FOSTER define Ciencia Abierta como la práctica de la ciencia de tal manera que otros puedan colaborar y contribuir, donde los datos de investigación, las notas de laboratorio y otros procesos de investigación estén disponibles de manera gratuita, bajo términos que permitan la reutilización, redistribución y reproducción de la investigación y sus datos y métodos subyacentes [6]. Para Anglada y Abadal [7] la Ciencia Abierta es un cambio de paradigma en la manera de hacer ciencia. Podemos definir paradigma como lo hace Thomas Kuhn [8]: «las realizaciones científicas universalmente reconocidas que, durante cierto tiempo proporcionan modelos de problemas y soluciones a una comunidad científica» y, por tanto, su cambio implica nuevas prácticas y nuevas herramientas y una

inseguridad por el abandono de maneras de hacer asentadas en el tiempo. La ciencia no cambia con respecto a sus motivaciones y objetivo, lo que sí cambia, y lo hace sustancialmente, son sus métodos. El cambio no está en lo que se hace, sino en cómo se hace, concluyen Anglada y Abadal.

Respecto a los componentes de la Ciencia Abierta, aunque hay diversas formas de presentarlos: los ejes de una rueda, los pilares, las celdas del panal o el ciclo de investigación, hemos considerado que el proyecto FOSTER dispone de uno de los portales más completos (<https://www.fosteropenscience.eu/>). La metáfora de los pilares propuesta por Masuzo y Martens (Figura 1) sobre la que se sustenta la ciencia se construye en su primer pilar con los datos que se están convirtiendo en la norma en todas las disciplinas. Son la base de un trabajo y para garantizar su localización hay que darles un identificador único (como los DOI) colocándolos en repositorios que soportan búsquedas públicas. Debe diseñarse un plan para su uso mediante la aplicación de una licencia adecuada. El código y el software deben de diseñarse para asegurar estándares de código abierto que respalden la interoperatividad y su viabilidad a largo plazo. También hay que tener claro la licencia con la que se comparte el código. El acceso abierto a las publicaciones es un componente clave en Ciencia Abierta. El acceso gratuito e instantáneo a las publicaciones mejora la velocidad de la innovación. Publicar en abierto significa hacerlo en una revista que permita acceso abierto (AA) o un repositorio tanto de acceso abierto como específico y navegar a través de sus acuerdos de publicación. Hay que considerar también compartir los preprint de nuestro trabajo como un medio para obtener retroalimentación temprana y la validación por parte de la comunidad de nuestros enfoques. Y, por último, las revisiones que al hacer que este proceso por pares sea abierto lo hace más transparente y hace que los investigadores tengan un mejor acceso a la retroalimentación de pares en una etapa anterior al ciclo de vida de la publicación y los consumidores de los resultados de la investigación una mayor confianza en la calidad de las conclusiones.

Figura 1. Propuesta de Masuzo y Mantens sobre los pilares en los que se sustenta la Ciencia Abierta



La nueva métrica como apoyo de la Ciencia Abierta

Si utilizáramos como punto de partida lo formulado en la Declaración Universal de los Derechos Humanos en su artículo 27 [1] que «Toda persona tiene derecho a ... **participar en el progreso científico** y en los beneficios que de él resulten», entonces, participar y beneficiarse de la ciencia se convierte en un derecho universal. Sin embargo, aunque los beneficios de la ciencia moderna si eran transferidos a la sociedad, la participación ciudadana no ha sido posible hasta principios del SXXI con el desarrollo de la Web social [3]. Pero, además, esta web social ha introducido un cambio de comportamiento respecto al consumo de información y lleva incorporadas herramientas para medirlo. Con todo ello, el derecho a **participar en el progreso científico está asegurado... y se puede medir.**

Cabría añadir un dato más. Si la comunidad científica regulaba su progreso a través de indicadores como el recuento de citas (bibliometría), a lo largo del tiempo se ha evidenciado que no existía concordancia entre el impacto científico, valorado casi en exclusividad por la comunidad académica, y el impacto social de un trabajo.

Tal como dice el Informe del Grupo de Expertos de la Comisión Europea sobre Altmetrics [1], se considera que las métricas de uso se encuentran entre las métricas tradicionales y alternativas. El uso generalmente se mide por la cantidad de visitas o descargas de un elemento. El uso es diferente de las citas, porque hay muchos usuarios potenciales (estudiantes, legisladores, el público interesado) que leen publicaciones o usan datos sin publicarlos. Estas métricas de uso son muy importantes para la Ciencia Abierta, dicen el Grupo de Expertos de la Comisión Europea sobre Altmetrics, no sólo en término de uso de publicaciones, sino también para el seguimiento de publicaciones no tradicionales (posts, blogs) y para reutilización de datos abiertos o software abierto.

Todo este movimiento está respaldado por esfuerzos recientes de alto perfil como son:

- La «Declaración de San Francisco sobre la Evaluación de la Investigación (DORA)» que pidió en 2012 que la investigación se evaluara por sus propios méritos y se pusiera fin al uso de los factores de impacto de las revistas en las decisiones de financiación, contratación y promoción.
- «Manifiesto de Leiden», publicado en 2015 por un grupo destacado de cientímetristas y que establece diez principios para el uso de indicadores cuantitativos en la evaluación de la investigación.
- «Science in Transition», movimiento proveniente de Países Bajos de 2013 con el objeto de abordar problemas sistémicos en la investigación y la cultura universitaria.
- «The Metric Tide» de 2015, informe de una revisión independiente del papel de las métricas en la evaluación y gestión de la investigación del Reino Unido, que establece un marco y recomendaciones específicas para métricas responsables.
- «Grupo de Expertos de la Comisión Europea sobre Altmetrics» creado por la Dirección General de Investigación e Innovación de la Unión Europea en 2017.

Previo a todo este movimiento institucional hay que recordar la queja pública que unos jóvenes investigadores lanzaron en 2010 bajo el nombre de «Manifiesto Altmetrics» [9] donde denunciaban el agotamiento del sistema clásico de evaluación científica. En este escrito se hacían eco de los principales problemas que la revisión por pares y la bibliometría tenían en la evaluación de artículos e investigadores. Para ellos, la evaluación por pares era lenta, subjetiva e imprecisa, mientras que los indicadores bibliométricos operaban al nivel de revista y no al de autor y artículo. Por el contrario, la altmetría asegura un rápido y colaborativo modo de «filtrar» los resultados científicos más relevantes gracias a la instantánea apreciación de estos materiales por una vasta comunidad que comenta, postea, vota, sigue y descarga estos resultados a través de redes sociales u otro tipo de plataformas. Según el Manifiesto, el cómputo de estos indicadores podría ser una alternativa al sistema tradicional de evaluación científica y ofrecer nuevas perspectivas sobre el impacto social de la ciencia y la temprana irrupción de jóvenes investigadores.

El término Altmetrics proviene de la contracción del concepto «alternative metrics» (métricas alternativas) y tiene su origen en una discusión en Twitter en septiembre de 2010 donde se utilizó el

«hashtag» #altmetrics para referirse a la argumentación a favor del uso métricas alternativas frente al tradicional factor de impacto, citas e índice h en los artículos de las revistas PLOS. Este término se consolidó cuando se utilizó en el Manifiesto Altmetrics, que luego fue utilizado por otros investigadores y sirvió para un producto comercial [10].

En el ámbito de las altmétricas, los proveedores/agregadores de altmétricas pueden definirse como aquellos servicios cuyo objetivo consiste en rastrear, captar todos los datos ofrecidos por diferentes recursos, agrupar las distintas métricas que otras plataformas (como medios sociales, revistas, bases de datos, etc.) van computando sobre un determinado ítem, para presentar un informe global sobre el impacto mediático y científico de un resultado académico en la Web y ponerlo a disposición de las personas interesadas [1].

Es José Luis Ortega [11] quien advierte que uno de los problemas de la almetría es la enorme cantidad de fuentes que producen algún tipo de métrica alternativa susceptible de representar algún tipo de impacto. Ya que el significado e impacto de estas métricas viene determinado por la naturaleza de la fuente. La NISO («*National Information Standards Organization*») en 2016 los define como proveedores de datos alométricos y se pueden clasificar según diversos criterios:

Ámbito: se refiere a qué tipo de público está destinado un resultado académico y por lo tanto qué significado tiene el impacto proveniente de uno u otro público.

- Genéricas: se refiere a fuentes de métricas originadas en entornos públicos para todo tipo de audiencias y usuarios. Estas fuentes son redes sociales genéricas, medios de comunicación mayoritarios, blogs no especializados, etc. Este tipo de métricas serían reflejo del impacto popular o social de un resultado académico en el público en general.
- Especializadas: por el contrario, las fuentes especializadas corresponden a los servicios netamente científicos que producen las métricas. En este grupo estarían las redes sociales para científicos, buscadores académicos, servicios editoriales, y medios y blogs especializados. Este tipo de métricas reflejaría exclusivamente el impacto dentro de la comunidad científica.

Apertura: en este caso se refiere a la disponibilidad y acceso público a estas métricas.

- Abiertas: son métricas públicas y accesibles para todo el mundo. Este tipo de servicios generan APIs (interfaz de programación de aplicaciones) para el uso libre de estas métricas. Esto favorece su uso y análisis, además de su incorporación en servicios secundarios como los agregadores.
- Cerradas: son métricas limitadas a un entorno específico y que muchas veces sólo son accesibles bajo suscripción o sólo accesible a los usuarios del servicio (i.e. redes sociales para académicos).

Tipología: este criterio agrupa las fuentes de métricas según el tipo de servicios que las origina. Esta distinción es importante para conocer el significado de las medidas de cada servicio.

- Redes sociales: estos espacios virtuales están destinados al contacto entre usuarios para compartir y difundir todo tipo de información y materiales. Por naturaleza son espacios cerrados cuyas métricas sólo reflejan la actividad interna de los usuarios registrados. La mayoría de métricas que generan son estadísticas de uso y de discusión.
- Servicios editoriales: estas plataformas están orientadas exclusivamente a la publicación y difusión de artículos u otro tipo de materiales científicos en la web. Sus métricas sólo se computan a nivel de artículo y en la mayoría de los casos sólo generan métricas de uso.
- Plataformas de etiquetado: bajo esta categoría se puede incluir a los gestores de referencias (Mendeley, Zotero) y los servicios para compartir enlaces (BibSonomy, CiteULike, Delicious, Reddit). En estos espacios los contenidos son compartidos por una comunidad que los valora a través del uso personal y de la forma en cómo los comparte. Estas métricas son en su mayoría de discusión y captura.

- Prensa: dentro de este grupo genérico se agrupan todos los servicios de comunicación, ya sean generalistas o especializados. Así se incluyen blogs, medios de comunicación, páginas web, etc., los indicadores que recogen estos servicios son básicamente de mención.
- Bases de datos y buscadores: este grupo recoge a todos los productos secundarios que almacenan de forma estructurada referencias bibliográficas u otros materiales científicos. Básicamente, estos servicios solo proveen indicadores bibliométricos, aunque en algunos casos también estadísticas de uso y consulta.
- Plataformas de revisado: este tipo de servicios tratan de promover un nuevo y alternativo modelo de revisión de manuscritos. F1000, Publons y PubPeer son espacios donde se valoran manuscritos antes y después de su publicación. En estos espacios se generan estadísticas sobre la aceptación y calidad de resultados científicos.

Atendiendo a esto, se construyen los llamados indicadores altmétricos, de los que se puede realizar una clasificación de las dimensiones en función del momento en que aparecen y ver su papel en el ciclo de vida de una publicación académica.

Fases en el impacto de un resultado científico [12] (Tabla 1)

Impacto Mediático: es el impacto más inmediato y se produce justo cuando un resultado académico es hecho público de cualquier forma en la web (i.e. publicado, colgado, posteo, etc.). Las métricas asociadas a este impacto instantáneo están vinculadas a la difusión. Impacto social a un público generalista.

- Menciones: *me gusta* en redes sociales, mensajes en Twitter, entradas en blogs y noticias en medios.

Impacto de Uso: a continuación, y un poco después de esta primera fase, el resultado empieza a ser usado por la comunidad científica. De esta forma un artículo comienza a ser leído y usado para posteriores trabajos de investigación. Las métricas asociadas a este impacto están relacionadas con algún tipo de uso, limitado a un tipo de usuario específico: la comunidad científica.

- Descargas y visualizaciones: número de veces que un resultado es visto o descargado desde cualquier plataforma web, como plataformas editoriales, repositorios, redes sociales, etc.

Impacto Científico: finalmente, el impacto recogido tradicionalmente por los indicadores bibliométricos y que surge al final de la vida útil del artículo. Sólo limitado a científicos e investigadores que publican sus trabajos.

- Etiquetado y guardado: número de veces que un material es guardado o etiquetado en una biblioteca virtual como Mendeley o CiteULike. Se le considera antecesor de la cita, ya que se presupone que un documento guardado o etiquetado en estas redes sociales puede ser más adelante incluido en las referencias de un trabajo académico. Por este hecho, estas métricas son consideradas indicadores de impacto temprano, indicios de un futuro impacto bibliométrico (Li et al., 2012; Mohammadi y Thelwall, 2014).
- Citas: número de citas que recibe un artículo a partir de los trabajos indizados en Índices de citas (Web of Science, Scopus), buscadores académicos (Google Scholar, Microsoft Academic Search) o repositorios (SSRN).

Con esta información básica podemos abordar los objetivos propuestos y contextualizar el enorme mundo abierto con las métricas y su relación con la producción científica de Anatomía Patológica. El lector interesado puede ampliar su conocimiento a través de la bibliografía utilizada.

Tabla 1. Fases en el impacto de un resultado científico.

Tipo	Métrica	Definición
Impacto Mediático	Facebook	Mediciones en Facebook
	Blogs	Mediciones en Blogs
	Google+	Mediciones en Google+
	News	Mediciones en medios de comunicación
	Reddit	Menciones en la red Reddit
	Twitter	Menciones individuales en Twiter
Impacto de Uso	Linkouts	Clic en un enlace
	Abstract views	Lecturas del resumen
	HTML views	Lecturas del documento
Impacto Científico	CiteULike	Etiquetados en CiteULike
	Mendeley	Guardados en Mendeley
	Citas	Citas bibliográficas
	Wikipedia	Citas en Wikipedia

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL (OP): Analizar el modelo tradicional de la producción científica de Anatomía Patológica y su transición a la Ciencia Abierta identificando las nuevas métricas.

OBJETIVO SECUNDARIO (OS1): Contabilizar cuántas revistas son de acceso abierto/*open access* (AA/OA) en el área de conocimiento de Anatomía Patológica.

OBJETIVO SECUNDARIO (OS2): Identificar cuáles de las revistas de Anatomía Patológica incluyen métricas alternativas, qué tipo de métricas y su visibilidad en la edición de la revista.

OBJETIVO SECUNDARIO (OS3): Hacer un análisis comparativo e identificar posibles correlaciones entre métricas alternativas y métricas tradicionales en publicaciones de Anatomía Patológica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Utilizamos como fuente el portal de *Journal Citation Reports (Web of Science- WOS)* identificando las revistas de Anatomía Patológica con factor de impacto (FI). Se ha escogido esta base de datos por ser la más frecuentada en ciencias médicas y por su carácter multidisciplinar.

Desde aquí (WOS), se buscan revistas por la opción «*Categories*» y se elige «*Pathology*» del grupo de «*Clinical Medicine*». La WOS recoge un total de 89 revistas que son seleccionadas y volcadas en un Excel con el que configuramos el Anexo 1 y que incluye los siguientes parámetros: nombre completo de la revista, sus correspondientes ISSN, número de citas, Quartil, Factor de Impacto del JCI 2021 [13] , porcentaje de acceso abierto por la vía dorada (siglas % «*OA Gold*»), agregador alométrico, plataforma editorial y visibilidad de las métricas alternativas en la edición.

Una vez recogidos dichos datos, se comprueba si contienen métricas alternativas visitando las webs de las revistas. Se identifican dos patrones: unas que está ofertado por la propia revista en su página de inicio o a través de los listados «*trending*», «*most cited*», «*most viewed*» o «*top cites*», que permiten el acceso a artículos concretos, que es donde operan las alométricas, y otras en donde el recurso es ofrecido por el propio autor (en la mayoría de casos mediante pago) y lo descubrimos cuando accedemos al artículo.

Para la visión en perspectiva propuesta de corroborar y analizar la relación entre bibliometría tradicional y métricas alternativas, se eligen las revistas con mayor FI y se comprueba qué métrica tienen. Parte de esta información es obtenida de <https://guiasbus.us.es/metricas-alternativas/agregadores>.



La mayoría de artículos de esta revisión tienen el llamado agregador ALMETRIC representado visualmente mediante el donut alométrico con fuentes coloridas y con una puntuación realizada en base al volumen, fuente y autor. Evalúa hasta 17 métricas diferentes (*Figura 2*):

Figura 2. Métricas de evaluación en Altmetric.com.



- Para ello, los trabajos deben tener un identificador único compatible, por ejemplo, el identificador de objeto digital (DOI), el ID de arXiv, PubMedID o el ISBN.
- Únicamente rastrea páginas públicas, como las publicaciones de Wikipedia o Facebook, sin acceder a cuentas privadas.
- Altmetric, como plataforma de pago, solo permite ver de forma gratuita una página de detalle de cada artículo, pero no permite buscar artículos dentro de ella si no estamos registrados.
- Ofrece medidas de impacto para trabajos que no se han publicado en revistas científicas, demostrando así la ventaja que supone el acceso abierto, tanto en términos de impacto para el autor y su trabajo como en términos de actividad en las redes sociales.



El otro agregador presente en nuestra revisión es PLUMX que es considerado el proveedor de datos alométricos de mayor tamaño y que más cantidad de métricas recoge. Cubre muchos formatos diferentes de producción científica, como artículos, libros, conjuntos de datos, **carteles... a los que se refiere como artefactos.**

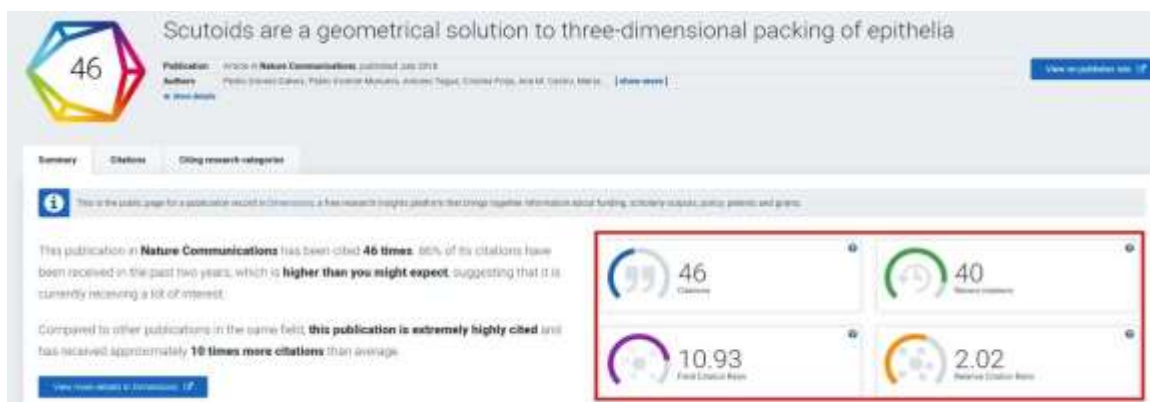
Desde 2017, forma parte de Elsevier y esta es la razón por la que la base de datos Scopus (propiedad de Elsevier) incorpora la herramienta PlumX Metrics, además de permitir que las instituciones suscritas pueden incrustar el widget PlumX en su repositorio y presentar estas métricas junto al trabajo o artículo de investigación al que hacen referencia.

- PlumX no requiere que los artefactos cuenten con un identificador específico (DOI), por lo que permite utilizar cualquier identificador, incluido ISBN y URLs.
- Contabiliza cerca de 20 métricas de todo tipo, procedentes de diferentes fuentes.
- Dichas métricas se agrupan a su vez en 5 categorías: citas, uso, capturas, menciones y redes sociales.

Por último, DIMENSIONS (Figura 3) que debe ser considerada como una herramienta relacionada con las métricas alternativas. Ciertamente es una plataforma de datos de investigación que, para cada publicación, recoge métricas como las siguientes:

- Número total de citas que ha recibido y entrando en la página del artículo dentro de Dimensions podremos ver cada una de ellas.
- Número de citas recientes, contabilizando las producidas en los últimos 2 años.
- Ratio de citas indica su relación con la media de citas esperadas en el área de investigación.

Figura 3. Dimensions considerada como plataforma de datos de investigación.



RESULTADOS

ACCESO ABIERTO: De las 89 revistas registradas en la WOS, solo 2 cumplen con el acceso abierto totalmente (100 % vía dorada): *Diagnostic Pathology* y *Turkish Journal of Pathology*. En el otro extremo, encontramos 5 revistas que no son de acceso abierto: *Annual Review of Pathology-Mechanisms of Disease*, *Clinical Neuropathology*, *Histology and Histopathology*, *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* y *Malaysian Journal of Pathology*. Las 82 revistas restantes tienen acceso abierto de forma parcial que oscila entre 0,67 % a 92,32 % (OA Gold).

MÉTRICAS ALTERNATIVAS: Asimismo, se contabilizan 35 revistas que no tienen métricas alternativas y 54 que sí contienen algún tipo de métrica repartidas entre ALTMETRIC (37 revistas), PLUMX (13 revistas) y DIMENSIONS (6 revistas). Tal como hemos dicho anteriormente, las métricas no

siempre están visibles en las primeras páginas de sus webs y para encontrarlas se hace a través de los artículos listados bajo los llamados «trending», «most cited», «most viewed» o «top cites».

A través de estas búsquedas indirectas encontramos el artículo *Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death* de la revista *Toxicology Pathology* de Susan Elmore. Se trata de un artículo muy significativo para lo que estamos tratando. Como puede verse en la imagen adjunta el artículo tiene fecha de publicación en 2007 en su formato tradicional (papel) y es reeditado en 2016 en el formato digital, tal como informa la editorial a través de SAGE. Es a partir de este momento cuando el artículo empieza a «competir» con las métricas alternativas alcanzando una puntuación en ALMETRIC de 645 (Figura 4) y nos abre una vía para el análisis y la discusión. En definitiva, el tratamiento de la revista, atendiendo a los criterios propuestos, quedaría resumido en una revista Q4, con un FI 0,53, un acceso abierto de 3,57 % y que utiliza como agregador de métricas ALMETRIC.

Figura 4. A Review of Programmed Cell Death en su primera edición de 2007 en papel y su reedición en 2016 en formato digital.



CORRELACIÓN ENTRE MÉTRICAS ALTERNATIVAS Y TRADICIONALES: Partimos para realizar este objetivo del mismo artículo *Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death*, publicado en formato digital en 2016. Seleccionamos en ese mismo año tres artículos de cada una de las tres revistas con mayor impacto y tres artículos, también de 2016 de las tres revistas con mayor % de acceso abierto, tal como se indica en la Tabla 2.

Tabla 2. Distribución de revistas seleccionados por criterios de FI y %OA

REVISTA	Q	FI	% OA (GOLD)	MÉTRICAS ALTERNATIVAS
Annual Review of Pathology-Mechanisms of Disease	Q1	5.60	0.00 %	NO
Acta Neuropathologica	Q1	3.64	57.18 %	ALTMETRIC
Modern Pathology	Q1	2.53	10.75 %	ALTMETRIC

REVISTA	Q	FI	% OA (GOLD)	MÉTRICAS ALTERNATIVAS
Diagnostic Pathology	Q3	0.81	100.00 %	ALTMETRIC
Turkish Journal of Pathology	N/A	0.25	100.00 %	NO
Analytical Cellular Pathology	Q2	0.57	99.32 %	DIMENSIONS

De las 3 revistas con mayor Factor de Impacto (FI), se observa que la revista *Annual Review of Pathology-Mechanisms of Disease* no dispone de ningún tipo de almétricas ni tampoco de acceso abierto. Como ejemplo tomamos el artículo *Chronic Traumatic Encephalopathy: The Neuropathological Legacy of Traumatic Brain Injury* que, de acuerdo con la métrica tradicional, recoge 77 citas desde 2016.

