



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Exactitud en las mediciones de las masas melanocíticas
de fondo de ojo con dos diferentes retinógrafos según
la localización de la masa

Accuracy in the measurements of the melanocytic masses of the eye fundus
with two different retinographs according to the location of the mass

Autor

Rut Ortiz Mastral

Directores

Silvia Méndez Martínez

Óscar Ruiz Moreno

Facultad de Ciencias

Departamento de Óptica y Optometría

Curso 2019 – 2020

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer a mi tutora Silvia, porque gracias a sus indicaciones y su constante apoyo he tenido las fuerzas necesarias para hacer posible este proyecto. Asimismo, gracias a mi otro tutor, Óscar. Agradecer también a Juan Luis, óptico en el Hospital Universitario Miguel Servet, porque gracias a su desinteresado trabajo he podido cumplir cada uno de los objetivos de este trabajo.

Por supuesto, agradecer este trabajo a ellos, a mi familia. Gracias a mi madre Trini, a mi padre Luis Miguel, a mi hermana Sarai y a mi pareja Daniel. Habéis sido mi pilar fundamental en el que apoyarme a lo largo de toda esta etapa. Vosotros me habéis dado todo vuestro cariño, ánimo y consejos. Gracias por haberme dado la oportunidad de haber estudiado esta carrera y hacer de mí la persona que hoy en día soy. Gracias también a mis abuelos, tíos y primos por haberme apoyado siempre.

A mis amigas de la Universidad, con las que he podido compartir estos cuatro años. Habéis sido una parte muy importante de esta inolvidable etapa, ya que juntas hemos vivido nuevas aventuras, hemos compartido risas, apuntes, el estrés de los exámenes y todos los éxitos que juntas íbamos consiguiendo, pero, sobre todo hemos creado una gran amistad que estoy segura de que nunca se romperá. Gracias Ana, Sandra, Carolina, Patricia, Rocío y Paola.

Finalmente, a mis amigas de toda la vida, las que siempre están pase lo que pase y no fallan nunca. Juntas comenzamos este camino, que para todas nosotras era nuevo. Gracias Carla, Isabel, Lucía, Elena e Inés.

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS	4
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1. Definición de melanoma uveal	5
2.2. Epidemiología	5
2.3. Importancia del diagnóstico precoz en el melanoma uveal	5
2.4. Factores de riesgo del melanoma uveal	5
2.4.1. Factores de riesgo clásicos de diagnóstico diferencial del melanoma de pequeño tamaño	5
2.4.2. Otros factores de riesgo predisponentes a la enfermedad	6
2.5. Diagnóstico	6
2.5.1. Criterios diagnósticos del melanoma de pequeño tamaño	6
2.5.2. Técnicas más adecuadas para valorar los factores de riesgo	7
2.5.3. Otras técnicas diagnósticas	7
2.6. Tratamiento	8
2.7. Diagnóstico diferencial	8
2.8. Importancia de la retinografía en el diagnóstico de los melanomas coroideos	8
2.8.1. Características de los retinógrafos más extendidos: Optos, Clarus y Canon	9
2.8.2. Diferencias entre el campo normal, el campo amplio y el campo ultraamplio	10
2.8.3. Posibles artefactos y halos en la captura de las imágenes	11
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	12
4. METODOLOGÍA	13
4.1. Diseño del estudio	13
4.2. Criterios de inclusión	13
4.3. Criterios de exclusión	13
4.4. Protocolo	13
4.5. Metodología de las pruebas	13
4.5.1. Mediciones realizadas con el retinógrafo CLARUS 700®	14
4.5.2. Mediciones realizadas con el retinógrafo CANON®	14
4.5.3. Clasificación de las masas	15
4.5.3.1. Clasificación en función de la localización	15
4.5.3.2. Clasificación en función del tamaño	16
4.6. Creación de la base de datos	16
4.7. Análisis estadístico	16

5.	RESULTADOS	17
5.1.	Estadística descriptiva	17
5.1.1.	Pacientes	17
5.1.1.1.	Edad	17
5.1.1.2.	Sexo	17
5.1.1.3.	Diagnóstico	17
5.1.1.4.	Número de factores de riesgo (FFRR)	17
5.1.2.	Características de la masa	18
5.1.2.1.	Localización	18
5.1.2.2.	Tamaño.....	18
5.1.3.	Dimensiones de la masa.....	18
5.2.	Estadística comparativa.....	19
6.	DISCUSIÓN.....	20
7.	CONCLUSIONES	22
8.	BIBLIOGRAFÍA	23

1. ABREVIATURAS

AF: Autofluorescencia de Fondo de ojo

AGF: Angiografía de Fluoresceína

AVI: Angiografía Verde de Indocianina

CFNR: Capa de Fibras Nerviosas de la Retina

EPR: Epitelio Pigmentario de la Retina

EOS: Electro Optical System

FFRR: Factores de riesgo

HCEPR: Hiperplasia Congénita del Epitelio Pigmentario de la Retina

LED: Diodo Emisor de Luz

NO: Nervio Óptico

OCT: *Optical Coherence Tomography*

OCT-A: *Optical Coherence Tomography Angiography*

RM: Resonancia Magnética

SLO: Scanning Laser Ophthalmoscope

TTT: Termoterapia Transpupilar

2. INTRODUCCIÓN

2. 1. Definición de melanoma uveal

El melanoma es un tumor derivado de los melanocitos. Los melanocitos pueden encontrarse en diversas localizaciones, típicamente en el epitelio, pero también en mucosas, entre otras. Entre los melanomas oculares destaca el uveal, siendo la neoplasia intraocular primaria más frecuente en los adultos. (1) Encontramos tres diferentes tipos de melanoma en función de las células que predominen: células epitelioideas, fusocelulares o melanomas de celularidad tipo mixta. (2)