En la revista *Acta Neuropathologica* encontramos el artículo *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*, que tiene una almétrica de 690 según el donut de altmetric.com, 8691 citas en la WOS que mide la métrica tradicional y del que cabe destacar el número de citas contabilizadas desde las métricas alternativas (10645) que difiere de las citas tradicionales.

La tercera revista es *Modern Pathology* que también ofrece métricas alternativas como bien se refleja en el artículo *Pan-cancer transcriptome analysis reveals a gene expression signature for the identification of tumor tissue origin* del año 2016 con una puntuación de 50 según altmetric.com, 34 citas en la WOS y 43 citas medidas en métricas alternativas.

En cuanto a las revistas con mayor acceso abierto (% OA GOLD = 100,00 %), la primera es *Diagnostic Pathology* que ofrece almétricas tal como se ve en *Nuclear size measurement for distinguishing urothelial carcinomas from reactive urothelium on tissue sections* del año 2016 con una puntuación de 1, sus citas con medidas tradicionales son 6 y 9 con las mediciones alternativas.

La segunda revista de este bloque es *Turkish Journal of Pathology* con 100 % de acceso, que no ofrece ninguna métrica alternativa. El artículo seleccionado es *Clinical and Pathological Findings on Intoxication by Yellow Phosphorus After Ingesting Firework Cracker: A Rare Case of Autopsy* tan solo tiene tres citas de la WOS.

Por último, la revista *Analytical Cellular Pathology* no tiene ningún artículo publicado en junio del 2016 y se ha seleccionado uno de agosto de 2016: *Phenotypic and Cytogenetic Characterization of Mesenchymal Stromal Cells in De Novo Myelodysplastic Syndromes* que ofrece información de la métrica Dimensions con una puntuación de 6 y contiene datos del agregador altmetric.com con una puntuación de 1, las citas tradicionales son 1 y las alternativas 6.

Por último, incluimos en esta tabla comparativa *Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death de Toxicology Pathology* por aportar información adicional de cara a la discusión.

Resumen del análisis comparativo (Tabla 3):

Tabla 3. Datos comparativos por todos los conceptos referidos a las revistas y a los artículos seleccionados.

REVISTA	Quartil	FI	CITAS WOS	% OA (GOLD)	VISIBLE A 1ª VISTA	MÉTRICAS ALTERNATIVAS	PUNTAJACIÓN	CITAS MÉTRICAS ALTERNATIVAS
<i>Annual Review of Pathology-Mechanisms of Disease</i>	Q1	5.60	77	0.00	NO	NO	0	0
<i>Acta Neuropathologica</i>	Q1	3.64	8691	57.1	NO	ALTMETRIC	690	10645
<i>Modern Pathology</i>	Q1	2.53	34	10.75	NO	ALTMETRIC	50	43
<i>Diagnostic Pathology</i>	Q3	0.81	6	100	NO	ALTMETRIC	1	9
<i>Turkish Journal of Pathology</i>	N/A	0.25	3	100	NO	NO	0	0
<i>Analytical Cellular Pathology</i>	Q2	0.57	1	99.3	NO	DIMENSIONS ALTMETRIC	6 1	6
<i>Toxicologic Pathology</i>	Q4	0.53	8020	3.57	SI	ALTMETRIC	645	8643

DISCUSIÓN

Abordamos la discusión para una especialidad médica, Anatomía Patológica, con una fuerte tradición de comunicación científica y sobre la que hemos explorado la adaptación al modelo de la Ciencia Abierta. La propuesta que hace la Unión Europea sobre Ciencia Abierta está bien recogida en El FOSTER Plus (*Fostering the practical implementation of Open Science in Horizon 2020 and beyond*) y es un proyecto que quiere ayudar a los investigadores a adoptar las diferentes prácticas de la Ciencia Abierta. Para ello, FOSTER Plus ha creado guías de recursos por disciplinas y el portal FOSTER <https://www.fosteropenscience.eu/resources> en donde quedan recogidos los principios de este nuevo paradigma de la Ciencia Abierta que se fundamentaría en tres criterios: la ciencia debe ser abierta, colaborativa y hecha con y para la sociedad.

De las 89 revistas indexadas de Anatomía Patológica en la WOS, tan solo dos tienen el 100 % del acceso a sus artículos en abierto; la mayoría de ellas (81) tiene el acceso parcialmente abierto (entre 0,67 % y 92,32 %) y cinco no permiten este acceso. Así pues, el primer punto de la «Taxonomía de la Ciencia Abierta» propuesto por FOSTER se incumple y aunque no tenemos información sobre Datos en Abierto, Investigación Abierta Reproducible, Evaluación de Ciencia Abierta, Políticas de Ciencia Abierta y Recursos de Ciencia Abierta -resto de troncos de la Taxonomía-, todos ellos aplicados a Anatomía Patológica, no hemos encontrado evidencias de su cumplimiento.

Por tanto, la discusión se nos queda limitada al diálogo entre la métrica tradicional y la métrica alternativa. Debemos recordar que la bibliometría, que nace a principio del siglo XX, mide la actividad científica a partir de la producción de sus resultados identificando patrones genéricos que la caracterizaran. A mediados de ese siglo, la bibliometría explora el significado de las citas bibliográficas y con el nacimiento de *Science Citation Index* se empieza a desarrollar el estudio de las citas como motor de transmisión de ideas científicas y de indicadores de impacto [14].

Por otro lado, el discurso de las métricas alternativas fue construyéndose a principios del siglo XXI en el momento en que la interacción entre usuarios de internet fue posible. Adquiere carácter de doctrina a partir de 2010 cuando un grupo de investigadores jóvenes publican el Manifiesto Almetrics denunciando el agotamiento del sistema clásico de evaluación científica, por lento, ineficaz e inexacto, y proponen un sistema que mida más al autor, y su artículo, que la revista en la que se publica el trabajo. Según el Manifiesto Almetrics, el cómputo de estos nuevos indicadores, que desde la creación de la web 2.0 se podían medir, podría ser una alternativa al sistema tradicional de evaluación científica y ofrecer nuevas perspectivas sobre el impacto social, además del académico, de la nueva ciencia llamada abierta.

La almetría mantiene de la bibliometría su teoría sobre el impacto y su función como vehículo de transferencia de ideas, nos dice José Luis Ortega. La diferencia entre ellas tiene que ver en que la almetría va más **allá de la cita y estudia cualquier acción (mención, guardado, uso...) que ocurre sobre un documento científico, expresión de su forma de impactar en la vida social, económica, política...** y no sólo en la académica. Con este punto de vista debemos valorar los resultados de nuestra investigación y escuchar el diálogo que mantienen las dos métricas.

Si evaluamos nuestros resultados desde la métrica tradicional podríamos decir que cualquier patólogo/a publicando en *Annual Review of Pathology-Mechanisms of Disease(Q1)*, *Acta Neuropathologica(Q1)* o en *Modern Pathology(Q1)*, que son las tres revistas de mayor impacto de esta especialidad, debería tener una difusión amplia. Y esta hipótesis queda confirmada porque la suma de citas de los tres artículos seleccionados con este criterio de FI da 8802, frente a 10 citas que suman los artículos seleccionados publicados en *Diagnostic Pathology (Q3)*, *Turkish Journal of Pathology (N/A)* y *Analytical Cellular Pathology (Q2)*.

Pero ahora vamos a evaluar los resultados desde la métrica alternativa, y a través de revistas con acceso abierto, y podríamos decir que cualquier patólogo/a publicando en *Diagnostic Pathology (OA 100 %)*, *Turkish Journal of Pathology (OA 100 %)* y *Analytical Cellular Pathology (OA 99,3 %)*, que son las tres revistas con mayor acceso abierto de esta especialidad, debería también de tener una difusión amplia. Y esta hipótesis no puede confirmarse porque las almetricas han puntuado 8 sumando los tres artículos seleccionados con este criterio, frente a los 740 puntos que suman los artículos publicados en las tres revistas con FI mayor, que tienen incluso accesos restringidos. Por tanto, parece que el criterio de publicar en revistas con FI alto es una salvaguarda para la difusión de nuestros resultados, aunque, como veremos a continuación, tampoco es del todo correcto.

Utilizaremos para este argumento Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death de la revista *Toxicology Pathology* doi: 10.1080/01926230701320337 publicado por Susan Elmore NIEHS, Laboratory of Experimental Pathology, Research Triangle Park, North Carolina 27709, USA. La publicación en papel, como hemos dicho, se produjo en 2007 y probablemente por una política de difusión de resultados relevantes por parte de la editorial, vuelve a publicarse en 2016 en formato digital. Es a partir de ese momento cuando las almetricas recogen la importancia de lo anteriormente comunicado y que había estado silenciado durante nueve años.

Atendiendo a los criterios expuestos, esta comunicación científica podría resumirse: revista Q4, con un FI 0,53, un acceso abierto de 3,57 %, agregador de métricas ALMETRIC, puntuación 645, y con ello queda rota la línea argumental que hasta ahora hemos mantenido: el FI no es determinante (0,53), la posición de la revista tampoco (Q4), su accesibilidad no es una condición imprescindible (OA3,57 %), entonces ¿qué determina esta puntuación alométrica tan alta? La respuesta no es fácil pero probablemente, aunque su autora tiene una trayectoria de comunicar hallazgos morfológicos y el artículo está construido, en buena parte con este discurso, trata de un tema generalista y transversal.

Pero hay otro hecho importante que cabe señalar. El modelo tradicional dejaba a su suerte un artículo en el que los autores poco podían hacer para su difusión. Ahora, con las almétricas, los autores tienen la posibilidad de tutelar la difusión con las herramientas que facilitó la Web 2.0 y *Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death* puede ser un buen ejemplo. Tal vez era insoportable el silencio de esos años tras la publicación en papel y porque el trabajo que llevó hacerlo nunca quedó correspondido. Por el enorme impacto que ha adquirido tras su edición digital da la impresión de que alguien se ha empeñado en dar a conocer su contenido.

Podemos terminar diciendo que el diálogo entre métrica tradicional y alternativa es posible, no domina una sobre la otra y los argumentos de cada una de ellas son complementarios. Por ejemplo, aquella diferencia en el número de citas medidas por cada métrica, que resultaba a favor de las métricas alternativas, corresponde a que estas recogían la información de medios no académicos en donde las métricas tradicionales no tienen acceso. Y esto también es impacto porque, aunque el contenido por el resto de la sociedad no pueda ser valorado como lo hace la comunidad académica, el avance de la ciencia si puede percibirse y puede llegar a formar parte de un patrimonio global.

CONCLUSIONES

En esta transición a la Ciencia Abierta fundamentada en tres criterios: debe ser abierta, colaborativa y hecha con y para la sociedad, el modelo de análisis utilizado desde la producción científica de Anatomía Patológica nos informa de lo preliminar que está el paradigma en esta especialidad médica.

Respecto a la manera de medir la ciencia y si hay preponderancia de la métrica tradicional sobre la métrica alternativa, o viceversa, podemos concluir que no. Si la métrica tradicional cumple la función de valorar el contenido de la producción científica, medido básicamente a través del número de citas y del índice de impacto de la revista, sabemos que no siempre un artículo está en el medio que corresponde a su relevancia. En ese modelo tradicional, necesario, los autores apenas tienen capacidad de maniobra sobre la difusión de su producción, mientras que en el modelo de Ciencia Abierta y a través de las herramientas creadas desde la Web 2.0, los autores tienen la posibilidad de actuar sobre la inercia de su trabajo.

En definitiva, podríamos decir que ambas métricas son complementarias porque, si bien es necesario que la medida del impacto del contenido de una comunicación científica, a través de la métrica tradicional, sea valorada, y genere conocimiento en la comunidad académica, el resto de la sociedad, a un nivel distinto, también puede, y debe, valorar el avance de ese mismo conocimiento científico cumpliendo con ello el fin último de la nueva ciencia llamada abierta: ser patrimonio de todos.

Bibliografía

10. Informe del Grupo de Expertos de la Comisión Europea sobre Altmetrics. Dirección General de Investigación e Innovación. Unión Europea 2017. Doi: 10.2777/337729.
11. Moedas, C. (2016) Introducción a la innovación abierta, ciencia abierta, abierta al mundo: una visión para Europa. Bruselas: Comisión Europea. Doi:10.2777/061652.
12. Web 2.0 es el fenómeno social surgido a partir del desarrollo de diversas aplicaciones de Internet y establece una distinción entre la primera época de la Web (donde el usuario era básicamente un sujeto pasivo que recibía la información o la publicaba, sin que existieran demasiadas posibilidades para que se generara la interacción) y la revolución que supuso el auge de los blogs, las redes sociales y otras herramientas relacionadas. (Briggs, Mark (2007). «Periodismo 2.0, una guía de alfabetización digital para sobrevivir y prosperar en la era de la información.». Nuevas tecnologías Web 2.0: Hacia una real democratización de la información y el conocimiento)

13. González-Teruel, Aurora; López-Borrull, Alexandre; Santos-Hermosa, Gema; Abad-García, Francisca; Ollé, Candela; Serrano-Vicente, Rocio (2022). **"Drivers and barriers in the transition to open science: the perspective of stakeholders in the Spanish scientific community"**. Profesional de la información, v. 31, n. 3, e310305. <https://doi.org/10.3145/epi.2022.may.05>
14. Ferreira, Miguel; Baptista, Ana-Alice; Rodrigues, Eloy; Saraiva, Ricardo (2008). **"Carrots and sticks: some ideas on how to create a successful institutional repository"**. D-Lib magazine, v. 14, n. 1/2. <http://www.dlib.org/dlib/january08/ferreira/01ferreira.html>
15. https://www.fosteropenscience.eu/learning/what-is-openscience_es/#/id/5bcebd7eaa64413556c3e6e5
16. **Anglada, Lluís; Abadal, Ernest (2018). "¿Qué es la ciencia abierta?". Anuario ThinkEPI, v. 12, n. 2, pp. 292-298. <https://doi.org/10.3145/thinkepi.2018.43>**
17. La estructura de las revoluciones científicas (1962)
18. Priem, J., Taraborelli, D., Groth, P., y Neylon, C. (2010). Altmetrics: a manifiesto. <http://altmetrics.org/manifiesto/>
19. José Luis Ortega (SEDIC abril 2022) Métricas alternativa para la evaluación científica. Módulo 1: Almetrías como indicadores.
20. <https://guiasbus.us.es/metricas-alternativas/agregadores>
21. José Luis Ortega Campus de Formación Permanente (2022) <http://campues.sedic.es/>
22. El JCI calcula el FI teniendo en cuenta las citas de los artículos publicados en los dos años anteriores) actualiza 2 dos años atrás del año actual, de ahí que se actualiza cada dos años, enlace: <https://www.recursoscientificos.fecyt.es/%C2%BFc%C3%B3mo-se-calcula-el-factor-de-impacto-de-las-revistas-que-salen-en-jcr>
23. José Luis Ortega Campus de Formación Permanente (2022) <http://campues.sedic.es/>

ANEXO 1: RELACIÓN DE REVISTAS SELECCIONADAS POR CATEGORÍAS SEGÚN MÉTRICA TRADICIONAL Y ALTERNATIVA

Journal Data Filtered By: Selected Categories: PATHOLOGY Selected Editions: SCIE; SSCI; AHCI; ESCI Selected JCR Year: 2021 Selected Category Schema: WOS Selected Open Access: N Indicator: Custom

Journal name	ISSN	eISSN	MÉTRICA TRADICIONAL			MÉTRICA ALTERNATIVA			
			2021 JCI	JIF Quartil	Total Citations	% of OA Gold	MÉTRICAS ALTERNATIVAS	VISIBLE	PLATAFORMA
Annual Review of Pathology-Mechanisms of Disease	1553-4006	1553-4014	5.60	Q1	8,084	0.00 %	NO	NO	REVISTA
ACTA NEUROPATHOLOGICA	0001-6322	1432-0533	3.64	Q1	30,046	57.18 %	ALTMETRICS	NO	SPRINGER
MODERN PATHOLOGY	0893-3952	1530-0285	2.53	Q1	20,113	10.75 %	ALTMETRICS	TRENDING	NATURE
AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY	0147-5185	1532-0979	2.24	Q1	26,409	4.25 %	ALTMETRICS	NO	REVISTA
JOURNAL OF PATHOLOGY	0022-3417	1096-9896	1.96	Q1	23,414	35.06 %	NO	NO	WILEY ONLINE LIBRARY
BRAIN PATHOLOGY	1015-6305	1750-3639	1.82	Q1	7,083	49.56 %	NO	NO	WILEY ONLINE LIBRARY
ARCHIVES OF PATHOLOGY & LABORATORY MEDICINE	0003-9985	1543-2165	1.70	Q1	13,870	99.14 %	ALTMETRICS	NO	REVISTA
JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS	1525-1578	1943-7811	1.67	Q1	5,977	23.14 %	PLUMX	TOP SOCIAL MEDIA	AMP
AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY	0002-9440	1525-2191	1.53	Q1	44,402	11.70 %	PLUMX	TOP SOCIAL MEDIA	REVISTA
LABORATORY INVESTIGATION	0023-6837	1530-0307	1.52	Q1	13,446	15.11 %	PLUMX	TRENDING	NATURE
Seminars in Immunopathology	1863-2297	1863-2300	1.49	Q1	6,468	40.70 %	ALTMETRICS	NO	SPRINGER
Journal of Pathology Clinical Research	N/A	2056-4538	1.48	Q2	828	85.83 %	NO	NO	WILEY ONLINE LIBRARY
NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	0305-1846	1365-2990	1.48	Q1	5,197	44.39 %	NO	NO	WILEY ONLINE LIBRARY
AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY	0002-9173	1943-7722	1.36	Q1	14,183	6.34 %	DIMENSIONES Y ALTMETRICS	MOST READ	OXFORD
CELLULAR ONCOLOGY	2211-3428	2211-3436	1.27	Q1	3,031	23.28 %	ALTMETRICS	SI	SPRINGER
HISTOPATHOLOGY	0309-0167	1365-2559	1.22	Q1	14,098	14.74 %	NO	NO	WILEY ONLINE LIBRARY
EXPERIMENTAL AND MOLECULAR PATHOLOGY	0014-4800	1096-0945	1.20	Q2	5,184	5.53 %	NO	NO	SCIENCE DIRECT
PATHOLOGY	0031-3025	1465-3931	1.20	Q1	4,551	5.04 %	PLUMX	TOP CITED	SCIENCE DIRECT
JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY	0021-9746	1472-4146	1.17	Q2	13,658	12.19 %	ALTMETRICS	SI	BMJ
Disease Models & Mechanisms	1754-8403	1754-8411	1.16	Q1	9,262	98.45 %	ALTMETRICS	NO	REVISTA
VIRCHOWS ARCHIV	0945-6317	1432-2307	1.16	Q2	8,782	29.52 %	NO	NO	SPRINGER
HUMAN PATHOLOGY	0046-8177	1532-8392	1.14	Q2	15,875	5.69 %	PLUMX	TOP CITED	SCIENCE DIRECT
JOURNAL OF ORAL PATHOLOGY & MEDICINE	0904-2512	1600-0714	1.11	Q2	6,587	3.46 %	ALTMETRICS	SI	WILEY ONLINE LIBRARY

VETERINARY PATHOLOGY	0300-9858	1544-2217	1.04	Q3	7,986	5.99 %	ALTMETRICS	TRENDING	SAGE JOURNALS
CANCER CYTOPATHOLOGY	1934-662X	1934-6638	1.03	Q2	3,514	8.56 %	NO	NO	REVISTA
ENDOCRINE PATHOLOGY	1046-3976	1559-0097	0.97	Q2	1,895	22.73 %	ALTMETRICS	NO	SPRINGER
CYTOMETRY PART B-CLINICAL CYTOMETRY	1552-4949	1552-4957	0.97	Q2	2,141	12.28 %	NO	NO	WILEY ONLINE LIBRARY
PATHOLOGY RESEARCH AND PRACTICE	0344-0338	1618-0631	0.97	Q2	7,421	8.13 %	PLUMX	TOP CITED	SCIENCE DIRECT
INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL PATHOLOGY	0277-1691	1538-7151	0.94	Q2	3,106	6.95 %	ALTMETRICS	MOST VIEWED	REVISTA
EXPERT REVIEW OF MOLECULAR DIAGNOSTICS	1473-7159	1744-8352	0.92	Q1	4,579	9.62 %	ALTMETRICS	TRENDING	TAYLOR
PATHOBIOLOGY	1015-2008	1423-0291	0.91	Q2	1,922	12.50 %	ALTMETRICS	TOP CITED	KARGER
JOURNAL OF NEUROPATHOLOGY AND EXPERIMENTAL NEUROLOGY	0022-3069	1554-6578	0.88	Q3	11,393	13.54 %	DIMENSIONES Y ALTMETRICS	MOST CITED	OXFORD
APPLIED IMMUNOHISTOCHEMISTRY & MOLECULAR MORPHOLOGY	1541-2016	1533-4058	0.83	Q4	2,586	7.42 %	ALTMETRICS	MOST VIEWED	REVISTA
Diagnostic Pathology	N/A	1746-1596	0.81	Q3	3,938	100.00 %	ALTMETRICS	NO	BMC
PATHOLOGY & ONCOLOGY RESEARCH	1219-4956	1532-2807	0.81	Q3	3,900	39.36 %	ALTMETRICS	MOST CITED	REVISTA
CARDIOVASCULAR PATHOLOGY	1054-8807	1879-1336	0.81	Q2	2,916	6.70 %	PLUMX	TOP CITED	SCIENCE DIRECT
ADVANCES IN ANATOMIC PATHOLOGY	1072-4109	1533-4031	0.78	Q2	2,093	2.91 %	ALTMETRICS	MOST VIEWED	REVISTA
SCIENCE & JUSTICE	1355-0306	1876-4452	0.77	Q3	1,697	7.17 %	PLUMX	TOP CITED	SCIENCE DIRECT
ALZHEIMER DISEASE & ASSOCIATED DISORDERS	0893-0341	0893-0341	0.76	Q3	4,509	4.57 %	ALTMETRICS	TRENDING	REVISTA
DISEASE MARKERS	0278-0240	1875-8630	0.72	Q2	6,588	98.96 %	DIMENSIONES	NO	HINDAWI
PEDIATRIC AND DEVELOPMENTAL PATHOLOGY	1093-5266	1615-5742	0.72	Q3	1,987	4.35 %	ALTMETRICS	TRENDING	SAGE JOURNALS
Head & Neck Pathology	1936-055X	1936-0568	0.69	N/A	2,990	8.03 %	ALTMETRICS	NO	SPRINGER
Forensic Science Medicine and Pathology	1547-769X	1556-2891	0.67	Q3	1,709	19.23 %	ALTMETRICS	NO	SPRINGER
Brain Tumor Pathology	1433-7398	1861-387X	0.67	Q3	932	5.13 %	ALTMETRICS	NO	SPRINGER
INTERNATIONAL JOURNAL OF IMMUNOPATHOLOGY AND PHARMACOLOGY	0394-6320	2058-7384	0.66	Q2	3,228	98.02 %	ALTMETRICS	TRENDING	SAGE JOURNALS
Medical Molecular Morphology	1860-1480	1860-1499	0.66	Q3	689	7.55 %	ALTMETRICS	NO	SPRINGER
HLA	2059-2302	2059-2310	0.65	Q1	1,819	19.05 %	NO	NO	WILEY ONLINE LIBRARY
INTERNATIONAL JOURNAL OF EXPERIMENTAL PATHOLOGY	0959-9673	1365-2613	0.64	Q3	2,426	4.76 %	NO	NO	WILEY ONLINE LIBRARY
Annals of Diagnostic Pathology	1092-9134	1532-8198	0.63	Q3	2,587	4.94 %	PLUMX	TOP CITED	SCIENCE DIRECT
Journal of Pathology and Translational Medicine	2383-7837	2383-7845	0.62	N/A	913	98.84 %	NO	SI	REVISTA

SEMINARS IN DIAGNOSTIC PATHOLOGY	0740-2570	1930-1111	0.61	Q2	1,897	1.48 %	NO	NO	SCIENCE DIRECT
PATHOLOGY INTERNATIONAL	1320-5463	1440-1827	0.59	Q3	3,558	10.18 %	NO	NO	WILEY ONLINE LIBRARY
ACTA CYTOLOGICA	0001-5547	1938-2650	0.59	Q3	2,495	8.29 %	ALTMETRICS	NO	KARGER
APMIS	0903-4641	1600-0463	0.58	Q2	5,180	10.96 %	NO	NO	WILEY ONLINE LIBRARY
Analytical Cellular Pathology	2210-7177	2210-7185	0.57	Q2	998	99.32 %	DIMENSIONS	NO	HINDAWI
International Journal of Paleopathology	1879-9817	1879-9825	0.56	Q4	861	11.85 %	PLUMX	NO	SCIENCE DIRECT
TOXICOLOGIC PATHOLOGY	0192-6233	1533-1601	0.53	Q4	6,971	3.57 %	ALTMETRICS	TRENDING	SAGE JOURNALS
Current Pathobiology Reports	N/A	2167-485X	0.49	N/A	536	15.79 %	NO	NO	SPRINGER
NEUROPATHOLOGY	0919-6544	1440-1789	0.49	Q3	2,335	11.73 %	ALTMETRICS	SI	WILEY ONLINE LIBRARY
CytoJournal	0974-5963	1742-6413	0.46	Q3	425	88.24 %	DIMENSIONS	NO	REVISTA
JOURNAL OF COMPARATIVE PATHOLOGY	0021-9975	1532-3129	0.46	Q4	3,911	4.67 %	PLUMX	TOP CITED	SCIENCE DIRECT
FOLIA NEUROPATHOLOGICA	1641-4640	1509-572X	0.45	Q3	941	96.67 %	PLUMX	NO	REVISTA
JOURNAL OF CUTANEOUS PATHOLOGY	0303-6987	1600-0560	0.44	Q4	4,640	2.19 %	ALTMETRICS	SI	WILEY ONLINE LIBRARY
Malaysian Journal of Pathology	0126-8635	0126-8635	0.44	Q3	603	0.00 %	NO	NO	REVISTA
PATHOLOGICA	0031-2983	1591-951X	0.42	N/A	511	96.04 %	NO	NO	REVISTA
DIAGNOSTIC CYTOPATHOLOGY	8755-1039	1097-0339	0.42	Q4	3,675	4.19 %	NO	NO	WILEY ONLINE LIBRARY
Fetal and Pediatric Pathology	1551-3815	1551-3823	0.42	Q4	806	1.94 %	ALTMETRICS	TRENDING	TAYLOR
HISTOLOGY AND HISTOPATHOLOGY	0213-3911	1699-5848	0.42	Q3	4,960	0.00 %	NO	NO	REVISTA
ULTRASTRUCTURAL PATHOLOGY	0191-3123	1521-0758	0.40	Q4	1,111	5.41 %	ALTMETRICS	TRENDING	TAYLOR
Journal of Toxicologic Pathology	0914-9198	1881-915X	0.39	Q4	785	97.37 %	NO	MOST CITED	REVISTA
INTERNATIONAL JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY	1066-8969	1940-2465	0.38	Q4	2,041	2.16 %	ALTMETRICS	TRENDING	SAGE JOURNALS
AMERICAN JOURNAL OF FORENSIC MEDICINE AND PATHOLOGY	0195-7910	1533-404X	0.38	Q4	2,001	1.72 %	ALTMETRICS	NO	REVISTA
Pathology and Laboratory Medicine International	N/A	1179-2698	0.35	N/A	76	85.71 %	NO	NO	REVISTA
CLINICAL NEUROPATHOLOGY	0722-5091	0722-5091	0.35	Q4	950	0.00 %	NO	NO	REVISTA
PATHOLOGE	0172-8113	1432-1963	0.33	Q4	929	16.36 %	NO	NO	REVISTA
CYTOPATHOLOGY	0956-5507	1365-2303	0.32	Q4	1,386	2.52 %	NO	NO	WILEY ONLINE LIBRARY
Academic Pathology	2374-2895	2374-2895	0.31	N/A	390	98.37 %	NO	NO	SAGE JOURNALS
International Journal of Clinical and Experimental Pathology	1936-2625	1936-2625	0.31	N/A	12,017	0.00 %	NO	NO	REVISTA
Clinical Pathology	2632-010X	2632-010X	0.28	N/A	58	98.25 %	ALTMETRICS	TRENDING	SAGE JOURNALS
POLISH JOURNAL OF PATHOLOGY	1233-9687	1233-9687	0.27	Q4	552	89.68 %	PLUMX	NO	REVISTA
Turkish Journal of Pathology	1018-5615	1309-5730	0.25	N/A	326	100.00 %	NO	NO	REVISTA

Indian Journal of Pathology and Microbiology	0377-4929	0974-5130	0.25	Q4	1,671	78.20 %	NO	NO	REVISTA
Case Reports in Pathology	2090-6781	2090-679X	0.21	N/A	458	99.30 %	DIMENSIONS	NO	HINDAWI
LEPROSY REVIEW	0305-7518	2162-8807	0.15	Q4	1,089	46.77 %	NO	NO	REVISTA
ANNALES DE PATHOLOGIE	0242-6498	2213-008X	0.11	Q4	433	0.67 %	NO	NO	SCIENCE DIRECT
Journal of Hematopathology	1868-9256	1865-5785	0.09	Q4	194	11.11 %	ALTMETRICS	NO	SPRINGER
Medecine Nucleaire-Imagerie Fonctionnelle et Metabolique	0928-1258	1878-6820	0.06	Q4	87	1.00 %	NO	NO	SCIENCE DIRECT
Pathologia	2306-8027	2310-1237	0.03	N/A	25	98.21 %	NO	NO	REVISTA
AJSP-Reviews and Reports	1082-9784	1533-4015	0.03	N/A	99	6.59 %	NO	NO	REVISTA

Copyright (c) 2023 Clarivate

By exporting the selected data; you agree to the data usage policy set forth in the Terms of Use

ENCUESTA DE LA SEAP

La Encuesta

Esther Roselló Sastre¹, Francesc Tresserra Casas²

1. *Consorti Hospital General Universitario de Valencia*

2. *Hospital Universitario Dexeus. Barcelona*

Colaboradores:

Antonio Cremades. *Mira Hospital Universitario de La Ribera. Alzira.*

Elia Muñoz Vicente. *Hospital Universitario de La Plana. Villarreal.*

INTRODUCCIÓN

La Encuesta de la Sociedad Española de Anatomía Patológica SEAP es un instrumento que permite identificar el ritmo que lleva nuestra especialidad en nuestro país, analizando cada uno de los aspectos relevantes en los que estamos implicados los patólogos: actividad asistencial, carga laboral, recursos **humanos, investigación, docencia, formación de especialistas...** **Trata también el tema de la** proyección social de los patólogos y la calidad de los medios de comunicación que la SEAP pone a disposición de sus socios. Intenta tocar todos los temas relacionados con la especialidad, para que sirva como un conjunto fiel de datos para la planificación de los centros y la toma de medidas correctoras.

El interés principal de la encuesta radica en los datos obtenidos. La participación es pues la clave, tanto de los centros pequeños como de los grandes hospitales. A mayor participación, tanto más fiable será la imagen que podemos hacernos de la realidad en nuestros centros. En esta ocasión hemos diseñado una encuesta en formato google, que permitía ser contestada on-line desde cualquier ordenador o dispositivo móvil, en una o varias etapas, conservando los datos y pudiendo modificarlos antes de su envío. Se remitió en noviembre por correo electrónico desde la SEAP a los jefes de servicio de todos los centros un link de conexión a la encuesta y una carta explicativa. Tras 2 meses en activo, el correo se remitió a todos los socios de la SEAP, para fomentar la participación, y se solicitó también la colaboración de los presidentes de las territoriales en su divulgación. Pero finalmente hemos obtenido un índice de participación bajo, en torno al 45 %, inferior al del 2019, que fue del 74 %, y desde luego muy inferior al esperado. Se han perdido las respuestas tanto de los centros de gran tamaño, como de los medianos. Esto nos hace replantearnos si la encuesta sigue siendo un instrumento válido y los motivos que dificultan su cumplimentación: quizás la elevada carga asistencial que venimos padeciendo de forma crónica, la extensión de la encuesta, la dificultad para tener acceso a la información que se solicita o el desinterés de los socios ante las cuestiones planteadas, por considerar que no tienen fácil solución.

En cualquier caso, queremos felicitar a todos los participantes. Para todos aquellos centros que habéis contestado (92 centros), muchas gracias por vuestra colaboración. Esperamos que los resultados sirvan para conocer el panorama del país y como apoyo para poder solicitar cambios ante las Direcciones, basados en datos reales.

Se ha conservado el formato de la encuesta del 2019 en su mayor parte. Los apartados I y II recogen, respectivamente, las preguntas formuladas en la encuesta y los hospitales que han participado activamente y sus características. El apartado III, los resultados en cuanto a recursos humanos y plantillas. En el apartado IV se presenta la actividad de los servicios en la forma clásica de evaluación de

carga laboral: número de biopsias, citologías y autopsias, y algunos otros aspectos asistenciales. En el apartado V, métodos y tecnología en Anatomía Patológica, hemos abordado las técnicas especiales más habituales, como la Inmunohistoquímica, junto con otras parcelas como la Microscopía Electrónica, Biobancos, Informatización y Patología Digital. Se ha tratado de forma más extensa la Patología Digital, con una nueva batería de preguntas, por su mayor implantación en los centros comparado con el 2019. No está contemplado en la encuesta el campo de las técnicas moleculares por haber pasado la SEAP (Grupo de trabajo de Molecular) unos meses antes, a mediados del 2022, una encuesta sobre el tema. Consideramos que este punto, el de la Molecular, debe ser evaluado de forma más específica, dada su relevancia actual y su complejidad, y que la encuesta general iba a alargarse demasiado si volvíamos a incluir las cuestiones planteadas recientemente. Los resultados de Molecular se presentarán más adelante, en conjunto con el Grupo de trabajo de Molecular. El apartado VI corresponde a datos de gestión, tiempos de respuesta, tiempo de conservación de materiales, codificación y comisiones Hospitalarias. En el apartado VII tratamos el tema de la formación e Investigación: docencia universitaria, formación de especialistas, formación continuada e investigación. El apartado VIII incluye aspectos sociolaborales, prevención de riesgos laborales, comunicación y proyección social, bioética y comentarios a la encuesta.

Se ha realizado un análisis descriptivo de las respuestas de la encuesta. Las variables cuantitativas se han representado mediante frecuencias y porcentajes. Las variables cualitativas se han descrito con la media y su desviación estándar, mediana, y valores mínimo y máximo. Se ha comparado los resultados de los grupos de centros por tamaño (número de camas) con un Student, considerando la significación con $p > 0,05$. El análisis se ha realizado con los softwares estadísticos SPSS v23.0 y R Project 3.5.0. Las tablas se han simplificado para hacerlas más legibles.

Apartado I. Formato de la encuesta

La encuesta consta de 226 preguntas que son de respuesta única, múltiple o en texto libre y que se agrupan en once apartados:

- Ámbito de la actividad.
- Actividad profesional y de recursos humanos.
- Inmunohistoquímica, otras técnicas y recursos.
- Datos de gestión.
- Docencia universitaria.
- Formación de especialistas y formación continuada.
- Investigación.
- Prevención de riesgos laborales.
- Comunicación y proyección social.
- Bioética
- Comentarios

La encuesta se diseñó en un formulario de Google para poder ser respondida on-line. La fecha de finalización de envío de respuestas fue el 28 de febrero de 2023. Recoge la actividad correspondiente al año 2022.

El contenido de la encuesta se detalla a continuación.

A- AMBITO DE LA ACTIVIDAD		
1	Nombre del Hospital	
2	Comunidad autónoma	
3	Jefe/a de Servicio/Unidad	
4	Persona que rellena esta encuesta	
5	Correo electrónico de referencia	
6	Número de teléfono del Servicio/Unidad	
Características del Hospital-Centro		
7	Régimen económico	
8	Especialidad monográfica	
9	Si monográfico, especificar	
10	Ámbito geográfico	
11	¿Es unidad intercentros o de gestión clínica?	
12	Número de camas	
13	¿Está el centro acreditado para docencia MIR?	
14	¿Tiene docencia en Anatomía Patológica?	

15	¿Tiene la Unidad de Anatomía Patológica dependencia jerárquica de otra especialidad?
16	Superficie en m2 del servicio/unidad de Anatomía Patológica
B- ACTIVIDAD PROFESIONAL Y DE RECURSOS HUMANOS	
Procedencia de las muestras	
17	De donde proceden las muestras del Servicio de Anatomía Patológica?
18	En casos de segunda opinión, indique número
Plantillas en 2022	
19	Número de patólogos
20	Número de Jefes/as de Servicio/Departamento
21	Número de Jefes/as de Sección
22	Número de Facultativos Especialistas interinos y eventuales
23	Número de Patólogos/as con dedicación sólo a citología
24	Número de Médicos/as Residentes (MIR) totales
25	Número de Biólogos/as
26	Número de Profesores/as de universidad asociados
27	Número de Profesores/as titulares
28	Número de Catedráticos/as
29	Número de Otros profesores/as
Edad de la plantilla de facultativos	
21	Número de personas mayores de 60 años
22	Número de personas entre 56 y 60 años
23	Número de personas entre 51 y 55 años
24	Número de personas entre 46 y 50 años
25	Número de personas entre 41 y 45 años
26	Número de personas entre 36 y 40 años
27	Número de personas con menos de 35 años
Guardias	
24	¿Realizan guardias y autoconcertación los patólogos?
25	¿Realizan guardias de Anatomía Patológica los MIR?
Desarrollo de las subespecialidades	
26	¿Está la patología dividida en subespecialidades?
Titulados superiores no patólogos	
27	Número en plantilla del Servicio de Anatomía Patológica
28	Titulación
29	Número total de becarios/as titulados superiores adscritos Anatomía Patológica
30	Titulación
Técnicos de laboratorio	
31	Número de TEAPS (no Citotécnicos)

32	Número de ATS/DUE (no Citotécnicos)
33	Número de auxiliares de enfermería con funciones de TEAP
34	Número de citotécnicos
35	Número de celadores/auxiliares de autopsia
Edad de la plantilla del personal técnico	
33	Número de personas mayores de 60 años
34	Número de personas entre 56 y 60 años
35	Número de personas entre 51 y 55 años
36	Número de personas entre 46 y 50 años
37	Número de personas entre 41 y 45 años
38	Número de personas entre 36 y 40 años
39	Número de personas de 35 años o menos
Administrativos	
40	Número de administrativos/auxiliares administrativos
Actividad asistencial	
Biopsias y piezas quirúrgicas 2022	
41	Número de pacientes (casos estudiados)
42	Número de muestras (envases)
43	Número de bloques de parafina
44	Número de preparaciones de H&E
45	Número de intraoperatorias
Citologías en 2022	
46	Número de citologías ginecológicas
47	Cuántas en medio líquido?
48	Número de citologías no ginecológicas
49	Número de PAAF puncionadas por el patólogo
50	Número de PAAF no puncionadas por el patólogo
51	Presencia física del/la patólogo en PAAF de otros servicios (ROSE)
Autopsias en 2022	
52	Número de autopsias de adulto
53	Número de autopsias neuropatológicas (solo cerebro)
54	Número de autopsias pediátricas
55	Número de autopsias peri/neonatales
56	Número de autopsias fetales
57	Diferencia autopsias totales de parciales?
58	Se realizan autopsias de alto riesgo conocido?
59	Dispone el Hospital de una sala de autopsias de alta seguridad BSL4?
60	Se utilizan sistemáticamente en todas las autopsias?
61	Es su servicio centro de referencia para la práctica de autopsias de encefalopatía espongiiforme transmisible humana?

62	Cuantos casos en 2022?
63	Es su servicio centro de referencia para la práctica de autopsias de COVID-19?
64	Cuantos casos en 2022?
65	Hacen autopsias en colaboración con los forenses?
66	Cuantos casos en 2022?
C- INMUNOHISTOQUIMICAS , OTRAS TÉCNICAS Y RECURSOS	
Inmunohistoquímica	
67	Realiza el Servicio técnicas inmunohistoquímicas?
68	Numero de determinaciones en 2022
69	Externalización técnicas de inmunohistoquímica?
70	Especificar centro
71	Número de pruebas externalizadas en 2022
72	Recibe solicitudes externas para realizar inmunohistoquímica?
73	Indique el número
74	Tiene implantadas técnicas de citogenética?
75	Tiene implementadas técnicas de citometría de flujo?
76	Si afirmativo, Cuantas?
77	Si negativo, externalizaciones a algún otro centro?, especificar
78	Dispone de microscopio electrónico en uso?
79	Numero de determinaciones
80	En caso negativo, externaliza las determinaciones?. Especifique donde
Biobanco de tumores y tejidos	
81	Dispone de biobanco de tumores?
82	Numero de muestras en 2020
83	Numero de muestras proporcionadas a investigadores
84	Número de proyectos a los que se ha suministrado muestras
85	Numero de publicaciones a partir de muestras del banco
86	El banco, pertenece a alguna red territorial o interterritorial de Biobancos?
87	Especificar Centro
Biobanco de cerebros y tejidos neurológicos	
88	Dispone de biobanco de cerebros y tejidos neurológicos?
89	Número de muestras en 2022
90	Número de muestras proporcionadas a investigadores
91	Número de proyectos a los que se ha suministrado muestra
92	Número de publicaciones a partir de muestras del biobanco
93	El biobanco, pertenece a alguna red territorial o inteterritorial de biobancos?
94	Especifique Centro
Informatización	
95	Tiene un sistema de información específico para Anatomía Patológica?

96	Especifique cual
97	Grado de satisfacción
98	El sistema de información de Anatomía Patológica está integrado en la base de datos poblacional o con el sistema de información Hospitalaria (HIS)
99	Dispone de solicitud electrónica a través de HIS
100	Dispone de visualizador WEB de informes de Anatomía Patológica?
101	Hay acceso a los informes desde atención primaria?
102	Existe un sistema de reconocimiento de voz para los facultativos?
103	Incluye informes sinópticos codificados)
104	Dispone de un sistema de trazabilidad de las muestras?
105	En caso afirmativo, Por parte del programa de anatomía patológica o de otro programa externo?
106	Se imprimen los informes en papel?
Patología digital	
107	Dispone de un sistema de patología digital?
108	Especifique marca/modelo de escáneres y solución de patología digital
109	Tiene algún área diagnóstica digitalizada?
110	Cuantos TEAP se ocupan de la digitalización
111	Capacidad (preparaciones/hora) de la suma de escáneres de preparaciones
112	Especifique el porcentaje de casos que se diagnostican via digital
113	Usos de la solución de patología digital
114	Especifique si se utiliza en sesiones
115	Especifique si se utiliza en consultas
116	Utiliza algún software de apoyo al diagnóstico?
117	En caso afirmativo, con que finalidad?
118	Están conectados a redes autonómicas/nacionales/internacionales?
119	Están asociados a proyectos de Inteligencia Artificial?
120	Texto libre sobre patología digital
D- DATOS DE GESTIÓN	
Datos de gestión	
121	Conoce el porcentaje del presupuesto anual del Centro que se destina a Anatomía Patológica?
122	Especifique el porcentaje
123	Se ha implantado un sistema de gestión de calidad?
124	Según que norma?
125	El sistema de gestión de calidad esta certificado/acreditado?
126	Conoce el coste por proceso de su labor asistencial?
127	Decide su Servicio la utilización del presupuesto asignado?
128	Participa en el programa de control de calidad externo de la SEAP?
129	En caso afirmativo, IHQ?
130	En caso afirmativo, Biomarcadores?
131	Participa en otros controles de calidad internacionales (especificar)?

Tiempos de respuesta		
132		Tiene pactado con la dirección los tiempos de respuesta?
133		Biopsias procedentes del propio Hospital
134		Piezas quirúrgicas procedentes del propio Hospital, sin estudios complejos
135		En citología exfoliativa ginecológica procedente del propio hospital
136		En citología exfoliativa ginecológica procedente de otros centros
137		En citología de líquidos y secreciones procedente del propio hospital
138		En citología de líquidos y secreciones procedente de otros Centros
139		En citología por P.A.A.F.
140		En autopsias de adulto
141		En autopsias fetales
Tiempos de conservación de materiales		
142		Bloques de parafina, Diferencia entre casos benignos y malignos?
143		Si afirmativo: Tiempo de conservación de los bloques de parafina
144		Si negativo: Tiempo de conservación de los bloques de parafina benignos (días)
145		Si afirmativo: Tiempo de conservación de los bloques de parafina malignos (días)
146		Preparaciones histológicas: ¿Diferencia entre casos benignos y malignos?
147		Si negativo: Tiempo de conservación de las preparaciones histológicas
148		Si afirmativo: Tiempo de conservación de las preparaciones histológicas benignas
149		Si afirmativo: Tiempo de conservación de las preparaciones histológicas malignas
150		Citologías: ¿Diferencia entre casos benignos y malignos?
151		Si negativo: Tiempo de conservación de las preparaciones citológicas
152		Si afirmativo: Tiempo de conservación de las preparaciones citológicas benignas
153		Si afirmativo: Tiempo de conservación de las preparaciones citológicas malignas
154		Informes e impresos de petición. Recibe impresos en papel?
155		En caso afirmativo, cuanto tiempo los guarda?
156		¿Dispone de un archivo externalizado de bloques y preparaciones?
Codificación de diagnósticos		
157		Se codifican los diagnósticos mediante SNOMED-CT?
158		En caso negativo mediante algún otro sistema?, especifique.
Comisiones de calidad hospitalarias		
159		Participa algún miembro del Servicio de Anatomía Patológica en: Comisión de Docencia
160		Participa algún miembro del Servicio de Anatomía Patológica en: Comisión de Investigación
161		Participa algún miembro del Servicio de Anatomía Patológica en: Comisión de Tejidos y Tumores
162		Participa algún miembro del Servicio de Anatomía Patológica en: Comisión de Mortalidad
163		Participa algún miembro del Servicio de Anatomía Patológica en: Comité de patología ginecológica/mama
164		Participa algún miembro del Servicio de Anatomía Patológica en: Comité de patología endocrina
165		Participa algún miembro del Servicio de Anatomía Patológica en: Comité de patología digestiva
166		Participa algún miembro del Servicio de Anatomía Patológica en: Comité de patología pediátrica

167	Participa algún miembro del Servicio de Anatomía Patológica en: Comité de patología respiratoria
168	Participa algún miembro del Servicio de Anatomía Patológica en: Comité de neuropatología
169	Participa algún miembro del Servicio de Anatomía Patológica en: Comité de trasplantes
170	Participa en la docencia pre-grado con clases teóricas?
E- DOCENCIA UNIVERSITARIA	
171	Participa en la docencia pre-grado con sesiones prácticas?
172	Indique el número de alumnos en el último curso
173	Participa en programas del 3er ciclo (Doctorado)?
174	Número de Tesis Doctorales dirigidas y leídas en su servicio en los últimos 2 años
Otras actividades	
175	Cuántas sesiones propias del servicio realiza al mes?
176	En cuantas reuniones territoriales ha participado su servicio en el año 2022?
177	Cuántas comunicaciones a congresos nacionales e internacionales se han presentado en el año 2022?
Carga Laboral	
178	Utiliza algún método más ajustado que el número de biopsias, citologías y autopsias para evaluar las cargas de trabajo?
179	En caso afirmativo, cual?
F- FORMACION DE ESPECIALISTAS Y FORMACION CONTINUADA	
180	Tiene residentes de Anatomía Patológica?
181	Indique cuántos/año
182	Indique el número total
183	Indique el número de MIR/año que su servicio podría admitir
184	Participa su servicio en la docencia post-grado de otros especialistas
185	Cuántos residentes al año?
186	Organiza su Servicio de forma sistemática cursos de Formación Continua para patólogos?
187	Indique difusión
188	Están acreditados por la Comisión de Acreditación de FMC?
G- INVESTIGACION	
189	El hospital tiene Unidad de Investigación
190	En caso afirmativo, ¿número de personas?
191	Titulaciones, especifique
192	Está su hospital asociado a un Instituto de investigación del Carlos III?
193	En caso afirmativo, indique cuál
194	Participa su servicio en proyectos de investigación?
195	En caso afirmativo, indique número de proyectos de investigación subvencionados en los últimos 2 años (2020 Y 2021)
196	En éstos, ¿en cuántos el/la patólogo es investigador principal ?
197	Número de publicaciones de su servicio en los últimos 2 años
198	De éstas ¿cuántas en revistas nacionales?
199	De éstas ¿cuántas en revistas extranjeras?

200	Número de comunicaciones de su servicio en 2020-2021
201	De éstas ¿cuantas en congresos nacionales?
202	De estas ¿cuantas en congresos internacionales?
H- PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES	
203	Se ha realizado y completado la evaluación de Riesgos?
204	Se han realizado las correcciones derivadas de la Evaluación de Riesgos?
205	El Hospital posee un Plan de Prevención?
206	Hay un protocolo de actuación en caso de accidente con riesgo biológico?
207	Hay un sistema protocolizado de eliminación de residuos tóxicos?
208	Se realizan controles ergonómicos de los puestos de trabajo?
209	Se realizan mediciones periódicas de las siguientes sustancias tóxicas? [Formaldehído]
210	Se realizan mediciones periódicas de las siguientes sustancias tóxicas? [Xileno]
211	Se realizan mediciones periódicas de las siguientes sustancias tóxicas? [Otros]
212	Se realizan revisiones médicas periódicas voluntarias?
213	Se imparten cursos de formación específica en salud laboral?
214	Su hospital tiene una certificación OHSAS de riesgos laborales?
I- COMUNICACIÓN Y PROYECCION SOCIAL	
215	Cree que el patólogo es más conocido en la sociedad española que hace 10 años
216	Puntúe de 0 a 10 la información que los medios de comunicación de nuestro país ofrecen sobre la Anatomía Patológica
217	Puntúe de 0 a 10 el interés de las noticias ofrecidas por la SEAP a los socios a través de correo electrónico
218	Puntúe del 1 al 10 el interés de las noticias ofrecidas por la SEAP a los socios a través de las redes sociales (Twitter, otros)
219	Puntúe de 0 a 10 la utilidad de la web de la SEAP (www.seap.es)
220	Puntúe de 0 a 10 la calidad de la Revista Española de Patología
221	Puntúe de 0 a 10 la calidad del libro blanco de la SEAP
J- BIOETICA	
222	Está regulado el acceso de cada miembro del personal del Servicio de Anatomía Patológica a la información del paciente, según el tipo de información que precise para su trabajo?
223	Está regulada la salida de muestras del servicio para consultas, diagnósticos, etc?
224	Cuentan con documentos específicos de autorización por parte del paciente para esta cesión de muestras?
225	Indique la periodicidad con que debería pasarse esta encuesta (actualizada y optimizada)
K- COMENTARIOS	
226	Comentarios y observaciones a la encuesta

Apartado II. Hospitales participantes

Los hospitales participantes en la encuesta 2022 han sido 92. Ello supone un 45 % de los centros a los que se envió (209), y un resultado menor respecto a la encuesta de 2019, en la que participaron 155 centros (73 % de los centros).

Los Centros participantes han sido:

1. Centro Oncológico De Galicia.
2. Clínica Universidad De Navarra
3. Complejo Asistencial De Ávila
4. Complejo Asistencial De Zamora
5. Complejo Asistencial Universitario De León
6. Complejo Hospitalario Toledo
7. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
8. Complejo Hospitalario Universitario De Badajoz
9. Complejo Hospitalario Universitario De Cartagena
10. Complejo Hospitalario De Ourense
11. Consorci Hospital General Valencia
12. Consorci Sanitari de Terrassa (CST)
13. Fundación Instituto Valenciano De Oncología
14. Fundacion Jimenez Diaz
15. Galdakao -Usánsolo
16. H.U.Puerto Real
17. HGU Ciudad Real
18. Hospital De Denia Marina Salud
19. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo
20. Hospital Carmen Y Severo Ochoa De Cangas Delnarcea
21. Hospital Clinic de Barcelona
22. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
23. Hospital Clínico Universitario de valencia
24. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
25. Hospital comarcal de Inca
26. Hospital Comarcal Jarrío (Coaña)
27. Hospital Complejo Universitario Virgen de la Arrixaca
28. Hospital Cruz Roja Gijón
29. Hospital de Antequera
30. Hospital de Cruces
31. Hospital de Figueres
32. Hospital de la Plana
33. Hospital de la Vega Lorenzo Guirao
34. Hospital de Laredo
35. Hospital de Manacor
36. Hospital de Medina del Campo
37. Hospital de Mérida
38. Hospital del Henares
39. Hospital General de Castellón
40. Hospital General de Valdepeñas
41. Hospital General Granollers

- | | |
|--|---|
| 42. Hospital General Universitario de Albacete | 68. Hospital Universitario de Navarra |
| 43. Hospital General Universitario José María Morales Meseguer | 69. Hospital Universitario de Salamanca |
| 44. Hospital General Universitario Nuestra Señora Del Prado | 70. Hospital Universitario Dexeus |
| 45. Hospital General Y Universitario De Elche | 71. Hospital Universitario Infanta Sofía |
| 46. Hospital La Mancha Centro | 72. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla |
| 47. Hospital Lluís Alcanyis | 73. Hospital Universitario Miguel Servet |
| 48. Hospital Marina Baixa | 74. Hospital Universitario Poniente |
| 49. Hospital Mendaro | 75. Hospital Universitario Príncipe de Asturias |
| 50. Hospital Ntra. Sra. Meritxell d'Andorra | 76. Hospital Universitario Río Hortega |
| 51. Hospital Obispo Polanco | 77. Hospital Universitario San Agustín |
| 52. Hospital Regional Universitario Málaga | 78. Hospital Universitario San Cecilio |
| 53. Hospital Royo Villanova | 79. Hospital Universitario San Jorge |
| 54. Hospital Sant Joan de Déu | 80. Hospital Universitario San Pedro |
| 55. Hospital Santos Reyes | 81. Hospital Universitario Virgen Del Rocío |
| 56. Hospital Universitari de Bellvitge | 82. Hospital Universitario Virgen Macarena |
| 57. Hospital Universitari Mutua Terrassa | 83. Hospital Universitario Virgen Macarena |
| 58. Hospital Universitario 12 de Octubre | 84. Hospital Virgen Del Castillo De Yecla |
| 59. Hospital Universitario Araba (HUA) | 85. Hospital Virgen Del Puerto |
| 60. Hospital Universitario de Burgos | 86. MD Anderson Cancer Center Madrid |
| 61. Hospital Universitario De Cáceres | 87. Morales Meseguer |
| 62. Hospital Universitario de Canarias | 88. Parc Taulí Hospital Universitari (Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí) |
| 63. Hospital Universitario de Fuenlabrada | 89. Rafael Mendez |
| 64. Hospital Universitario de Jaén | 90. Reina Sofía |
| 65. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera | 91. Ribera Povisa |
| 66. Hospital Universitario de La Princesa | 92. Santa Bárbara |
| 67. Hospital Universitario de La Ribera | |

Por Comunidades Autónomas, ha habido representación de todas las CCAA excepto las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla. Ha habido un predominio de centros de la Comunidad Valenciana y Cataluña (10,9 % cada uno), probablemente por la mayor insistencia de los coordinadores del proyecto en sus Comunidades.

De las personas que han respondido la encuesta 70 (76 %) eran Jefes de Servicio.

Respecto al régimen económico, 78 (85 %) centros eran públicos, 3 (3 %) privados y 11 (12 %) privados concertados o con sistema de copago. Son cifras muy similares al 87 % de públicos y el 4,5 % de privados de la encuesta de 2019.

Diez (11 %) de los centros eran monográficos, centrados en las especialidades de:

- Cáncer
- Gastrointestinal
- Ginecología
- Mama, Digestivo, Piel, Hematología, Urología, Ginecología y Pulmón
- Materno-infantil
- Oncología médica y radioterápica.
- Oncológico de adultos
- Patología ginecológica y obstétrica
- Trasplantes

El ámbito geográfico de los centros fue principalmente regional (59 %) y comarcal (38 %). Sólo 21 (23 %) eran unidad intercentros. Solo 7 centros tenían dependencia jerárquica de otra especialidad. En cuanto al tamaño, la superficie media en m² era de 604,6 (DS:578,3; rango 80-3000).

De los Centros encuestados, 80 (87 %) estaban acreditados para docencia con el sistema MIR, que es una cifra idéntica a la de la última encuesta (87 %). En 48 centros (52 %) había docencia.

En cuanto al número de camas, los centros se han agrupado en 5 categorías, respetando el modelo del 2019, para poder realizar mejor la comparación. Hay un predominio de centros de tamaño mediano (el grupo de 100-699 camas constituyen el 72 % de los centros), similar a los datos del 2019. Sin embargo, ha sido significativa la disminución del número de Hospitales con más de 1000 camas, que han pasado de un 12 % a un 8 % del grupo.

A lo largo de la encuesta algunas variables se estratificaron en función del número de camas para relacionarlas con el volumen del centro. El hecho de tener pocas respuestas tanto en la categoría de menos de 100 camas (2 centros) como en la de más de 1000 camas (8 centros) hará que los resultados puedan aparecer sesgados.

Centros participantes por CCAA

Comunidad Autónoma	Número de Centros	Porcentaje
Andalucía	11	12,0
Aragón	5	5,4
Asturias	3	3,3
Baleares	2	2,2
C. Valenciana	10	10,9
Canarias	1	1,1
Cantabria	2	2,2
Castilla La Mancha	7	7,6

Castilla y León	8	8,7
Cataluña y Andorra	10	10,9
Extremadura	4	4,3
Galicia	5	5,4
La Rioja	1	1,1
Madrid	8	8,7
Murcia	8	8,7
Navarra	3	3,3
País Vasco	4	4,3
Total	92	100,0

Ámbito geográfico de los centros

Ámbito	Centros
Autonómico	2 (2 %)
Regional	54 (59 %)
Comarcal	35 (38 %)
Internacional	1 (1 %)

Centros participantes agrupados por tamaño del centro. Comparativa 2019-2022

	2019		2022	
	n	%	n	%
<100	4	2,6	2	2,2
100-299	54	34,8	31	34,4
300-699	54	34,8	34	37,8
700-999	24	15,5	15	16,7
>=1000	19	12,3	8	8,9
Total	155	100,0	90	100,0

Apartado III. Recursos humanos

PROCEDENCIA DE LAS MUESTRAS

En la mayoría de Centros (96 %) las muestras procedían del propio centro y de centros de especialidades del área. En un 4 % de casos procedían también de Hospitales privados o de hospitales concertados del área.

Sólo un 43 % de los centros recibían muestras en segunda opinión. La frecuencia media de las segundas opiniones era 201 +/-382 (rango 1-2000) por año.

Procedencia de las Muestras	Numero	Porcentaje
De centros de salud y centros especialidades del área	3	3,3
De hospitales privados no concertados De segunda Opinión	1	1,1
Del propio	3	3,3
Del propio De centros de salud y centros especialidades del área	23	25,0
Del propio De centros de salud y centros especialidades del área De centros concertados del área.	5	5,4
Del propio De centros de salud y centros especialidades del área De centros concertados del área De hospitales privados no concertados	1	1,1
Del propio De centros de salud y centros especialidades del área De centros concertados del área De hospitales privados no concertados De segunda Opinión	1	1,1
Del propio De centros de salud y centros especialidades del área De centros concertados del área De segunda Opinión	1	1,1
Del propio De centros de salud y centros especialidades del área De hospitales comarcales del área.	12	13,0

Del propio De centros de salud y centros especialidades del área De hospitales comarcales del área De centros concertados del área.	1	1,1
Del propio De centros de salud y centros especialidades del área De hospitales comarcales del área De centros concertados del área De hospitales privados no concertados.	1	1,1
Del propio De centros de salud y centros especialidades del área De hospitales comarcales del área De centros concertados del área De hospitales privados no concertados De segunda Opinión	5	5,4
Del propio De centros de salud y centros especialidades del área De hospitales comarcales del área De centros concertados del área De segunda Opinión	6	6,5
Del propio De centros de salud y centros especialidades del área De hospitales comarcales del área De hospitales privados no concertados.	1	1,1
Del propio De centros de salud y centros especialidades del área De hospitales comarcales del área De segunda Opinión	15	16,3
Del propio De centros de salud y centros especialidades del área De segunda Opinión	8	8,7
Del propio De hospitales comarcales del área De centros concertados del área De segunda Opinión	1	1,1
Del propio De hospitales privados no concertados.	2	2,2
Del propio De segunda Opinión	2	2,2
Total	92	100,0

PLANTILLAS EN 2022:

PATÓLOGOS

El número de patólogos por Centro oscila entre 1 y 28, con una media de $8,2 \pm 5,7$ patólogos por centro y pico modal en 9. Destaca una disminución en el número de centros con 7 o menos patólogos, que ha pasado del 60 % al 53 %. Siguen habiendo un 6,6 % de centros con un único patólogo.

El número total de patólogos en los Hospitales de esta encuesta es 748, con 92 centros encuestados. Esta cifra contrasta con los 1169 patólogos (media de 7,5) de los 155 centros encuestados en 2019, en el que la media de patólogos por centro era más baja.

Aunque la encuesta no permite sacar conclusiones por el bajo número de centros representados en cada CCAA, sí que se aprecia que la distribución de los patólogos atendiendo al tamaño del hospital no es homogénea en el país. Así, los valores más altos de patólogos por centro están en Canarias y en el País Vasco, con una media de patólogos para un centro mediano (300-700 camas) de 11, mientras los valores más bajos están en Aragón y Andalucía, con media de 4-6,3 patólogos para el mismo grupo de hospitales. Nos encontramos algo similar con los hospitales muy grandes (>1000 camas): el valor más alto está en Navarra, con media de 22 patólogos por centro, mientras Extremadura tiene una media de 8 patólogos para este tipo de centros y Castilla-León de 11 patólogos.

La mayoría de Centros (71 %) cuenta con un Jefe de Servicio a su cargo pero hay 50 servicios con sólo jefaturas de Sección, dos de ellas dependientes de Análisis Clínicos. Se contabilizan 66 jefes de Servicio en esta encuesta, en contraste con los 103 de la encuesta pasada.

En cuanto al tipo de contrato, vemos que sigue habiendo una elevada población de patólogos sin plaza en propiedad: sólo un 22 % de los centros tiene una plantilla sin interinos, mientras el 78 % restante tienen un número de facultativos especialistas interinos y eventuales medio de $3,2 \pm 3,5$ (rango 1-23). Las plantillas no se han estabilizado con respecto a las del 2019, en donde el porcentaje de centros sin interinos era muy similar al actual (19 %).

En lo que se refiere a la edad de los patólogos de las plantillas, se observa que ha habido un envejecimiento con respecto a la encuesta del 2019, con un incremento en el número de profesionales con más de 60 años, que pasa del 15 al 20 %. Parece haber recambio generacional, con un discreto incremento en la población de patólogos de 35 o menos años.

El 33 % de los centros no tienen guardias o prolongaciones de jornada remuneradas (autoconcertación) para los patólogos. Del grupo de centros que sí tienen prolongación de jornada, el 42 % lo desarrolla como jornadas de autoconcertación de tardes y 29 % tiene además guardias de fin de semana. En 4 centros hay turnos de tarde, no contempladas como prolongación de jornada.

En el 70 % (43) de los centros los residentes MIR realizan guardias. En 22 centros son por las tardes y en 10 además los fines de semana. En 2 centros los MIR de Anatomía Patológica hacen también guardias generales de puertas de urgencia.

Desarrollo de las subespecialidades

En la mayoría de los centros (57 %) la patología está subdividida en especialidades, además de la Citología.

En 14 centros (17,4 % del total) la Citología está reconocida como especialidad con patólogos con dedicación exclusiva. La distribución de estas plantillas, en el caso de patólogos con dedicación exclusiva a la Citología, es:

- 6 centros con 1 facultativo especializado en citodiagnóstico
- 8 centros con dos o más facultativos con dedicación exclusiva a la citología.

- Esto hace un total de un 4,4 % de los patólogos con dedicación exclusiva a la citología entre los centros encuestados

En el resto de los centros (82,6 %), no disponen de facultativos con dedicación exclusiva a la citología, valores similares a los del 2019.

TITULADOS SUPERIORES TS NO PATOLOGOS

El promedio de personal titulado superior no patólogo en plantilla es $2,0 \pm 5,4$ (rango 0-28), aunque están ausentes en un 73 % de los centros. Las titulaciones son: Biología, Biotecnología, Veterinaria y licenciados en empresariales.

El promedio de becarios titulados superiores es $0,3 \pm 1,2$ (rango 0-7). Las titulaciones son principalmente Biología, Biotecnología y Farmacia.

TECNICOS SUPERIORES DE ANATOMÍA PATOLÓGICA (TAP) Y OTRO PERSONAL SANITARIO AUXILIAR

El número de TAP oscila entre 0 y 74 en los centros, con una media de $12,2 \pm 12,9$. El 60 % de los centros tienen menos de 10 TAP. Estos datos son muy similares a los de la encuesta de 2019. La proporción de TAP por patólogo es de 1,4, que es la misma que había en la encuesta de 2019.

En relación con el tamaño del centro, la media de TAP se dispara entre los centros de tamaño mediano (300-700 camas, media de 8 TAP) y los de tamaño grande (>700 camas, media de 21 TAP). También el número de TAP es poco homogéneo en el país: para hospitales medianos (300-700 camas), el número de TAP varía entre 7 y 15; para hospitales de >1000 camas, oscila entre 12 y 37 por CCAA.

En cuanto a la figura de citotécnico, el número medio de citotécnicos por centro es $1,6 \pm 1,8$ (rango 0-10). Hay 33 (37 %) centros que no disponen de citotécnico, con resultados muy similares a los obtenidos en la anterior encuesta.

La distribución de edad del personal técnico TAP se encuentra en edades más jóvenes que el personal médico, siendo el grupo mayoritario el de menos de 45 años.

Quedan todavía ATS/DUE en un 20 % de centros. El número medio de ATS/DUE es $0,1 \pm 0,5$ (rango 0-4).

El número medio de auxiliares de enfermería con funciones de TAP es $0,2 \pm 1,0$ (rango 0-7) por centro, aunque la mayoría de Centros (89 %) carece ya de esta figura.

En un 49 % de centros disponen de celadores/auxiliares de autopsia. El número medio es de $0,7 \pm 0,9$ (rango 0-5). En 9 casos las tareas están compartidas con otros servicios o con otras funciones dentro del mismo servicio.

ADMINISTRATIVOS

El número medio de administrativos/auxiliares administrativos es de $2,5 \pm 1,9$ (rango 0-10). La mayoría de los Centros tienen entre 1 y 4 administrativos. Solo hay un 5,5 % de centros que no tiene personal administrativo. Esta cifra es algo superior al 2,5 % de la encuesta anterior. El total de administrativos en la encuesta actual es de 224,5 y la proporción administrativo/patólogo es de 0,3.

Tampoco en este grupo es homogéneo el reparto por el país, ya que para un hospital de tamaño medio (300-700 camas), el número de administrativos oscila entre 1 y 4 en las diferentes CCAA.

Número de patólogos por centro

Número de Patólogos	Frecuencia	Porcentaje válido
1	6	6,6
1.6	1	1,1
2	7	7,7
2	1	1,1
3	4	4,4
4	8	8,8
5	6	6,6
5	1	1,1
6	7	7,7
7	7	7,7
8	6	6,6
8	1	1,1
9	8	8,8
10	4	4,4
11	2	2,2
12	4	4,4
13	2	2,2
14	1	1,1
15	2	2,2
16	5	5,5
17	2	2,2
18	2	2,2
22	2	2,2
23	1	1,1
28	1	1,1
Total	91	100,0

Número de patólogos por centro, agrupados

Patólogos	2019		2022	
	n	%	n	%
<=3	42	27,1	19	20,9
4-7	47	30,3	29	31,9
8-11	32	20,6	21	23,1
12-15	23	14,8	9	9,9
>=16	11	7,1	13	14,3
Total	155	100,0	91	100,0

Número de patólogos interinos por centro

Número de facultativos especialistas interinos y eventuales	Frecuencia	Porcentaje válido
0	20	22,2
1	12	13,3
2	12	13,3
3	11	12,2
4	12	13,3
5	9	10,0
6	5	5,6
7	2	2,2
8	2	2,2
9	1	1,1
12	3	3,3
23	1	1,1
Total	90	100,0

Edad de los patólogos en valor absoluto y relativo. Comparativa 2019-2022

Edad patólogos	2019		2022	
	n	%	N	%
Mayores de 60	97	15	154	20
Entre 56 y 60	106	16	97	13
Entre 51 y 55	91	14	112	15
Entre 46 y 50	92	14	101	13
Entre 41 y 45	83	13	115	15
Entre 36 y 40	95	15	84	11
De 35 o menos	81	13	104	14
Total	645		767	

Biólogos y otras titulaciones superiores por centro

	Biólogos/TS	
	n	% válidos
0	64	73 %
1	13	15 %
2	6	7 %
3	2	2 %
4	1	1 %
5	0	0 %
6	0	0 %
7	1	1 %
8	0	0 %
9	0	0 %
10	1	1 %
11	0	0 %
Total	88	

Número de TAP por centro

Número de TAP	Frecuencia	Porcentaje válido
0	1	1,1
1	2	2,2
2	6	6,7
3	4	4,5
4	10	11,2
5	5	5,6
6	10	11,2
7	3	3,4
8	9	10,1
9	5	5,6
10	1	1,1
11	1	1,1
12	4	4,5
13	4	4,5
14	1	1,1
15	2	2,2
16	1	1,1
17	1	1,1
18	2	2,2
19	1	1,1

20	1	1,1
22	1	1,1
23	2	2,2
24	2	2,2
25	2	2,2
28	1	1,1
30	1	1,1
35	1	1,1
37	1	1,1
40	1	1,1
41	1	1,1
70	1	1,1
74	1	1,1
Total	89	100,0

Distribución de TAPS por centro atendiendo al tamaño del hospital. Comparativa con 2019

	2019		2022		
	N	Media, DE	N	Media±DE	Mediana
<100	4	2,5 ± 0,5	2	2±1,4	2
100-299	54	5,5 ± 4,2	31	4,3±1,9	4
300-699	54	9,5 ± 6,6	33	8,6±3,7	8
700-999	24	18,8 ± 9,2	14	21,5±16,7	20
>=1000	19	22,5 ± 6,7	7	23,7±10,1	24
Total	155	10,6 ± 9	87	10,4±10,3	7

Número de Citotécnicos por centro

Número de citotécnicos	Frecuencia	Porcentaje válido
0	33	36,7
1	16	17,8
1.5	1	1,1
2	19	21,1
3	8	8,9
4	7	7,8
5	5	5,6
10	1	1,1
Total	90	100,0

Número de ATS/DUE por centro

Número de ATS/DUE (no Citotécnicos)	Frecuencia	Porcentaje válido
0	80	88,9
1	9	10,0
4	1	1,1
Total	90	100,0

Número de Auxiliares por centro

Número de auxiliares de enfermería	Frecuencia	Porcentaje válido
0	80	88,9
1	5	5,6
2	2	2,2
3	1	1,1
5	1	1,1
7	1	1,1
Total	90	100,0

Edad del personal técnico TAP

	2022	
	n	%
Mayores de 60	40	4
Entre 56 y 60	100	9
Entre 51 y 55	127	12
Entre 46 y 50	158	15
Entre 41 y 45	201	19
Entre 36 y 40	224	21
De 35 o menos	226	21
Total	1076	

Número de administrativos por centro

Número de administrativos/auxiliares administrativos		Frecuencia	Porcentaje Válido
0	5	5,4	5,5
0.5	1	1,1	1,1
1.	27	29,3	29,7
1.5	1	1,1	1,1
2	22	23,9	24,2
3	14	15,2	15,4
4	10	10,9	11,0
5	5	5,4	5,5
5.5	1	1,1	1,1
6	2	2,2	2,2
8	1	1,1	1,1
9	1	1,1	1,1
10	1	1,1	1,1
Total	91	98,9	100,0

DISTRIBUCIÓN DEL PERSONAL POR TAMAÑO DEL HOSPITAL Y CCAA

ANDALUCÍA							
	Num. de camas	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Patólogos	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	4	5.13	3.57	4.25	2.00	10.0
	C (entre 300 y 699)	3	6.33	2.08	7.00	4.00	8.00
	D (entre 700 y 999)	1	12.0	-	12.0	12.0	12.0
	E (1000 o mas)	1	18.0	-	18.0	18.0	18.0
	Total	11	9.95	7.60	8.00	2.00	28.0
	Residentes MIR	A (menos de 100)	0	-	-	-	-
B (entre 100 y 299)		4	0.750	1.50	0.00	0,0	3,0
C (entre 300 y 699)		3	1.00	1.00	1,0	0,0	2,0
D (entre 700 y 999)		1	8.00	-	8,0	8,0	8,0
E (1000 o mas)		1	11.0	-	11,0	11,0	11,0
Total		11	3.55	4.01	2,0	0,0	11,0
TAPS	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	4	5.75	2.36	5.00	4,0	9,0
	C (entre 300 y 699)	3	7.67	1.53	8,0	6,0	9,0
	D (entre 700 y 999)	1	18.0	-	18,0	18,0	18,0
	E (1000 o mas)	1	37.0	-	37,0	37,0	37,0
	Total	10	14.2	13.7	8.50	4,0	41,0
Administrativos	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	4	1.25	1.26	1.00	0.00	3.00
	C (entre 300 y 699)	3	2.00	0.00	2.00	2.00	2.00
	D (entre 700 y 999)	1	5.00	-	5.00	5.00	5.00
	E (1000 o mas)	1	8.00	-	8.00	8.00	8.00
	Total	11	3.14	2.43	2.00	0.00	8.00
ARAGÓN							
	Num. de camas	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Patólogos	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	1	3.00	-	3.00	3.00	3.00
	C (entre 300 y 699)	2	4.00	0.00	4.00	4.00	4.00
	D (entre 700 y 999)	1	13.0	-	13.0	13.0	13.0
	E (1000 o mas)	1	16.0	-	16.0	16.0	16.0
	Total	5	8.00	6.04	4.00	3.00	16.0
	Residentes MIR	A (menos de 100)	0	-	-	-	-
B (entre 100 y 299)		1	0.00	-	0,0	0,0	0,0
C (entre 300 y 699)		2	0.00	0.00	0.00	0,0	0,0

	D (entre 700 y 999)	1	5.00	-	5,0	5,0	5,0
	E (1000 o mas)	1	10.0	-	10,0	10,0	10,0
	Total	5	3.00	4.47	0,0	0,0	10,0
TAPS	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	1	4.00	-	4,0	4,0	4,0
	C (entre 300 y 699)	2	6.00	2.83	6.00	4,0	8,0
	D (entre 700 y 999)	1	22.0	-	22,0	22,0	22,0
	E (1000 o mas)	1	24.0	-	24,0	24,0	24,0
	Total	5	12.4	9.84	8,0	4,0	24,0
Administrativos	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	1	1.00	-	1.00	1.00	1.00
	C (entre 300 y 699)	2	1.50	0.707	1.50	1.00	2.00
	D (entre 700 y 999)	1	3.00	-	3.00	3.00	3.00
	E (1000 o mas)	1	4.00	-	4.00	4.00	4.00
	Total	5	2.20	1.30	2.00	1.00	4.00
ASTURIAS							
Patólogos	Num. de camas	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	3	1.67	0.577	2.00	1.00	2.00
	C (entre 300 y 699)	0	-	-	-	-	-
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	3	1.67	0.577	2.00	1.00	2.00
Residentes MIR	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	3	0.00	0.00	0,0	0,0	0,0
	C (entre 300 y 699)	0	-	-	-	-	-
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	3	0.00	0.00	0,0	0,0	0,0
TAPS	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	3	2.00	1.00	2,0	1,0	3,0
	C (entre 300 y 699)	0	-	-	-	-	-
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	3	2.00	1.00	2,0	1,0	3,0
Administrativos	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	3	0.333	0.577	0.00	0.00	1.00
	C (entre 300 y 699)	0	-	-	-	-	-
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-

	Total	3	0.333	0.577	0.00	0.00	1.00
BALEARES							
Patólogos	Num. de camas	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	2	4.50	0.707	4.50	4.00	5.00
	C (entre 300 y 699)	0	-	-	-	-	-
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	2	4.50	0.707	4.50	4.00	5.00
Residentes MIR	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	2	0.00	0.00	0.00	0,0	0,0
	C (entre 300 y 699)	0	-	-	-	-	-
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	2	0.00	0.00	0.00	0,0	0,0
TAPS	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	2	4.50	0.707	4.50	4,0	5,0
	C (entre 300 y 699)	0	-	-	-	-	-
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	2	4.50	0.707	4.50	4,0	5,0
Administrativos	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	2	1.00	0.00	1.00	1.00	1.00
	C (entre 300 y 699)	0	-	-	-	-	-
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	2	1.00	0.00	1.00	1.00	1.00
COMUNIDAD VALENCIANA							
Patólogos	Num. de camas	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	4	4.63	1.89	4.50	2.50	7.00
	C (entre 300 y 699)	6	7.50	1.87	7.50	5.00	10.0
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	10	6.35	2.31	6.50	2.50	10.0
Residentes MIR	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	4	0.00	0.00	0.00	0,0	0,0
	C (entre 300 y 699)	6	4.00	3.58	4.00	0,0	8,0
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-

	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	10	2.40	3.37	0.00	0,0	8,0
TAPS	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	4	21.5	32.3	6.00	4,0	70,0
	C (entre 300 y 699)	5	8.40	2.30	8,0	6,0	12,0
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	9	14.2	21.0	7,0	4,0	70,0
Administrativos	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	4	1.25	0.957	1.50	0.00	2.00
	C (entre 300 y 699)	6	1.67	0.816	1.50	1.00	3.00
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	10	1.50	0.850	1.50	0.00	3.00
CANARIAS							
Patólogos	Num. de camas	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	0	-	-	-	-	-
	C (entre 300 y 699)	1	11.0	-	11.0	11.0	11.0
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	1	11.0	-	11.0	11.0	11.0
Residentes MIR	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	0	-	-	-	-	-
	C (entre 300 y 699)	1	4.00	-	4,0	4,0	4,0
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	1	4.00	-	4,0	4,0	4,0
TAPS	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	0	-	-	-	-	-
	C (entre 300 y 699)	1	15.0	-	15,0	15,0	15,0
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	1	15.0	-	15,0	15,0	15,0
Administrativos	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	0	-	-	-	-	-
	C (entre 300 y 699)	1	4.00	-	4.00	4.00	4.00
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	1	4.00	-	4.00	4.00	4.00

CANTABRIA							
	Num. de camas	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Patólogos	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	1	2.00	-	2.00	2.00	2.00
	C (entre 300 y 699)	0	-	-	-	-	-
	D (entre 700 y 999)	1	16.0	-	16.0	16.0	16.0
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	2	9.00	9.90	9.00	2.00	16.0
	Residentes MIR	A (menos de 100)	0	-	-	-	-
B (entre 100 y 299)		1	0.00	-	0,0	0,0	0,0
C (entre 300 y 699)		0	-	-	-	-	-
D (entre 700 y 999)		1	12.0	-	12,0	12,0	12,0
E (1000 o mas)		0	-	-	-	-	-
Total		2	6.00	8.49	6.00	0,0	12,0
TAPS	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	1	2.00	-	2,0	2,0	2,0
	C (entre 300 y 699)	0	-	-	-	-	-
	D (entre 700 y 999)	1	25.0	-	25,0	25,0	25,0
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	2	13.5	16.3	13.5	2,0	25,0
Administrativos	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	1	1.00	-	1.00	1.00	1.00
	C (entre 300 y 699)	0	-	-	-	-	-
	D (entre 700 y 999)	1	4.00	-	4.00	4.00	4.00
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	2	2.50	2.12	2.50	1.00	4.00
CASTILLA LA MANCHA							
	Num. de camas	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Patólogos	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	3	2.67	2.08	2.00	1.00	5.00
	C (entre 300 y 699)	2	8.00	1.41	8.00	7.00	9.00
	D (entre 700 y 999)	2	12.0	0.00	12.0	12.0	12.0
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	7	6.86	4.45	7.00	1.00	12.0
	Residentes MIR	A (menos de 100)	0	-	-	-	-
B (entre 100 y 299)		3	0.00	0.00	0,0	0,0	0,0
C (entre 300 y 699)		2	2.00	2.83	2.00	0,0	4,0
D (entre 700 y 999)		2	5.00	2.83	5.00	3,0	7,0
E (1000 o mas)		0	-	-	-	-	-

	Total	7	2.00	2.77	0,0	0,0	7,0
TAPS	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	3	4.33	2.52	4,0	2,0	7,0
	C (entre 300 y 699)	2	9.50	2.12	9.50	8,0	11,0
	D (entre 700 y 999)	2	21.5	4.95	21.5	18,0	25,0
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	7	10.7	8.16	8,0	2,0	25,0
Administrativos	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	3	1.67	0.577	2.00	1.00	2.00
	C (entre 300 y 699)	2	3.00	0.00	3.00	3.00	3.00
	D (entre 700 y 999)	2	5.50	0.707	5.50	5.00	6.00
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	7	3.14	1.77	3.00	1.00	6.00
CASTILLA Y LEÓN							
Patólogos	Num. de camas	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	2	1.00	0.00	1.00	1.00	1.00
	C (entre 300 y 699)	3	7.00	2.65	6.00	5.00	10.0
	D (entre 700 y 999)	2	12.0	4.24	12.0	9.00	15.0
	E (1000 o mas)	1	11.0	-	11.0	11.0	11.0
	Total	8	7.25	4.92	7.50	1.00	15.0
Residentes MIR	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	2	0.00	0.00	0.00	0,0	0,0
	C (entre 300 y 699)	3	1.33	2.31	0,0	0,0	4,0
	D (entre 700 y 999)	2	5.00	1.41	5.00	4,0	6,0
	E (1000 o mas)	1	4.00	-	4,0	4,0	4,0
	Total	8	2.25	2.49	2.00	0,0	6,0
TAPS	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	2	2.00	0.00	2.00	2,0	2,0
	C (entre 300 y 699)	3	7.67	1.53	8,0	6,0	9,0
	D (entre 700 y 999)	2	15.0	2.83	15.0	13,0	17,0
	E (1000 o mas)	1	16.0	-	16,0	16,0	16,0
	Total	8	9.13	5.82	8.50	2,0	17,0
Administrativos	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	2	1.00	0.00	1.00	1.00	1.00
	C (entre 300 y 699)	3	2.33	1.15	3.00	1.00	3.00
	D (entre 700 y 999)	2	4.00	0.00	4.00	4.00	4.00
	E (1000 o mas)	1	5.00	-	5.00	5.00	5.00
	Total	8	2.75	1.58	3.00	1.00	5.00

CATALUÑA							
	Num. de camas	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Patólogos	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	3	3.33	0.577	3.00	3.00	4.00
	C (entre 300 y 699)	5	8.40	5.41	6.00	5.00	18.0
	D (entre 700 y 999)	2	17.6	6.22	17.6	13.2	22.0
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	10	8.72	6.68	6.00	3.00	22.0
	Residentes MIR	A (menos de 100)	0	-	-	-	-
B (entre 100 y 299)		3	0.00	0.00	0,0	0,0	0,0
C (entre 300 y 699)		5	1.80	3.03	0,0	0,0	7,0
D (entre 700 y 999)		2	7.50	0.707	7.50	7,0	8,0
E (1000 o mas)		0	-	-	-	-	-
Total		10	2.40	3.47	0.00	0,0	8,0
TAPS	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	3	4.00	0.00	4,0	4,0	4,0
	C (entre 300 y 699)	5	7.40	1.67	7,0	6,0	10,0
	D (entre 700 y 999)	2	43.5	43.1	43.5	13,0	74,0
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	10	13.6	21.4	6.50	4,0	74,0
Administrativos	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	3	2.00	1.00	2.00	1.00	3.00
	C (entre 300 y 699)	5	2.40	1.67	2.00	1.00	5.00
	D (entre 700 y 999)	2	6.50	3.54	6.50	4.00	9.00
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	10	3.10	2.47	2.50	1.00	9.00
EXTREMADURA							
	Num. de camas	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Patólogos	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	1	4.00	-	4.00	4.00	4.00
	C (entre 300 y 699)	2	6.50	0.707	6.50	6.00	7.00
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	1	8.00	-	8.00	8.00	8.00
	Total	4	6.25	1.71	6.50	4.00	8.00
	Residentes MIR	A (menos de 100)	0	-	-	-	-
B (entre 100 y 299)		1	0.00	-	0,0	0,0	0,0
C (entre 300 y 699)		2	0.500	0.707	0.500	0,0	1,0
D (entre 700 y 999)		0	-	-	-	-	-
E (1000 o mas)		1	5.00	-	5,0	5,0	5,0
Total		4	1.50	2.38	0.500	0,0	5,0

TEAPS	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	1	5.00	-	5,0	5,0	5,0
	C (entre 300 y 699)	2	7.00	2.83	7.00	5,0	9,0
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	1	12.0	-	12,0	12,0	12,0
	Total	4	7.75	3.40	7.00	5,0	12,0
Administrativos	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	1	1.00	-	1.00	1.00	1.00
	C (entre 300 y 699)	2	2.00	0.00	2.00	2.00	2.00
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	1	4.00	-	4.00	4.00	4.00
	Total	4	2.25	1.26	2.00	1.00	4.00
GALICIA							
Patólogos	Num. de camas	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
	A (menos de 100)	1	1.00	-	1.00	1.00	1.00
	B (entre 100 y 299)	0	-	-	-	-	-
	C (entre 300 y 699)	1	8.00	-	8.00	8.00	8.00
	D (entre 700 y 999)	1	17.0	-	17.0	17.0	17.0
	E (1000 o mas)	2	12.5	4.95	12.5	9.00	16.0
	Total	5	10.2	6.53	9.00	1.00	17.0
Residentes MIR	A (menos de 100)	1	0.00	-	0,0	0,0	0,0
	B (entre 100 y 299)	0	-	-	-	-	-
	C (entre 300 y 699)	1	0.00	-	0,0	0,0	0,0
	D (entre 700 y 999)	1	5.00	-	5,0	5,0	5,0
	E (1000 o mas)	1	8.00	-	8,0	8,0	8,0
	Total	4	3.25	3.95	2.50	0,0	8,0
TAPS	A (menos de 100)	1	1.00	-	1,0	1,0	1,0
	B (entre 100 y 299)	0	-	-	-	-	-
	C (entre 300 y 699)	1	12.0	-	12,0	12,0	12,0
	D (entre 700 y 999)	1	24.0	-	24,0	24,0	24,0
	E (1000 o mas)	2	21.0	9.90	21.0	14,0	28,0
	Total	5	15.8	10.6	14,0	1,0	28,0
Administrativos	A (menos de 100)	1	0.00	-	0.00	0.00	0.00
	B (entre 100 y 299)	0	-	-	-	-	-
	C (entre 300 y 699)	1	1.00	-	1.00	1.00	1.00
	D (entre 700 y 999)	1	3.00	-	3.00	3.00	3.00
	E (1000 o mas)	1	2.00	-	2.00	2.00	2.00
	Total	4	1.50	1.29	1.50	0.00	3.00
LA RIOJA							

Patólogos	Num. de camas	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	0	-	-	-	-	-
	C (entre 300 y 699)	1	9.00	-	9.00	9.00	9.00
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	1	9.00	-	9.00	9.00	9.00
Residentes MIR	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	0	-	-	-	-	-
	C (entre 300 y 699)	1	0.00	-	0,0	0,0	0,0
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	1	0.00	-	0,0	0,0	0,0
TAPS	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	0	-	-	-	-	-
	C (entre 300 y 699)	1	15.0	-	15,0	15,0	15,0
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	1	15.0	-	15,0	15,0	15,0
Administrativos	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	0	-	-	-	-	-
	C (entre 300 y 699)	1	2.00	-	2.00	2.00	2.00
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	1	2.00	-	2.00	2.00	2.00
MADRID							
Patólogos	Num. de camas	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	2	5.50	2.12	5.50	4.00	7.00
	C (entre 300 y 699)	4	10.0	3.37	8.50	8.00	15.0
	D (entre 700 y 999)	1	23.0	-	23.0	23.0	23.0
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	7	10.6	6.40	8.00	4.00	23.0
Residentes MIR	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	2	0.00	0.00	0.00	0,0	0,0
	C (entre 300 y 699)	4	4.00	3.27	4.00	0,0	8,0
	D (entre 700 y 999)	1	12.0	-	12,0	12,0	12,0
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	7	4.00	4.62	4,0	0,0	12,0
	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-

TAPS	B (entre 100 y 299)	2	5.50	0.707	5.50	5,0	6,0
	C (entre 300 y 699)	4	12.0	5.66	10.0	8,0	20,0
	D (entre 700 y 999)	1	40.0	-	40,0	40,0	40,0
	E (1000 o mas)	1	35.0	-	35,0	35,0	35,0
	Total	8	16.8	13.7	10.0	5,0	40,0
Administrativos	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	2	1.00	0.00	1.00	1.00	1.00
	C (entre 300 y 699)	4	2.25	0.957	2.50	1.00	3.00
	D (entre 700 y 999)	1	2.00	-	2.00	2.00	2.00
	E (1000 o mas)	1	10.0	-	10.0	10.0	10.0
	Total	8	2.88	3.00	2.00	1.00	10.0
MURCIA							
Patólogos	Num. de camas	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
	A (menos de 100)	1	2.00	-	2.00	2.00	2.00
	B (entre 100 y 299)	2	4.00	2.83	4.00	2.00	6.00
	C (entre 300 y 699)	2	9.00	0.00	9.00	9.00	9.00
	D (entre 700 y 999)	3	14.0	3.46	16.0	10.0	16.0
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	8	8.75	5.42	9.00	2.00	16.0
Residentes MIR	A (menos de 100)	1	0.00	-	0,0	0,0	0,0
	B (entre 100 y 299)	2	0.00	0.00	0.00	0,0	0,0
	C (entre 300 y 699)	2	0.00	0.00	0.00	0,0	0,0
	D (entre 700 y 999)	3	6.00	1.73	7,0	4,0	7,0
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	8	2.25	3.24	0.00	0,0	7,0
TAPS	A (menos de 100)	1	3.00	-	3,0	3,0	3,0
	B (entre 100 y 299)	2	5.50	3.54	5.50	3,0	8,0
	C (entre 300 y 699)	2	13.0	0.00	13.0	13,0	13,0
	D (entre 700 y 999)	3	25.3	4.04	23,0	23,0	30,0
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	8	14.5	9.97	13.0	3,0	30,0
Administrativos	A (menos de 100)	1	1.00	-	1.00	1.00	1.00
	B (entre 100 y 299)	2	0.750	0.354	0.750	0.500	1.00
	C (entre 300 y 699)	2	2.00	0.00	2.00	2.00	2.00
	D (entre 700 y 999)	3	3.67	0.577	4.00	3.00	4.00
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	8	2.19	1.36	2.00	0.500	4.00
NAVARRA							
Patólogos	Num. de camas	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo

	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	2	3.80	3.11	3.80	1.60	6.00
	C (entre 300 y 699)	0	-	-	-	-	-
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	1	22.0	-	22.0	22.0	22.0
	Total	3	9.87	10.7	6.00	1.60	22.0
Residentes MIR	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	2	1.50	2.12	1.50	0,0	3,0
	C (entre 300 y 699)	0	-	-	-	-	-
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	1	8.00	-	8,0	8,0	8,0
	Total	3	3.67	4.04	3,0	0,0	8,0
TAPS	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	2	4.00	1.41	4.00	3,0	5,0
	C (entre 300 y 699)	0	-	-	-	-	-
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	1	0.00	-	0,0	0,0	0,0
	Total	3	2.67	2.52	3,0	0,0	5,0
Administrativos	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	2	1.75	0.354	1.75	1.50	2.00
	C (entre 300 y 699)	0	-	-	-	-	-
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	1	6.00	-	6.00	6.00	6.00
	Total	3	3.17	2.47	2.00	1.50	6.00
PAÍS VASCO							
Patólogos	Num. de camas	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	1	1.00	-	1.00	1.00	1.00
	C (entre 300 y 699)	2	11.3	3.82	11.3	8.60	14.0
	D (entre 700 y 999)	1	17.0	-	17.0	17.0	17.0
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	4	10.2	7.02	11.3	1.00	17.0
Residentes MIR	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	1	0.00	-	0,0	0,0	0,0
	C (entre 300 y 699)	2	5.00	2.83	5.00	3,0	7,0
	D (entre 700 y 999)	1	6.00	-	6,0	6,0	6,0
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	4	4.00	3.16	4.50	0,0	7,0
TAPS	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	1	2.00	-	2,0	2,0	2,0

	C (entre 300 y 699)	2	12.5	9.19	12.5	6,0	19,0
	D (entre 700 y 999)	0	-	-	-	-	-
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	3	9.00	8.89	6,0	2,0	19,0
Administrativos	A (menos de 100)	0	-	-	-	-	-
	B (entre 100 y 299)	1	1.00	-	1.00	1.00	1.00
	C (entre 300 y 699)	2	2.50	0.707	2.50	2.00	3.00
	D (entre 700 y 999)	1	4.00	-	4.00	4.00	4.00
	E (1000 o mas)	0	-	-	-	-	-
	Total	4	2.50	1.29	2.50	1.00	4.00

Apartado IV. Actividad asistencial

BIOPSIAS Y PIEZAS QUIRÚRGICAS

La actividad asistencial de las biopsias tradicionalmente se ha medido en los servicios de Anatomía Patológica por el número de casos, número de muestras, número de bloques de parafina y de laminillas teñidas con HE. Aunque existen métodos más precisos para medir la carga asistencial, su implantación es todavía baja, por lo que pasamos a dar los datos en bruto, para poder hacernos una idea de la carga asistencial de nuestros centros. Los resultados expresados en medias muestran mucha dispersión, tal y como indican las desviaciones estándares, por lo que además se han expresado mediante las medianas, que son más fiables en estos casos. Además, los datos obtenidos en los centros con menos de 100 camas se basan en las respuestas de un solo centro y en los de más de 1000 camas de solo 5 centros por lo que ambos valores se consideran sesgados por el bajo número de respuestas.

Atendiendo al número de casos de biopsias o piezas quirúrgicas (pacientes) por centro, los valores han oscilado entre 3.190 y 23.903 casos por centro, con una media de 11.759 biopsias por centro. Atendiendo al número de muestras (envases enviados), la media es de 18.708 muestras por centro. El número promedio de muestras por patólogo/año es de 4.177 y es significativamente superior a las 3.555 muestras/año de la encuesta de 2019.

La carga asistencial en cuanto a número de muestras por patólogo es mayor en los centros medianos (300-700 camas; 4.752 muestras/patólogo) que en los grandes (>700 camas; 3.951/patólogo), manteniéndose los resultados del 2019.

Pero comparando la actividad global del 2019 con la del 2022, los datos reflejan que la actividad asistencial cuantificada como número de casos (media de 17.332,8 en el 2019 frente a media de 11.759,7 en 2022) y muestras (media de 26.171 en el 2019 frente a media de 18.708 en 2022) recibidos en los centros, así como de las técnicas derivadas (número de bloques y de laminillas) es inferior en el 2022 respecto a los valores de la encuesta prepandemia. Y esto ocurre tanto en la media global como en las medias por tamaño de centro.

El número medio de intraoperatorias por centro ha sido de 556 (DS 1129, rango 0-1000), siendo significativamente mayor el número de intraoperatorias por patólogo en los centros grandes (media de 165 intraoperatorias/patólogo) que en los centros pequeños (media de 56 intraoperatorias/patólogo). Estos valores superan los del 2019 (media de 435 intraoperatorias/centro).

Evaluando la carga de los TAP, el número medio de muestras procesadas por TAP ha sido de 2.834/TAP, siendo el valor mucho mayor en los centros medianos (300-700 camas; 4.156 muestras/TAP) que en los grandes (2.400 muestras/TAP). El número de bloques/TAP tiene una media de 4.146/TAP, y un número medio de laminillas de HE de 5.481/TAP. También el número de bloques/TAP es mayor en los centros medianos que en los grandes. Sin embargo, el número de HE/TAP es mayor en los centros grandes >1.000 camas.

Tabla con las cargas laborales (número de muestras, bloques, HE e intraoperatorias por patólogo) según el número de camas del centro

Camas		<100	100-299	300-699	700-999	>=1000	Total
Patólogos	N centros	1	31	34	15	7	88
	N pat	3	109	272	223	100	707
Muestras	N centros	2	28	32	15	8	85
	N muestras	5664	313548	1292642	881063	460294	2953211
	Muestras/pat	1888	2876,6	4752,4	3951	4602,9	4177,1
Bloques	N centros	2	23	28	11	7	71
	N bloques	10961	568733	1640883	1287565	812796	4320938
	Bloques/pat	3653,7	5217,7	6032,7	5773,8	8128	6111,7
Preparaciones	N centros	2	22	28	11	8	71
	N lam	12208	844701	1956708	1711210	1187350	5712177
	laminillas/pat	4069,3	7749,6	7193,8	7673,6	11873,5	8079,5
Peroperatorias	N centros	2	29	32	15	7	85
	N perop	53	6105	11691	11685	16571	46105
	intras/pat	17,67	56,01	42,98	52,4	165,71	65,21

Tabla con las cargas laborales (número de muestras, bloques, HE e intraoperatorias por TAP) según el número de camas del centro

Camas		<100	100-299	300-699	700-999	>=1000	Total
TAPS	N centros	1	31	33	14	8	87
	N TAP	4	196	311	365	166	1042
Muestras	N centros	2	28	32	15	8	85
	N muestras	5664	313548	1292642	881063	460294	2953211
	Muestras/TAP	1416	1599,7	4156,4	2413,9	2772,9	2834,2
Bloques	N centros	2	23	28	11	7	71
	N bloques	10961	568733	1640883	1287565	812796	4320938
	Bloques/TAP	2740,3	2901,7	5276,2	3527,6	4896,4	4146,8
Preparaciones	N centros	2	22	28	11	8	71
	N lam	12208	844701	1956708	1711210	1187350	5712177
	laminillas/TAP	3052	4309,7	6291,7	4688,2	7152,7	5481,9
Peroperatorias	N centros	2	29	32	15	7	85
	N perop	53	6105	11691	11685	16571	46105
	intras/TAP	13,25	31,15	37,59	32,01	99,83	44,25

Número de casos estudiados por centro atendiendo al tamaño del hospital. Comparativa 2019-2022

	2019		2022		
	N	Media, DE	N	Media±DE	Mediana
<100	4	5078 ± 2546,7	1	3190	3190
100-299	54	7184,9 ± 3569,9	21	2966,8±445,4	993
300-699	54	17524 ± 10943,9	23	11903±8583,8	12819
700-999	24	25269,1 ± 10446,8	13	23903,7±23061,4	18589
>=1000	19	38186,1 ± 21757,2	5	18168,8±16077,4	21237
Total	155	17332,8 ± 14861,1	63	11759,7±14619,9	6612

Número de muestras (envases) por centro atendiendo al tamaño del hospital. Comparativa 2019-2022

	2019		2022		
	N	Media, DE	N	Media±DE	Mediana
<100	4	8297 ± 3050,1	1	3664	364
100-299	54	10599 ± 5698,3	24	7480,7±7286,3	5677
300-699	54	24511,9 ± 11548,8	21	21345,6±15755,6	24143
700-999	24	41671,3 ± 20539,4	12	37938,8±54141,7	16982
>=1000	19	59334,8 ± 28631,1	7	18471,1±31963,2	4875
Total	155	26171,9 ± 21988,8	65	18708,1±28612,8	8211

Número de bloques de parafina por centro atendiendo al tamaño del hospital. Comparativa 2019-2022

	2019		2022		
	N	Media, DE	N	Media±DE	Mediana
<100	3	9788,3 ± 2861	1	8961	8961
100-299	42	20754 ± 10621	20	11112,8±14014,4	2756
300-699	50	50260 ± 21091	26	21750,1±28244,3	6360
700-999	24	90180 ± 64551,2	7	37777±53206,8	6763
>=1000	18	101763,7 ± 34573,2	6	83811±69910,9	94134
Total	137	54088,3 ± 44396,4	60	26067,1±39353,2	6764

Número de HE por centro atendiendo al tamaño del hospital. Comparativa 2019-2022

	2019		2022		
	N	Media, DE	N	Media±DE	Mediana
<100	3	13357,3 ± 8537,3	1	928	928
100-299	40	27518,8 ± 16372,5	18	14206,9±22356,8	4076,5
300-699	49	95988,7 ± 206865,5	24	41118,4±40524,5	30310
700-999	22	125377,6 ± 124559,9	9	51339,8±53342,7	24325
>=1000	17	137408,1 ± 64025,5	7	10144,1±105280,5	89112
Total	131	83500,1 ± 143897,1	59	40943,4±55179,9	18193

CITOLOGIAS

El promedio de citologías ginecológicas por centro es de 5.287 ± 7.394 , realizándose en medio líquido en un 75 % de los centros. Hay una clara disminución del número de citologías entre la encuesta de 2019 y la actual, probablemente debido a la introducción del cribado con HPV.

También ha disminuido el número de citologías no ginecológicas en un 50 % entre ambas encuestas, con media de 1.968 ± 2.356 citologías por centro.

El número de PAAF que lleva a cabo el patólogo desciende moderadamente (299 ± 649 PAAF por centro) y disminuye el número de punciones no efectuadas por el patólogo de forma considerable (247 ± 361 PAAF por centro). Se mantiene el número de PAAF efectuadas por el patólogo en los centros grandes, siendo el grupo de centros en donde predomina sobre la no puncionada por el patólogo. El patólogo está presente para ROSE en otros servicios en 59 (64 %) de los Centros. Hay un incremento respecto a la última encuesta en que este porcentaje era del 55 %.

Número total de citologías ginecológica por centro. Comparativa 2019-2022.

	2019		2022		
	N	Media \pm DE	N	Media \pm DE	Mediana
<100	4	2929,5 \pm 2818,1	1	273	273
100-299	52	4008,4 \pm 4168,4	24	3014,9 \pm 5331,7	789
300-699	54	9413,7 \pm 6297,8	27	4935,2 \pm 5303,9	2626
700-999	23	13919 \pm 11162,7	12	5704,4 \pm 7367,2	2678
\geq 1000	19	25079,2 \pm 13683	8	13296,6 \pm 13265,1	9556
Total	152	10033,8 \pm 10255,7	72	5287,6 \pm 7394,1	2328

Número de citologías ginecológicas en medio líquido por centro. Comparativa 2019-2022.

	2019		2022		
	N	Media \pm DE	N	Media \pm DE	Mediana
<100	2	462 \pm 53,7	1	273	273
100-299	39	1697,9 \pm 1807,6	14	1533,5 \pm 2192,3	536
300-699	46	3845,1 \pm 3674,4	22	5511,2 \pm 1155,5	1151,5
700-999	22	9152,9 \pm 11005,9	10	4228,7 \pm 7088,9	1499,5
\geq 1000	14	19713 \pm 17784,1	7	15631,3 \pm 15219,1	6197
Total	123	5864,7 \pm 9595,3	54	5051,3 \pm 8166,9	1341

Número de citologías no ginecológicas por centro. Comparativa 2019-2022.

	2019		2022		
	N	Media ± DE	N	Media ± DE	Mediana
<100	3	900,6 ± 991,2	1	916	916
100-299	38	1380,6 ± 986,6	25	771,4 ± 1027,2	295
300-699	43	3780,1 ± 2795	30	1541,8 ± 1932,6	561
700-999	22	5522,4 ± 3111	14	3941,8 ± 2678,5	3356
>=1000	18	7803,2 ± 4025,1	7	4272 ± 3130,9	4175
Total	124	3868,2 ± 3428,2	77	1968,1 ± 2356,2	924

PAAF puncionadas por el patólogo. Comparativa 2019-2022

	2019		2022		
	N	Media ± DE	N	Media ± DE	Mediana
<100	4	138,2 ± 178,1	1	11	11
100-299	39	180,8 ± 311,6	11	74,5 ± 95,5	18
300-699	44	371,8 ± 394,9	23	197,6 ± 652,1	15
700-999	20	435,1 ± 589,8	7	364,7 ± 566,4	41
>=1000	16	1013,1 ± 693	6	1070,8 ± 893,8	1115
Total	123	397,3 ± 516,3	48	299,1 ± 649,7	30

PAAF no puncionadas por el patólogo. Comparativa 2019-2022

	2019		2022		
	N	Media ± DE	N	Media ± DE	Mediana
<100	3	153 ± 88	1	85	85
100-299	33	293,8 ± 298	20	147,5 ± 211,1	73
300-699	38	733,8 ± 460,6	30	214,9 ± 246,7	112
700-999	19	1468,4 ± 1104,4	10	599,7 ± 671,8	391
>=1000	14	1029 ± 524,8	3	111,3 ± 53,7	86
Total	107	750,9 ± 720,9	64	247,1 ± 361,5	97

AUTOPSIAS

El número de autopsias de adulto es muy bajo y en claro descenso respecto a la encuesta anterior (media de 14+-18,9 por centro). Además son pocos los centros que hacen autopsias de forma rutinaria. El número de centros que hacen autopsias cerebrales también está en descenso, así como el número de éstas. En la mayoría de los centros (50,6 %) no se diferencia entre autopsias totales y parciales.

En cambio, el número de autopsias pediátricas muestra un leve incremento, pero no así el número de autopsias peri-neonatales y fetales.

La mayoría de Centros (80 %) no lleva a cabo autopsias de alto riesgo. Es una cifra claramente superior a la de la anterior encuesta prepandemia (67 %). Solo 5 centros (6 %) dispone de una sala de alta seguridad para la realización de autopsias y se utiliza de forma sistemática en todas las autopsias. Solo 8 (9 %) centros son de referencia para la práctica de autopsias de patologías relacionada con priones. El número de estas autopsias llevadas a cabo en 2022 fue de 34 casos.

Los centros que realizan autopsias de patología relacionada con priones son:

- Hospital Álvaro Cunqueiro
- Hospital Clínic de Barcelona
- Hospital de Laredo
- Hospital Universitario 12 de Octubre
- Hospital Universitario Araba (HUA)
- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
- Hospital Universitario Puerto del Real
- Hospital Universitario Virgen del Rocío

Hay 7 centros que son de referencia para la práctica de autopsias de COVID-19 y han efectuado 71 autopsias de COVID-19. Estos centros son:

- Complejo Hospitalario de Ourense
- Hospital Clínic de Barcelona
- Hospital de Laredo
- Hospital Ntra. Sra. Meritxell d'Andorra
- Hospital Universitario 12 de Octubre
- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
- Hospital Universitario Virgen del Rocío

La colaboración con los forenses en la realización de autopsias se lleva a cabo en 6 Centros y durante el 2022 se han realizado 34 autopsias. Estas cifras son superponibles a las de la encuesta de 2019.

En general todas las autopsias se centran sobre todo en los hospitales de tamaño medios y altos.

Número de autopsias de adulto según el tamaño del hospital. Comparativa 2019-2022

	2019		2022		
	N	Media ± DE	N	Media ± DE	Mediana
<100	0	0 ± 0	1	1	1
100-299	41	4,4 ± 10,6	14	3,5 ± 3,5	2,5
300-699	49	18 ± 32,5	28	10,3 ± 15,2	6
700-999	24	28,3 ± 26,4	13	28,1 ± 24,6	25
>=1000	19	48,8 ± 31	8	24,1 ± 22,3	18,5
Total	133	19,4 ± 29	64	14 ± 18,9	6

Número de autopsias neuropatológicas (solo cerebro) según el tamaño del hospital. Comparativa 2019-2022.

	2019		2022		
	N	Media ± DE	N	Media ± DE	Mediana
<100	0	0 ± 0	0	0	0
100-299	15	10,1 ± 0	1	1	1
300-699	15	10,3 ± 19,6	8	6,7 ± 8,7	3
700-999	14	11,8 ± 22,4	4	1,2 ± 0,5	1
>=1000	9	7,6 ± 13,9	5	5 ± 4,7	4
Total	53	18,8 9,2 ± 16,8	18	4,8 ± 6,5	2

Número de autopsias pediátricas según el tamaño del hospital. Comparativa 2019-2022

	2019		2022		
	N	Media ± DE	N	Media ± DE	Mediana
<100	0	0 ± 0	0	0	0
100-299	18	0,2 ± 0,7	1	2	2
300-699	18	1,5 ± 2,3	5	4,8 ± 6,3	3
700-999	14	2,9 ± 3,8	5	3,4 ± 3,1	2
>=1000	12	16,5 ± 42	2	18,5 ± 24,7	18,5
Total	62	4,3 ± 18,9	13	6,1 ± 9,9	2

Número de autopsias peri/neonatales según el tamaño del hospital. Comparativa 2019-2022

	2019		2022		
	N	Media ± DE	N	Media ± DE	Mediana
<100	1	2 ± 0	1	1	1
100-299	29	1,9 ± 2,4	13	3,8 ± 4,8	2
300-699	35	6,2 ± 9,9	17	7,5 ± 10,6	5
700-999	19	9,1 ± 11,3	8	3,1 ± 1,8	3
>=1000	13	11,4 ± 13,3	4	8,5 ± 13,7	2
Total	97	6,1 ± 9,7	43	5,5 ± 8,3	3

Número de autopsias fetales según el tamaño del hospital. Comparativa 2019-2022

	2019		2022		
	N	Media ± DE	N	Media ± DE	Mediana
<100	2	3,5 ± 0,7	1	1	1
100-299	37	8,4 ± 13,7	22	6 ± 7,5	3
300-699	47	19,5 ± 26,3	25	18,8 ± 17,5	15
700-999	22	28 ± 28,3	12	25,6 ± 20,0	20,
>=1000	17	55 ± 50,6	5	38,4 ± 53,2	9
Total	125	22,3 ± 31,5	65	16,6 ± 21,6	6

Diferencia autopsias totales de parciales?	Frecuencia	Porcentaje válido
No	45	50,6
Si	44	49,4
Total	89	100,0

Se realizan autopsias de alto riesgo conocido?	Frecuencia	Porcentaje válido
No	72	80,0
Sí	18	20,0
Total	90	100,0

Dispone el centro de una sala de autopsias de alta seguridad BSL4?	Frecuencia	Porcentaje válido
No	85	94,4
Sí	5	5,6
Total	90	100,0

Apartado V. Métodos y tecnología en anatomía patológica

INMUNOHISTOQUÍMICA

Casi la totalidad de los centros encuestado, 91 de 92 (99 %), llevan a cabo técnicas de inmunohistoquímica. El número de determinaciones promedio es de 27.181 ± 32.006 .

El número de determinaciones promedio aumenta con el número de camas del hospital y en todos ellos se ha incrementado significativamente el número de determinaciones inmunohistoquímicas con respecto al 2019.

La distribución en función del número de camas es:

Determinaciones inmunohistoquímicas por centro atendiendo al tamaño del centro. Comparativa 2019-2022

	2019		2022	
	N	Media \pm DE	N	Media \pm DE
<100	4	4327 \pm 5349	2	903 \pm 192
100-299	47	5286 \pm 4673	27	11226 \pm 12890
300-699	53	12638 \pm 7910	29	25705 \pm 33482
700-999	22	24578 \pm 13000	12	56571 \pm 36835
≥ 1000	19	31594 \pm 14202	7	41115 \pm 20157
Total	144	14390 \pm 12891	77	27181 \pm 32006

En 34 (37 %) centros se externalizan parte de las determinaciones inmunohistoquímicas.

Los centros a los que se externalizan son:

- Atrys
- Clínica Universitaria de Navarra
- Fundación Jimenez Diaz
- Hospital General Universitario de Ciudad Real
- Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo
- Hospital Clinic Barcelona
- Hospital Clínico Universitario de Valladolid
- Hospital del Mar
- Hospital Donosti
- Hospital General de Castellón

- Hospital Granada
- Hospital Morales Meseguer
- Hospital Son Espases
- Hospital Universitario de Navarra
- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
- Hospital Universitario Miguel Servet
- Hospital Universitario La Paz
- Hospital Universitario Virgen del Rocío y Master diagnóstica
- HUCA-OVIEDO
- Master Diagnostica
- Virgen de la Victoria

La media de pruebas externalizadas esta en 1.061 ± 4.528 y el total de pruebas externalizada en 2022 fue de 32.916.

En 46 (50 %) centros se recibían solicitudes externas para llevar a cabo determinaciones inmunohistoquímicas con un promedio de 1.222 ± 3.878 determinaciones

BIOBANCOS DE TUMORES Y TEJIDOS

Los biobancos son plataformas de servicios que custodian, conservan y gestionan las muestras biológicas de los pacientes y facilitan el acceso a las mismas para investigación. El Biobanco de tumores y tejidos está presente en 43 centros (47 %) y el número de muestras almacenadas es de 18.468. En la encuesta anterior se censaron 61 centros, equivalentes a un 39 % de centros.

El número de muestras proporcionadas a los investigadores es de 24.607 con una media de $984,3 \pm 3215,4$ (0-16160) por biobanco. El número de proyectos al que se ha suministrado muestras es de 401 con una media de $14,8 \pm 43,3$ (0-228) por biobanco. El número de publicaciones que han surgido a partir de las muestras de biobanco es de 180 con una media de $7,5 \pm 20,3$ (0- 100) por biobanco.

El número de muestras cedidas es claramente inferior a los datos obtenidos en la encuesta de 2019, donde el número medio de muestras cedidas por banco era de 2.263. El número medio de 14 proyectos por banco se mantienen y desciende el número medio de publicaciones, que en 2019 era de 45.

Sólo en 4 casos (22 %) el biobanco no pertenece a una red territorial o internacional de biobancos. Las redes a las que pertenecían el resto de biobancos fueron:

- BEOCYL
- Biobanco Andaluz-Plataforma Nacional de Biobancos
- Biobanco Aragón
- Biobanco del SSPA
- BiobankMur
- Hospital Donostia
- IDIBELL, Xarxa Banc de Tumor de Catalunya/Plataforma de Biobanc del ISCIII
- Red de biobancos de Castilla La Mancha
- Red de Castilla y León
- Red Valenciana de Biobancos

BIOBANCOS DE CEREBROS Y TEJIDOS NEUROLÓGICOS

En 11 centros (12 %) se disponía de biobanco de cerebros y tejidos neurológicos con un número de muestras medio de $324,2 \pm 977,7$ (3- 3106) por Biobanco y un total de 3.24 muestras .

El número de muestras proporcionadas a los investigadores es de 966, con una media de $96,6 \pm 183,4$ (68- 568) por biobanco de cerebros y tejidos neurológicos. El número de proyectos al que se ha suministrado muestras es de 73 con una media de $7,3 \pm 13,5$ (3- 40) por biobanco de cerebros y tejidos neurológicos. El número de publicaciones que han surgido a partir de las muestras de biobanco es de 64 con una media de $4 \pm 10,4$ (1- 40) por biobanco de cerebros y tejidos neurológicos.

Respecto a la encuesta de 2019, ha disminuido el número medio de muestras proporcionadas, se mantiene el número de proyectos y disminuye el número de publicaciones. Los valores medios eran de: 402 muestras, 7,7 proyectos y 65 publicaciones.

Sólo en 4 casos (22 %) el biobanco de cerebros y tejidos neurológicos no pertenece a una red territorial o internacional de biobancos. Las redes a las que pertenecían el resto de biobancos de cerebros y tejidos neurológicos fueron:

- Arrixaca
- Banco de Tejidos Neurologicos del INCYL (BTN-INCYL)
- Carlos III
- Castilla y León
- Fundacion Jimenez Diaz, Plataforma de Biobancos ISCIII
- IDIBELL/Plataforma de Biobanc ISCIII
- Red de biobancos de castilla la Mancha
- RED Gallega de Biobancos
- Red Nacional
- Red Valenciana de Biobancos
- Xarxa de Banco de Tumores de Catalunya

INFORMATIZACION

La mayoría de Centros 83 (97 %) dispone de un sistema de información específico para Anatomía Patológica (SIAP), siendo el más utilizado (45 % de centros) el Patwin.

La mayoría de estos sistemas (95 %) estaba integrados en la base de datos poblacional o con el sistema de información Hospitalaria (HIS) mientras en sólo 5 Centros el sistema informático no estaba conectado a ninguna otra red.

La mayoría de los Centros (71 %) disponía de solicitud electrónica a través de HIS y la visualización de los informes de Anatomía Patológica a través de la WEB estaba disponible en 73 (79 %) centros. Así mismo había acceso a los informes desde atención primaria en 80 Centros (90 %). La mayoría de Centros (60 %) dispone de un sistema de reconocimiento de voz para los facultativos. Sólo algo más de la mitad de los centros (53 %) incluye informes sinópticos codificados en la información proporcionada. La impresión de los informes en papel se lleva a cabo de forma minoritaria en los centros encuestados. Tan solo 21 (23 %) lo realizaba.

Hay sistemas de trazabilidad de las muestras en 69 (75 %) de los Centros. Esa trazabilidad se llevaba a cabo por parte del mismo programa SIAP o por un programa externo más o menos a partes iguales.

El grado de satisfacción media de los usuarios con estos sistemas (valorado del 0 al 10) es de $6,6 \pm 1,9$ (1- 10), siendo el mejor valorado, ajustado al número de centros, el GestPath (7,4).

Sistemas de información de Anatomía Patológica (SIAP) en los centros.

Sistema específico de información para Anatomía Patológica	Frecuencia	Porcentaje válido
ANAPATH	2	2,2
ATLAS	2	2,2
Cerebro (Leica)	1	1,1
DISEÑO PROPIO	8	8,7
EOS	3	3,3
ETPAT	1	1,1
GestPath	10	10,9
Open Lab	2	2,2
Patwin	42	45,7
SAP	1	1,1
Vitro Path	20	21,7
Total	92	100,0

Grado de satisfacción de los centros con su SIAP (0-10).

Sistema específico de información para Anatomía Patológica	Centros N	Grado de satisfacción Media±DE
Anapath	2	7.5±2.1
Atlas	2	7,5±0.7
Cerebro (Leica)	1	7±0
Diseño propio	8	6.5±2.5
EOS	3	6±2
ETPAT	1	7±0
GestPath	10	7,4±1.3
Open Lab	2	3.5±1.3
Patwin	42	6.9±1.5
SAP	1	4±0
Vitro Path	20	5.9±2.5
Total	92	

PATOLOGÍA DIGITAL

Treinta y uno (34 %) de los Centros disponen de sistemas de patología digital, lo que implica un aumento considerable respecto a la encuesta anterior (20 % de centros). El sistema más utilizado es el de Roche (33 % de centros con Telepatología).

No obstante, solo 14 (16 %) tienen un área diagnóstica totalmente digitalizada. El promedio de TAPs que se ocupan de la digitalización es de $1,7 \pm 1$ (1-4). El promedio de preparaciones/hora que llevan a cabo los escáneres de preparaciones es de $67,2 \pm 108,9$ (6- 400). Y el porcentaje medio de casos que se diagnostican vía digital en estos centros es de $42,4 \pm 44,4$ (1- 100).

Los principales usos que se está dando a la patología digital son la utilización en sesiones, que se lleva a cabo en 24 (72 %) centros y la utilización en consultas, que se lleva a cabo en 16 (52 %) centros.

Dieciséis (32 %) de los centros utiliza softwares de apoyo al diagnóstico, sobre todo para cuantificación de inmunomarcadores y establecer medidas.

Solo 5 (10 %) de los Centros dispone del sistema digital conectado a redes autonómicas/nacionales/internacionales y en 7 (14 %) se asocian a proyectos de Inteligencia Artificial.

Ha habido centros que han manifestado su interés por estas herramientas y están en fase de búsqueda de recursos para su implementación. También se ha sugerido que, ante el avance de la digitalización, se necesitan propuestas por parte de la SEAP que sirvan de apoyo para las direcciones y administraciones.

Sistemas de Patología Digital implementados en los centros

Sistemas de patología digital	Frecuencia	Porcentaje válido
3DHistech	5	18,5
Hamamatsu	1	3,7
Leica-Aperio	7	25,9
Motic	1	3,7
Philips	4	14,8
Roche	9	33,3
Total	27	100,0

Usos que se está dando a la Patología Digital en los centros

Principales usos de la patología digital	Frecuencia	Porcentaje válido
Compartición y consulta de casos	2	7 %
Diagnóstico primario	2	7 %
Diagnóstico primario, Compartición y consulta de casos, Serán las primeras utilidades.	1	4 %
Diagnóstico primario, Formación	2	7 %
Diagnóstico primario, Formación, Compartición y consulta de casos	1	4 %
Diagnóstico primario, Formación, Compartición y consulta de casos, Comités multidisciplinares	1	4 %
Diagnóstico primario, Investigación, Formación, Compartición y consulta de casos	4	15 %
Diagnóstico primario, Investigación, Formación, Compartición y consulta de casos, Comités de tumores, sesiones anatomoclínicas	1	4 %
Diagnóstico primario, Investigación, Formación, Compartición y consulta de casos, DOCENCIA, COMITES	1	4 %
Formación	1	4 %
Formación, Compartición y consulta de casos	2	7 %
Fotografía	1	4 %
Investigación, Formación	1	4 %
Investigación, Formación, Compartición y consulta de casos	6	22 %
Investigación, Formación, IF de rutina, casos para sesión	1	4 %
Total	27	100 %

Apartado VI. Datos de gestión

Este apartado intenta estudiar la situación de los centros en cuanto a diferentes variables relacionadas con una gestión de calidad.

DATOS REFERENTES AL GASTO DE LOS CENTROS

La variable 121, «Conoce el porcentaje del presupuesto anual del Centro que se destina a Anatomía Patológica?», pone en evidencia que sólo un número bajo de centros (13,2 %) conoce el porcentaje de gasto que supone su Servicio para el hospital. Este desconocimiento es independiente del tamaño del centro ($p=0.5$).

Pone también de manifiesto que somos un servicio de bajo gasto para un hospital, ya que representamos de media un 2,27 % (0,86-6; DE 1,92) del gasto hospitalario. Podemos comparar con el gasto de otros servicios a los que prestamos nuestros servicios, como es Oncología Médica. El gasto de GRD en Oncología en España supone un 15 % del presupuesto del hospital (SEOM-2013). No podemos comparar con los resultados previos, por ser una variable de nueva incorporación.

Pero la mayor parte de los centros (un 83,9 %) ni siquiera conocen el coste por proceso de la labor asistencial de sus servicios y un 88 % no participa en la gestión del presupuesto asignado. Estos resultados son inferiores a lo que ocurría en la Encuesta del 2019, en donde el 25 % de los centros sí lo conocían. Conocer el gasto por proceso es competencia de cualquier Servicio, para poder gestionar de forma ética y eficiente y poder controlar en la medida de nuestras posibilidades el gasto sanitario.

¿Conoce el porcentaje del presupuesto anual del Centro que se destina a Anatomía Patológica?

Porcentaje del presupuesto		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	79	85,9	86,8
	Sí	12	13,0	13,2
	Total	91	98,9	100,0
Perdidos		1	1,1	
Total		92	100,0	

¿Conoce el porcentaje del presupuesto anual del Centro que se destina a Anatomía Patológica?

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Especifique_el_porcentaje	12	,80	6,00	2,2738	1,92349

¿Conoce el coste por proceso de su labor asistencial?

Coste por proceso		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	73	79,3	83,9
	Sí	14	15,2	16,1
	Total	87	94,6	100,0
Perdidos		5	5,4	
Total		92	100,0	

¿Decide su Servicio la utilización del presupuesto asignado?

Presupuesto asignado		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	73	79,3	88,0
	Si	10	10,9	12,0
	Total	83	90,2	100,0
Perdidos		9	9,8	
Total		92	100,0	

SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD

Un 55 % de los centros han implantado un Sistema de gestión de calidad. En los centros en los que se ha implantado, se ha seguido mayoritariamente la UNE-ISO 9001 (69,5 % de casos) o la UNE-ISO 15.189 (28,6 %). Los hospitales andaluces utilizan un sistema de Gestión propio, la ACSA. Y en su mayoría (88 % de los centros), este Sistema de gestión de calidad está acreditado. Los resultados han mejorado con respecto al 2019, con un discreto incremento en el número de centros acreditados.

Los centros que con mayor frecuencia han implantado un Sistema de gestión de Calidad son los centros más grandes. Esto es estadísticamente significativo ($p=0.04$).

¿Se ha implantado un sistema de gestión de calidad?

Sistema de gestión de calidad		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	39	42,4	44,8
	Sí	48	52,2	55,2
	Total	87	94,6	100,0
Perdidos		5	5,4	
Total		92	100,0	

Norma del Sistema de Gestión de Calidad empleado

Según qué norma		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	ACSA	4	4,3	9,5
	ISO	1	1,1	2,4
	ISO 9001: 2015	25	27,2	59,5
	ISO15189	12	13,0	28,6
	Total	42	45,7	100,0
Perdidos		50	54,3	
Total		92	100,0	

PARTICIPACIÓN EN PROGRAMAS DE CALIDAD

Aunque la mayor parte de centros participa en los programas de control de calidad de la SEAP, todavía queda un 25 % de centros que no lo hacen (resultados similares al 2019). Los centros que participan en el Programa de Control de Calidad lo hacen principalmente en Inmunohistoquímica (90 %), siendo menor la participación en los Controles de Calidad de técnicas moleculares (76 %). Un 45 % de centros participan además en otros controles de calidad internacionales, siendo el más utilizado el sistema europeo para técnicas moleculares EMQN.

No hay diferencias significativas entre centros en la participación en programas de calidad en cuanto al tamaño del hospital aunque se aprecia una mayor tendencia en centros grandes ($p=0,06$), pero sí en cuanto al tipo de programa: los programas de Biomarcadores están implantados principalmente en los centros de tamaño mediano-grandes ($p=0,009$).

Comparado con los datos del 2019, los datos son similares en cuanto al porcentaje de participación en programa SEAP, habiendo aumentado el número de centros que acceden al programa externo no SEAP de técnicas moleculares EMQN.

Participación en controles de calidad externos

Participa en programa de control de calidad		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	23	25,0	26,7
	Si	63	68,5	73,3
	Total	86	93,5	100,0
Perdidos		6	6,5	
Total		92	100,0	

En caso afirmativo, IHQ?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	6	6,5	9,4
	Si	58	63,0	90,6
	Total	64	69,6	100,0
Perdidos		28	30,4	
Total		92	100,0	

En caso afirmativo, Biomarcadores?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	15	16,3	23,8
	Si	48	52,2	76,2
	Total	63	68,5	100,0
Perdidos		29	31,5	
Total		92	100,0	

Participa en otros controles de calidad Internacionales?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	DIAGNOSTICO	2	2,2	2,8
	EMQN	9	9,8	12,2
	EMQN+UK-NEQAS	2	2,2	2,7
	No	50	54,4	67,7
	NordiQC	6	6,5	8,1
	UK-NEQAS	1	1,6	1,6
	Otros	4	4,4	5,6
	Total	74	80,4	100,0
Perdidos		18	19,6	
Total		92	100,0	

4.-GESTIÓN MEDIANTE TIEMPOS DE RESPUESTA

La gestión basada en tiempos de respuesta, alcanzando pactos con la Dirección del centro, se utiliza en un 65,2 % de los centros, independientemente del tamaño del centro ($p=0.37$). (resultados inferiores al 2019, en donde era del 71 %).

Los valores pactados oscilan mucho entre los centros (valores mínimos y máximos, y media del grupo), con medias de 9,4 d para biopsia pequeña; 12,3 d para pieza quirúrgica; 6,5 d para citologías de PAAF; 18 d para citología ginecológica de cribado y 2 meses para autopsia fetal y 3 meses para autopsia de adulto. Los valores son muy similares a los del 2019.

Si comparamos los valores según el tamaño del centro, observamos que los tiempos medios pactados con la Dirección para biopsias son similares en centros grandes o pequeños, pero los tiempos medios pactados para diagnóstico de citologías ginecológicas son más largos en los centros grandes que en los de tamaño pequeño.

Gestión por tiempos de respuesta

Tiempo pactado con la dirección los tiempos de respuesta?			
		Frecuencia	Porcentaje válido
Válido	No	31	34,8
	Sí	58	65,2
	Total	89	100,0
Perdidos		3	
Total		92	

Tiempos de respuesta medios pactados con la Dirección

	N válid.	Mínimo	Máximo	Media	DT
Para biopsia_del propio hospital	54	0	74	9,47	10,65
Para piezas quirúrgicas	53	0	30,00	12,30	6,89
Para citología ginecológica del propio centro	45	0	30,00	14,7	10,95
Para citología ginecológica de cribado	41	0	45,00	18,12	11,06
Para otras citologías no ginecológicas	39	0	30	8,94	7,94
Para PAAF	52	0	30	6,51	5,3
Para autopsia de adulto	38	0	365,00	81,91	67,03
Para autopsia fetal	58	0	365,00	55,49	61,11

Tiempos de respuesta medios pactados con la Dirección, según tamaño del hospital

	Num Camas Categórico									
	A (menos de 100)		B (entre 100 y 299)		C (entre 300 y 699)		D (entre 700 y 999)		E (1000 o mas)	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS
TD biopsia hosp	7,0		11,0	15,3	7,2	3,9	8,6	3,1	9,2	4,1
TD piezas	15,0		12,5	9,3	11,5	5,3	12,9	3,9	12,0	1,9
TD cito gin hosp	15,0		14,2	10,9	10,2	9,5	17,6	12,7	21,2	10,5
TD cit gin cribado	15,0		16,5	12,3	17,2	11,3	19,9	10,4	21,2	10,5
TD cit líq	3,0		7,1	6,8	6,9	4,3	10,8	10,8	11,8	12,2
TD PAAF	1,0		6,9	6,0	5,6	1,7	6,1	3,1	10,4	11,1
TD autopsia fet	30,0		34,5	21,1	63,8	96,8	72,9	57,1	97,5	56,8

CONSERVACIÓN DE MUESTRAS Y DOCUMENTOS

Los servicios de Anatomía Patológica tradicionalmente han almacenado todas las muestras recibidas (biopsias, citologías, bloques, **papel...**) **No hay una legislación respecto al tiempo de conservación**, pero los archivos no son infinitos. Por ello, un 39 % de los centros tiene los archivos externalizado para bloques y laminillas (similar a lo observado en 2019).

Los bloques de parafina se custodian de modo indefinido en el 86 % de los centros, sin diferenciar casos benignos de malignos (96 % de centros). En aquellos en los que no se guardan de forma indefinida, la custodia es de unos 10-25 años (media 19 años). Esto es independiente del tamaño del centro ($p=0.8$)

Para las laminillas de biopsias, sólo el 52 % de los centros guarda las laminillas de forma indefinida, mientras el resto de centros las conserva durante largos periodos (de 5-30 años, con media de 12 años) y tampoco se diferencia entre casos histológicos benignos o malignos.

En el caso de las laminillas de citologías, sólo el 50 % de centros las conserva de forma indefinida. Las laminillas se conservan en el otro 50 % entre 5-25 años (media de 12 años). Se discrimina entre casos benignos y malignos en un 11,9 % de los centros.

En cuanto a los informes en papel, estamos lejos de los centros libres de papel: un 92,2 % de los centros siguen recibiendo informes en papel. En su mayoría, se escanean y se guardan en formato digital por tiempo indefinido. Esto sí que se diferencia de lo que ocurría en el 2019, en donde no se mencionaba esta posibilidad y los informes eran almacenados en papel durante años.

Archivos externos en los centros

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	55	59,8	61,1
	Sí	35	38,0	38,9
	Total	90	97,8	100,0
Perdidos		2	2,2	
Total		92	100,0	

Tiempos de custodia para bloques

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	10 años	2	2,2	3,1
	20 años	5	5,4	7,7
	25 años	1	1,1	1,5
	30 años	1	1,1	1,5
	Indefinido	56	60,9	86,2
	Total	65	70,7	100,0
Perdidos		27	29,3	
Total		92	100,0	

Tiempos de custodia para laminillas de biopsias

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	10 años	17	18,5	24,6
	13 años	1	1,1	1,4
	15 años	1	1,1	1,4
	20 años	9	9,8	13,0
	30 años	2	2,2	2,9
	5 años	3	3,3	4,3
	Indefinido	36	39,1	52,2
	Total	69	75,0	100,0
Perdidos		23	25,0	
Total		92	100,0	

Tiempos de custodia para laminillas de citologías

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	10 años	15	16,3	24,6
	15 años	1	1,1	1,6
	20 años	7	7,6	11,5
	25 años	1	1,1	1,6
	5 años	5	5,4	8,2
	indefinido	1	1,1	1,6
	Indefinido	31	33,7	50,8
	Total	61	66,3	100,0
Perdidos		31	33,7	
Total		92	100,0	

Recepción y conservación de informes en papel

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	7	7,6	7,8
	Si	83	90,2	92,2
	Total	90	97,8	100,0
Perdidos		2	2,2	
Total		92	100,0	

CODIFICACIÓN

La codificación de diagnósticos se hace en un 93 % de centros. La mayoría de los centros están codificando su patología mediante SNOMED-CT (80 %) y de forma más ocasional, algunos centros continúan con Snomed-II (10 %), usan CIE-O3 (1 caso) o sistemas locales (1 caso). Comparado con el 2019, no hemos alcanzado el 100 % de codificación mediante SNOMED-CT, pero hemos pasado de un 66 % a un 80 %.

Sistemas de codificación de la patología. Uso de SNOMED-CT.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	18	19,6	20,0
	Si	72	78,3	80,0
	Total	90	97,8	100,0
Perdidos		2	2,2	
Total		92	100,0	

Sistemas de codificación de la patología no SNOMED-CT.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	CIE-O 3	1	1,1	8,3
	propio	1	1,1	8,3
	Snomed 2	10	10,9	83,3
	Total	12	13,0	100,0
Perdidos		80	87,0	
Total		92	100,0	

PARTICIPACIÓN EN COMISIONES Y COMITÉS DE CALIDAD HOSPITALARIA

Observamos que los patólogos asisten sobre todo a las reuniones de los Comités de patología oncológica: Ginecológica/Mamaria (89 %), Respiratoria (90 %) y Digestiva (80 %), estando menos presentes en Comisiones de Mortalidad (60 %) o Tejidos y tumores (60 %), y mucho menos a los de Docencia (46,7 %), Investigación (50,7 %) o Trasplantes (28 %).

Estos valores son muy similares a los que se describían en la Encuesta del 2019.

Destaca que la participación de los patólogos en Comisión de Docencia ($p=0.001$) y Mortalidad ($p=0.003$) se da principalmente en los hospitales de gran tamaño mientras que la participación en otras Comisiones no muestra diferencias significativas entre los tipos de centros (Investigación: 0,08; Tumores: 0,2).

Participación en Comisiones de calidad y comités oncológicos

COMISIÓN	Centros con miembro en Comisión (% válidos)	Respuestas recibidas (n=92 centros)	Perdidos (n=92 centros)
Docencia	46,7	75	17
Investigación	50,7	73	19
Tejidos y Tumores	75,6	82	10
Mortalidad	70,5	78	14
Gine y Mama	93	87	5
Endocrino	79,2	72	20
Digestivo	92,8	87	5
Pediátrica	45,9	61	31
Respiratorio	90	80	12
Neuropatología	60,9	64	28
Trasplantes	28	56	36

VALORACIÓN DE LA CARGA LABORAL

En cuanto a la valoración de la carga laboral con alguno de los métodos existentes (aparte del número de biopsias/citologías/autopsias por patólogo sistema ABC), sólo se está utilizando en un 25,8 % de centros. El sistema más empleado es el de las UCL definido por la SEAP (60 %). Los valores son menores a los presentados en el 2019, que era del 31 %, por lo que no parece que estos métodos estén implantándose en nuestros servicios, a pesar de hacer una cuantificación mucho más real de la carga laboral.

¿Utiliza algún método más ajustado de evaluación de carga laboral diferente a ABC?

		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	No	66	74,2
	Si	23	25,8
	Total	89	100,0
Perdidos		4	
Total		92	

En caso afirmativo, ¿Cuál?

		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	propio	3	12
	Royal College of Pathologist	1	4
	UCL	15	60
	URV	6	24
	Total	25	100,0
Perdidos		67	
Total		92	

Apartado VII. Docencia, formación continuada e investigación

DOCENCIA UNIVERSITARIA

Docencia pregrado

El 51 % de los centros encuestados participa en la docencia del grado de Medicina, ya sea de forma teórica (38,9 %) o con prácticas asistenciales (51,1 %). El número de estudiantes de Medicina que pasan por los centros varía mucho (rango: 1-320, con media en 95,7 y pico modal en 150 alumnos). Estas cifras son similares a las observadas en el 2019.

Para poder impartir la docencia, se requieren profesores universitarios en los centros.

- El número medio de Profesores/as asociados por centro es $1,4 \pm 2,1$, con moda en 0 (rango 0-11). Hay profesores en el 49 % de los centros encuestados.
- El número medio de Profesores/as titulares por centro es $0,2 \pm 0,4$ (rango 0-2), que están en 13 de los centros encuestados.
- El número medio de Catedráticos/as por centro es $0,1 \pm 0,4$ (rango 0-3). Los catedráticos están sólo en 9 de los centros encuestados.
- El número medio de Otros profesores/as por centro es $0,4 \pm 1,5$ (rango 0-9).

Centros que participan en docencia universitaria pregrado

		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	No	43	48,9
	Sí	45	51,1
	Total	88	100,0
Perdidos		4	
Total		92	

Centros con profesores universitarios en su plantilla y número de profesores

	Profesores asociados		Profesores titulares		Catedráticos		Otros profesores	
	n	% válidos	n	% válidos	n	% válidos	n	% válidos
0	46	51 %	77	86 %	82	89 %	79	88 %
1	11	12 %	11	12 %	6	7 %	3	3 %
2	11	12 %	2	2 %	2	2 %	4	4 %
3	12	13 %	0	0 %	1	1 %	0	0 %
4	4	4 %	0	0 %	0	0 %	1	1 %
5	1	1 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
6	3	3 %	0	0 %	0	0 %	1	1 %
7	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
8	0	0 %	0	0 %	0	0 %	1	1 %
9	1	1 %	0	0 %	0	0 %	1	1 %
10	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
11	1	1 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Total	90		90		92		90	

Docencia postgrado

Un 20 % de centros participan también en la docencia del tercer ciclo (valores similares al 2019), y en un 19,6 % de centros se han dirigido o leído tesis doctorales durante el 2022 (rango: 1-20 tesis; media 1,04; DS 2,89) y un pico modal de 2 tesis por centro, y un total de 56 tesis. Comparado con los datos del 2019, ha disminuido el porcentaje de centros con dirección o lectura de tesis (un 38 % en la Encuesta anterior) y ha aumentado el rango de tesis por centro de 12 a 20, aunque se mantiene el pico modal en 2 tesis por centro.

En cuanto al reparto por tamaño del centro, observamos que el número de tesis leídas aumenta con el tamaño del centro, con un máximo en hospitales de 700-999 camas.

Participación de los centros en Programas de Doctorado

		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	No	34	37
	Sí	18	63
	Total	52	100,0

Tesis doctorales leídas o dirigidas en los centros en los últimos 2 años

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	0	34	37,0	65,4
	1	5	5,4	9,6
	2	9	9,8	17,3
	3	1	1,1	1,9
	4	2	2,2	3,8
	20	1	1,1	1,9
	Total	52	56,5	100,0
Perdidos	Sistema	40	43,5	
Total		92	100,0	

Número de Tesis Doctorales dirigidas y leídas en su servicio en los últimos 2 años atendiendo al tamaño del centro

	Num Camas Categórico									
	A (menos de 100)		B (entre 100 y 299)		C (entre 300 y 699)		D (entre 700 y 999)		E (1000 o mas)	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
Número de Tesis Doctorales			0,1	0,5	0,6	1,0	3,1	6,1	1,5	1,0

FORMACIÓN CONTINUADA

La formación continuada comienza con las sesiones intradepartamentales. En el 82,6 % de los centros encuestados hay sesiones periódicas. El número de sesiones propias del Servicio que se realizan de forma periódica (mensuales) oscila en un rango muy variable (0-40 sesiones propias mensuales) con un pico modal en 4 sesiones, y media de 7 sesiones mensuales, con DS 7,73 (Se aprecia una disminución en la media de sesiones mensuales de los servicios respecto al 2019, en donde era de 10).

A destacar que hay un 17,4 % de centros que responden no tener sesiones periódicas y que el número de sesiones es mayor en los centros más grandes.

Un 23 % de centros organizan cursos periódicos de formación continuada, con difusión variable, desde local a internacional (pico modal, en local/regional) y un 75 % de estos cursos están acreditados por la FMC (los valores de cursos acreditados han mejorado mucho desde el 2019, pasando de un 17 a un 75 %).

Centros con Sesiones propias del Servicio

		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	No	15	17,4
	Sí	71	82,6
	Total	86	100,0
Perdidos		6	
Total		92	

Número de sesiones propias del Servicio, atendiendo al tamaño del centro

	Num Camas Categorico									
	A (menos de 100)		B (entre 100 y 299)		C (entre 300 y 699)		D (entre 700 y 999)		E (1000 o mas)	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
Cuántas sesiones?	0,0		6,2	10,1	6,8	6,8	9,7	5,9	7,6	4,3

Organización de cursos de Formación continuada por los centros

		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	No	72	80,0
	Si	18	20,0
	Total	90	100,0
Perdidos		2	
Total		92	

Alcance y Acreditación de los cursos de Formación

		Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Internacional	1,6	9,1
	Local	6,3	36,4
	Nacional	3,1	18,2
	Regional	6,3	36,4
	Total	17,2	100,0
Perdidos		82,8	
Total		100,0	

Cursos acreditados por la Comisión de Acreditación de FMC

		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	No	18	60,0
	Sí	12	40,0
	Total	30	100,0
Perdidos		62	
Total		92	

FORMACIÓN DE ESPECIALISTAS

Un 44,6 % de los centros encuestados están acreditados para la formación de residentes de Anatomía Patológica. El número total de residentes de Anatomía Patológica en los centros oscila entre 1 y 12, con un pico modal de 4 residentes/centro y media de 5,6 residentes/centro (DS: 2,6). El número de residentes/año es de 1-4 residentes/año, con media de 1,85 y pico modal en 2 residentes/año. Este valor ha aumentado discretamente con respecto al 2019.

Ante la pregunta de cuántos residentes considera el centro que podría formar anualmente (capacidad docente), sólo han respondido un 56,5 % de los centros, a los que se suma un 5 % que considera que no puede admitir residentes. El resto, muestra un rango muy amplio (entre 1 y 12 residentes/año), con un pico modal en 1 y media de 2 residentes/año (DS: 1,99). Como era de esperar, el número de residentes que podría formar cada centro está muy relacionado con el tamaño del mismo.

El 51 % de los centros participan también en la formación de residentes ajenos a su servicio, con un rango que oscila de 1-16 MIR/año, con pico modal en 3 y media de 4,21 residentes ajenos/año (valores superiores a los del 2019).

Centros con formación de residentes de Anatomía Patológica

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	No	51	55,4
	Sí	41	44,6
	Total	92	100
Perdidos		0	0
Total		92	100,0

Número de residentes de AP/año

		Frecuencia	Porcentaje válido
Válido	1	17	41,5
	2	18	43,9
	3	5	12,2
	4	1	2,4
	Total	41	100,0
Perdidos	Sistema	51	
Total		92	

Número total de residentes de AP en los centros

		Frecuencia	Porcentaje válido
Válido	1	2	5,0
	3	7	17,5
	4	9	22,5
	5	3	7,5
	6	3	7,5
	7	6	15,0
	8	7	17,5
	11	2	5,0
	12	1	2,5
	Total	40	100,0
Perdidos	Sistema	52	
Total		92	

Número total de residentes de AP/año que podrían admitir los centros

		Frecuencia	Porcentaje válido
Válido	.0	4	7,7
	1	21	40,4
	1.5	1	1,9
	2	16	30,8
	3	4	7,7
	4	2	3,8
	5	2	3,8
	8	1	1,9
	12	1	1,9
	Total	52	100,0
Perdidos	Sistema	40	
Total		92	

Número total de residentes de AP/año que podrían admitir los centros, atendiendo al tamaño del centro

	Número de camas									
	A (<100)		B (100-299)		C (300- 699)		D (700-999)		E (1000 o más)	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Indique el número de MIR/año			0,4	0,5	1,6	1,1	2,1	1,0	4,8	4,2

Participación en formación de residentes de otros servicios/centros

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	No	45	48,9
	Sí	47	51,1
	Total	92	100
Perdidos		0	
Total		92	100,0

INVESTIGACIÓN

La mayor parte de centros (75 %) participan en las reuniones territoriales de la SEAP, con un pico modal de participación de 1 reunión anual por Servicio (rango: 0-40; media: 2,5; DS: 4,8) (valor medio muy similar al 2019).

En cuanto a la participación en Congresos nacionales o internacionales, ha habido comunicaciones a Congresos en un 65 % de los centros en el año 2022 (rango: 0-76; media: 5,04; DS: 8,13), con un 50 % de los centros con más de 7 comunicaciones y un pico modal de 3 comunicaciones por centro.

Si consideramos las comunicaciones presentadas en los años 2020-2021, observamos que un 52 % de centros presentaron comunicaciones en Congresos Nacionales (rango: 0-76; pico modal en 2 comunicaciones por centro, media 10,48 comunicaciones), mientras que en Congresos Internacionales participaron un 25 % de los centros (rango: 0-72, pico modal de 2 comunicaciones por centro, media de 4,41 comunicaciones). En total, las comunicaciones presentadas tuvieron una media de 12,21 comunicaciones por centro, con un rango de 0-148.

Estos valores son inferiores a los del 2019 pero no son comparables, teniendo en cuenta el periodo de la pandemia del Covid-19 (2020-2021), en donde las condiciones para asistir a congresos y reuniones científicas empeoraron drásticamente.

El número de comunicaciones está relacionado con el tamaño del centro, observando un elevado número en los centros de más de 700 camas.

En cuanto a las publicaciones científicas: El número de publicaciones en los últimos 2 años ha oscilado entre 0 (17 % de los centros que han contestado la pregunta) y 300 publicaciones (1 centro), con una media de 19,67 publicaciones por centro, estando el 50 % de los centros en el rango de menos de 6 publicaciones y el pico modal en 2 publicaciones por centro. A destacar que hay un 25 % de los centros con más de 14 publicaciones en los años 20-21. Estos resultados mejoran sensiblemente los del 2019, que tenían una media de 18. Los patólogos españoles prefieren publicar en revistas internacionales (132 publicaciones en revistas extranjeras (39 centros), frente a 20 en nacionales (42 centros)). La media es de 3,82 publicaciones en revistas nacionales frente a 15,56 publicaciones en revistas internacionales (disminución de la media en revistas internacionales con respecto al 2019, que fue de 16,1). Un 25 % de los centros publicó 16 o más artículos en revistas internacionales durante el periodo 2020-2021. El número de publicaciones está relacionado con el tamaño del centro, observándose un elevado número en hospitales de más de 700 camas.

El 57 % de los centros encuestados tiene una Unidad de Investigación (UI), predominando Unidades de Investigación pequeñas (personal asociado a la UI: 1-450 personas, con pico modal en 3 personas y media de 42,32 personas) (valores muy similares a los del 2019).

Hay un 22 % de centros cuyas UI forman parte de algún Instituto de Investigación del Carlos III (valores discretamente inferiores a los del 2019). Vemos en la tabla inferior el nombre de los distintos UI. Se trata principalmente de hospitales grandes ($p=0.004$).

Un 81 % de los centros han participado en algún Proyecto de investigación (PI) durante los dos últimos años (mejoran los valores con respecto al número de centros con PI del 2019, que estaba en 63 %), de los cuales en un 35 % de casos fueron subvencionado. El número de PI tiene un rango variable (1-15 PI) y un pico modal en 2 PI, (media de 4,24 PI por centro) (valores similares a los del 2019). Son principalmente los hospitales grandes los que participan en PI ($p<0.0001$).

Ha mejorado el liderazgo de los patólogos en la investigación con respecto al 2019, ya que en el 32 % de los PI el patólogo ha sido el investigador principal (IP): hay un centro con hasta 7 PI con un patólogo como IP. El número de PI en los que ha participado el Servicio está relacionado con el tamaño del centro. Sin embargo, el patólogo ha trabajado como IP en centros de todos los tamaños.

Participación en Reuniones Territoriales y Congresos y número de comunicaciones

	En cuantas reuniones territoriales ha participado su servicio en el año 2022?	Cuantas comunicaciones a congresos nacionales e internacionales se han presentado en el año 2022?	Número de comunicaciones de su servicio en 2020-2021	Año 2020-21 ¿cuantas en congresos nacionales?	Año 2020-21 ¿cuantas en congresos internacionales?
N válido	80	76	61	48	46
Media	2,5	5,04	12,21	10,48	4,41
DE	4,86	8,13	21,43	13,54	11,11
Mínimo	0	0	0	0	0
Máximo	40	76	148	76	72

Comunicaciones a Congresos atendiendo al tamaño del centro

	Num Camas Categorico									
	A (menos de 100)		B (entre 100 y 299)		C (entre 300 y 699)		D (entre 700 y 999)		E (1000 o mas)	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
Cuantas comunicaciones a congresos en el año 2022?	0,0		0,9	1,6	4,8	5,4	16,2	13,1	9,7	13,1
Número de comunicaciones de su servicio en 2020-2021	0,0		2,5	3,6	10,6	9,8	36,3	44,7	24,5	17,3

Publicaciones nacionales e internacionales

	Número de publicaciones de su servicio en los últimos 2 años	De éstas ¿cuantas en revistas nacionales?	De éstas ¿cuantas en revistas extranjeras?
N válido	64	49	48
Media	19,67	3,82	15,56
DE	43,81	4,02	26,07
Mínimo	0	0	0
Máximo	300	20	132

Publicaciones atendiendo al tamaño del centro

	Num Camas Categorico									
	A (menos de 100)		B (entre 100 y 299)		C (entre 300 y 699)		D (entre 700 y 999)		E (1000 o mas)	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
Número de publicaciones	0,0		5,7	10,2	20,2	58,2	39,4	45,1	26,5	23,3

Unidades de Investigación en los centros

		Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	43,1	43,1
	Sí	56,9	
	Total	100,0	
Perdidos			
Total			

Hospitales asociados a un Instituto de investigación del Carlos III

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	60	65,2	77,9
	Si	17	18,5	22,1
	Total	77	83,7	100,0
Perdidos		15	16,3	
Total		92	100,0	

Institutos de Investigación

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	BIOCRUCES-BIOBIZKAIA	1	1,1	7,1
	FUNDACION JIMENEZ DIAZ	1	1,1	7,1
	IBS-FIBAO	1	1,1	7,1
	IBSAL	1	1,1	7,1
	IDIBELL	1	1,1	7,1
	IdiPaz	1	1,1	7,1
	IDISNA	1	1,1	7,1
	IDIVAL	1	1,1	7,1
	IIS_Aragon	2	2,2	14,3
	Instituto de Biomedicina de Sevilla	1	1,1	7,1
	Instituto de investigación sanitaria. Hospital Universitario de La Princesa	1	1,1	7,1
	ISCIII	1	1,1	7,1
	MedicinaTropical	1	1,1	7,1
	Total	14	15,2	100,0
Perdidos		78	84,8	
Total		92	100,0	

Participación en Proyectos de Investigación en los dos últimos años

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	16	17,4	19,0
	Sí	68	73,9	81,0
	Total	84	91,3	100,0
Perdidos		8	8,7	
Total		92	100,0	

Proyectos de Investigación subvencionados y Proyectos con patólogos como IP

	indique número de proyectos de investigación subvencionados en los últimos 2 años (2020 Y 2021)	En éstos, ¿en cuántos el/la patólogo es investigador principal ?
N válido	49	54
Media	4,24	0,80
DE	3,70	1,55
Mínimo	1	0
Máximo	15	7

Proyectos de Investigación subvencionados y Proyectos con patólogos como IP, atendiendo al tamaño del centro

	Num Camas Categórico									
	A (menos de 100)		B (entre 100 y 299)		C (entre 300 y 699)		D (entre 700 y 999)		E (1000 o más)	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
número de proyectos			2,0	0,9	3,1	2,0	6,2	4,4	7,4	5,9
¿en cuántos el/la patólogo es investigador principal?	0,0		0,3	0,6	0,6	1,2	1,7	2,2	2,0	3,5

Apartado VIII. Aspectos sociolaborales

PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES

En cuanto a la seguridad en nuestros centros de trabajo, el 89,8 % ha completado la evaluación de riesgos y en el 96 % de centros se han tomado las medidas necesarias para corregir esos riesgos. En el 96,5 % de centros hay un Plan de prevención de riesgos laborales (valores similares a los del 2019).

En cuanto a los riesgos relacionados con el formol y otros tóxicos, hay un protocolo de actuación para eliminación de residuos tóxicos en un 98,9 % de los centros y un protocolo de actuación en caso de accidentes con riesgo biológico en un 94 % de centros. Se realizan mediciones periódicas de sustancias tóxicas en la mayor parte de centros, principalmente de formol (dato no aportado en la encuesta del 2019).

Los controles ergonómicos se realizan sólo en un 65,1 % de los centros (discreta mejoría con respecto al 2019) y en un 94,2 % de centros se realizan revisiones clínicas voluntarias. En un 77 % de centros se imparten cursos de formación en salud laboral y en un 44 % de casos los hospitales están certificados mediante OHSAS.

Centros que hayan realizado y completado la evaluación de Riesgos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	9	9,8	10,2
	Sí	79	85,9	89,8
	Total	88	95,7	100,0
Perdidos		4	4,3	
Total		92	100,0	

Centros que han aplicado las medidas correctoras de riesgos derivadas de la Evaluación de Riesgos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	3	3,3	3,8
	Sí	76	82,6	96,2
	Total	79	85,9	100,0
Perdidos		13	14,1	
Total		92	100,0	

Sistema protocolizado de eliminación de residuos tóxicos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	1	1,1	1,1
	Sí	88	95,7	98,9
	Total	89	96,7	100,0
Perdidos		3	3,3	
Total		92	100,0	

Determinación de sustancias tóxicas

SUSTANCIA	SÍ (% centros)	N centros
Formol	87,2	86
Xileno	66,7	81
Otros	38,8	49

Protocolos de actuación para accidentes de riesgo biológico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	5	5,4	5,8
	Sí	81	88,0	94,2
	Total	86	93,5	100,0
Perdidos		6	6,5	
Total		92	100,0	

Controles ergonómicos de los puestos de trabajo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	30	32,6	34,9
	Sí	56	60,9	65,1
	Total	86	93,5	100,0
Perdidos		6	6,5	
Total		92	100,0	

Realización de revisiones médicas periódicas voluntarias

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	5	5,4	5,8
	Sí	81	88,0	94,2
	Total	86	93,5	100,0
Perdidos		6	6,5	
Total		92	100,0	

Impartición de cursos de formación específica en salud laboral.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	19	20,7	22,4
	Sí	66	71,7	77,6
	Total	85	92,4	100,0
Perdidos		7	7,6	
Total		92	100,0	

Certificaciones OHSAS de riesgos laborales.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	29	31,5	55,8
	Sí	23	25,0	44,2
	Total	52	56,5	100,0
Perdidos		40	43,5	
Total		92	100,0	

COMUNICACIÓN Y PROYECCIÓN SOCIAL

Ante la pregunta de si el patólogo es más o menos conocido en la Sociedad que hace 10 años, un 62,6 % opina que sí (con casi un 100 % de respuestas para esta pregunta) (valores similares a los del 2019). Sin embargo, ante la pregunta de cómo evaluamos la información que los medios de comunicación dan sobre la Anatomía Patológica, no aprobamos: el pico modal es un 3 sobre 10, con media de 3,27 (rango: 1-7), pero ha mejorado con respecto al 2019, que era de 2.

La calidad de la información de los medios de comunicación que la SEAP pone a disposición de los socios (interés de las noticias por mail; utilidad de la página web; noticias a través de redes sociales; calidad de la Revista; calidad del Libro Blanco) son evaluados como buenos, con un notable de media, siendo la mejor valorada la información del Libro Blanco. Los valores son similares a los del 2019.

¿Somos más valorados por los centros pequeños o por los grandes? Vemos que son los centros de un tamaño pequeño-mediano los que mejor valoran el trabajo del Libro Blanco. No hay diferencias en el tamaño de los centros para la información obtenida por la web o la Revista Española de Patología.

Percepción del Conocimiento social sobre los patólogos «¿Cree que el patólogo es más conocido en la sociedad española que hace 10 años?»

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	34	37,0	37,4
	Sí	57	62,0	62,6
	Total	91	98,9	100,0
Perdidos		1	1,1	
Total		92	100,0	

Puntuación (0-10) sobre los medios de comunicación de la SEAP:

	Rango	Media	Moda	N respuestas
e-mail	1-10	6,8	7	90
Web	1-10	7,53	7	90
Redes sociales	1-10	6,25	7	71
Revista	1-10	7,17	8	89
Libro Blanco	1-10	7,98	8	90

Puntuación (0-10) sobre los medios de comunicación de la SEAP atendiendo al tamaño del centro

	Num Camas Categórico									
	A (menos de 100)		B (entre 100 y 299)		C (entre 300 y 699)		D (entre 700 y 999)		E (1000 o más)	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
utilidad de la web de la SEAP	3,0	2,8	7,8	1,7	7,6	1,9	7,7	1,5	7,3	1,6
calidad de la Revista	4,0	4,2	7,6	1,7	7,1	1,5	6,7	1,7	7,4	1,3
calidad del Libro Blanco	4,5	4,9	8,2	1,3	7,9	1,7	8,3	1,2	7,8	0,9

3.-BIOÉTICA

El acceso a la información confidencial está regulado en el 87,5 % de los centros (inferior a los resultados del 2019, que era del 96 %), y hay controles en el material que se cede (salida de bloques o laminillas) en el 96 % de los centros, con documentos específicos para autorizar las cesiones por parte de los pacientes en un 87,8 % de los centros (han vuelto a valores similares al 2013, inferiores a los del 2019).

Regulación del acceso a la información confidencial. « Está regulado el acceso de cada miembro del personal del Servicio de Anatomía Patológica a la información del paciente, según el tipo de información que precise para su trabajo?»

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	11	12,0	12,5
	Si	77	83,7	87,5
	Total	88	95,7	100,0
Perdidos		4	4,3	
Total		92	100,0	

Regulación de la salida del material diagnóstico. « Está regulada la salida de muestras del servicio para consultas, diagnósticos, etc?».

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	3	3,3	3,3
	Sí	87	94,6	96,7
	Total	90	97,8	100,0
Perdidos		2	2,2	
Total		92	100,0	

Regulación de la cesión de muestras. « Cuentan con documentos específicos de autorización por parte del paciente para esta cesión de muestras?».

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	11	12,0	12,2
	Sí	79	85,9	87,8
	Total	90	97,8	100,0
Perdidos		2	2,2	
Total		92	100,0	

COMENTARIOS A LA ENCUESTA

Al preguntar por la periodicidad que debería tener esta encuesta el 80 % de los participantes piensan que de 1-2 años. Esto se contradice con la baja participación que hemos tenido: comparando con la última encuesta (2019), ha sido un 30 % menor, por lo que no parece que la mayoría de los centros españoles prefieran contestar encuestas tan a menudo. Recordemos que el valor de la encuesta se encuentra principalmente en el número de respuestas que se reciban.

Periodicidad demandada por los centros

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	2 AÑOS	30	32,6	41,1
	3 AÑOS	5	5,4	6,9
	4 AÑOS	2	2,2	2,7
	5 AÑOS	6	6,5	8,1
	ANUAL	30	32,6	41,1
	Total	73	79,3	100,0
Perdidos		19	20,7	
Total		92	100,0	

Haciendo autocrítica, pensamos que la disminución en el número de respuestas puede estar en las dificultades para su cumplimentación

- Por ser demasiado larga (necesario, si queremos analizar todos los temas que afectan a nuestros Servicios):
 - Punto de mejora: creamos un sistema on-line que permitía dejar parte de la encuesta contestada y continuar contestando en otro momento
- Por no disponer en el LIS de algunos de los datos que se solicitan o por desconocer algunos de los datos solicitados (identificamos así puntos que no controlamos con nuestro sistema de gestión o con nuestra forma de trabajo cotidiano)
 - Punto de mejora: es el momento de solicitar un LIS que nos proporcione todos los datos que necesitamos, o aprender a utilizar todo el potencial del que actualmente poseemos y que probablemente no conocemos.
- Por no haberse cerrado el año cuando se solicitó inicialmente (noviembre 2022):
 - Punto de mejora: no queríamos utilizar los datos del 2020 o 2021, por ser dos años atípicos, pero el tiempo se nos echaba encima, ya que para el Congreso de mayo el Libro tenía que estar editado. Por ello, lanzamos la encuesta en noviembre. Para aquellos centros que contestaron antes de diciembre, se les dio una segunda oportunidad para completar los datos del 2022 en enero.

Esta vez también hemos dejado sin incluir los temas relacionados con técnicas moleculares, porque se había pasado una encuesta de molecular de la SEAP (Grupo de Trabajo de Molecular) y pensábamos utilizar las respuestas. Era una forma de aligerar el número de preguntas, utilizando este material. Pero finalmente y tras haber enviado ya la encuesta a los centros, los datos de la encuesta de Molecular no han estado disponibles para integrarla en el análisis final de los datos. Este tema se ha quedado sin cubrir, pendiente de una nueva edición.

Los comentarios recibidos (25) se listan aquí agrupados:

Comentarios favorables

- Agradecer de corazón desde aquí a las personas que estáis haciendo el inmenso trabajo de gestionar la encuesta y sus resultados
- Extensa pero bastante completa
- GRACIAS
- Muchas gracias por el esfuerzo de recogida de datos, puesto que es muy valioso para luego comparar e incluso utilizarlo frente a la gerencia y la dirección médica.
- Muy interesante. Con las conclusiones la SEAP podría emitir directrices para mejorar!
- Os agradezco sinceramente el esfuerzo en conseguir/analizar/difundir esta información
- SIGAN EN ESA LÍNEA
- Os agradezco sinceramente el esfuerzo en conseguir/analizar/difundir esta información
- De obligado cumplimiento, si queremos sea útil.

Comentarios desfavorables

- Me parece inútil.

Comentarios útiles para una próxima edición

- Respecto a la falta de datos de Molecular (ver más arriba el motivo por el que no se incluyó este apartado en la encuesta)
 - Faltan los apartados C2 y C3 que en la encuesta del 2019 eran de actividades importantes (moleculares, FISH, OSNA;...).
 - Se ha perdido la oportunidad de preguntar sobre NGS. ¿Quién la tiene? ¿Qué plataforma? ¿Qué tipos tumorales? ¿Número de tests? ¿Qué paneles?
 - 35 NGS y 42 PCR

- Respecto al momento para pasar la encuesta (se mejoró el plazo inicial devolviéndola a los centros que habían respondido antes del 31 diciembre, para poder subsanarlo y tener el año completo. Estos comentarios son del grupo de contestaciones anteriores a enero-23)
 - creo que mejor pasarla en febrero-marzo. Cuando se haya cerrado el año, que es cuando realizamos la memoria anual. ahora nos faltan muchos datos
 - La encuesta sería conveniente realizarla de un año completo y con más tiempo para realizarla. Si se pide una vez acabado el año, el disponer de las memorias anuales de cada servicio facilitaría rellenar la encuesta
 - Las estadísticas totales de actividad las he referido a 2021 porque las de 2022 las hago al cierre del año, con la memoria anual del servicio. En 2021 la actividad total no se recuperó hasta niveles de 2019 que ha sido el año hasta ahora de mayor actividad del servicio, siendo 2022 más equiparable hasta ahora a 2019 que a 2021.
 - Los datos deberían solicitarse en año vencido....
 - Los datos deberían ser de un año completo.
 - No acabo de entender que se pidan los datos del 2022, aún incompleto. Puede dificultar la interpretación de los resultados.

- Respecto a la extensión de la encuesta
 - Creo que se solicitan tantos datos que la encuesta debería poder descargarse y enviarla en un segundo tiempo, con tiempo para acceder a la información (*la encuesta permitía hacerlo. Quizás faltaron unas buenas instrucciones para cumplimentarla.*)
 - DEMASIADO LARGA; HAY PREGUNTAS EQUÍVOCAS
 - encuesta larga, que pone en evidencia el desconocimiento que tenemos de algunas partes de nuestro servicio
 - Es muy larga
 - Ha sido poco tiempo para completarla y ha obligado a dejar campos sin contestar.
 - Muy larga.

- Respecto a temas de gestión
 - Hay muchos datos que los facultativos no dedicados a gestión, no conocemos
 - Se solicitan datos muy específicos que se desconocen si no se es un medio/alto cargo
 - Algunos ítems, no fácilmente referibles con algunos LIS o sistemas de trazabilidad.

- Respecto a datos a mejorar por parte de la SEAP
 - La plantilla de patólogos se va a ver disminuida de aquí a 5 años. Necesitamos que se aumenten las plazas MIR para Anatomía Patológica.
 - La SEAP debería implicarse más con los hospitales de «batalla», donde dos o tres patólogos tienen que hacer frente a todo tipo de patología: formación continuada, protocolos, etc

- Algo se está haciendo mal, el oncólogo es más conocido que el patólogo que es el autor intelectual del informe que sustenta el tratamiento. La situación ha cambiado poco en 30 años
- Con las conclusiones la SEAP podría emitir directrices para mejorar!
- Comentarios relacionados con Patología digital
 - Estamos en fase de búsqueda de recursos para su implementación
 - Ante el avance de la digitalización, se necesitan propuestas por parte de la SEAP que sirvan de apoyo para las direcciones y administraciones.