2. 2. Epidemiología

La epidemiología de este tumor es variada y su incidencia depende de diferentes factores: la localización anatómica ocular, la edad, el sexo, la raza y la latitud geográfica. El melanoma uveal abarca el 3% - 5% de todos los melanomas (3) y, aunque puede aparecer en cualquier zona de la úvea, es más frecuente que aparezca en la coroides (85% - 90%) (3) que en el cuerpo ciliar (5% - 8%) (3) y el iris (3% - 5%) (3). Asimismo, aunque es posible que aparezca en cualquier etapa de la vida, su edad media de diagnóstico se sitúa en los 62. En cuanto a la distribución por sexos, es variable. (3)

2. 3. Importancia del diagnóstico precoz en el melanoma uveal

El melanoma uveal tiene capacidad para desarrollarse y producir diseminación metastásica, que suelen ser hepáticas por vía hematógena. Otras localizaciones pueden ser los pulmones, hueso, piel y cerebro.

Otros factores asociados a diseminación metastásica son la afectación extraescleral, por el paso de células malignas a través de los canales intraesclerales de los nervios y las venas vorticosas, así como la afectación del nervio óptico. Conforme aumenta el tiempo de desarrollo de este tumor, aumenta su tamaño y posiblemente su riesgo de diseminación hematógena, por ello es fundamental su diagnóstico precoz para instaurar de manera temprana un tratamiento y, así, evitar una posible metástasis. (2)

Los nevus pueden desarrollarse hacia masas malignas. Se ha estimado la posibilidad de que 1 de cada 8845 nevus coroideos se transforme a melanoma, así como un 1% de posibilidades de que una persona que viva más de 80 años desarrolle un melanoma. (4) Así, los melanomas coroideos pueden surgir sin lesiones predisponentes o a partir de un nevus transformarse en una masa melanocítica maligna. (4) Por ello, es importante detectar precozmente el melanoma, pero también monitorizar los nevus, especialmente los que tienen factores de riesgo de malignidad.

La evaluación y seguimiento de estas lesiones, así como el control del tamaño, altura y cambios en las estructuras van a ser factores clave para diferenciar si estamos ante un nevus o se trata de una masa melanocítica. Su crecimiento indica malignidad, por lo que cuanto mayor sea la lesión, mayor probabilidad de diseminación metastásica. Por todo esto, el estudio del tamaño de la masa es fundamental para su diagnóstico.

2. 4. Factores de riesgo del melanoma uveal

2.4.1. Factores de riesgo clásicos de diagnóstico diferencial del melanoma de pequeño tamaño

Shields y colaboradores (5) realizaron los estudios más importantes sobre el diagnóstico precoz de los melanomas de pequeño tamaño.

Inicialmente, con las técnicas diagnósticas disponibles, y tras estudiar 1329 pacientes con lesiones melanocíticas de pequeño tamaño, elaboraron la técnica mnemotécnica “To Find Small Ocular Melanoma” TFSOM que incluían criterios principalmente ecográficos y retinográficos como el grosor menor a 2 mm (Thickness), la presencia de fluido subretiniano (Fluid), la presencia de síntomas (Symptoms), la presencia de pigmento naranja (Orange pigment) y margen de la lesión al nervio óptico menor a 3 mm (Margin). (5) Posteriormente, en 2009 reelaboraron la regla para añadir más criterios ecográficos y retinográficos (TFSOM-UHHD) “*To Find Small Ocular Melanoma Using Helpful Hints Daily*”. (6)

Recientemente, el mismo grupo ha reelaborado la regla para poner en valor las técnicas de imagen multimodal: TFSOM-DIM “*To Find Small Ocular Melanoma Doing IMaging*” (4) donde destacan el diámetro de la masa. Esto es posible gracias a que los nuevos métodos de adquisición de imagen permiten mediciones mucho más fiables que las que proporcionaban las técnicas retinográficas previas. (4)

2.4.2. Otros factores de riesgo predisponentes a la enfermedad

Uno de los principales factores de riesgo es la edad, ya que suele presentarse a partir de los 60 años. (2) Otros factores son tener la piel y el iris claros, padecer enfermedades familiares o genéticas como la melanocitosis oculodérmica y neurofibromatosis tipo I. (7)

En cuanto a la presencia de síntomas, los más habituales son una disminución de la agudeza visual y una alteración del campo visual tipo escotoma, además de visión borrosa, metamorfopsias, miodesopsias y fotopsias. (2) Otros tumores pueden ser asintomáticos. Raramente el paciente se puede presentar con un glaucoma de ángulo cerrado o melanomático, donde el paciente experimenta un dolor intenso. (8)

2. 5. Diagnóstico

2. 5.1. Criterios diagnósticos del melanoma de pequeño tamaño

Tras el último estudio de Shields y colaboradores (4), los criterios diagnósticos más actuales son:

- Grosor: este término hace referencia a la importancia del tamaño de la masa melanocítica. Hay riesgo si es mayor de 2 mm.
- Fluido subretiniano.
- Síntomas: existe disminución de pérdida de agudeza visual ($\leq 20/50$), alteraciones en el campo visual, o fotopsias y miodesopsias.
- Pigmento naranja: asociado a una acumulación de lipofusina a nivel del epitelio pigmentado de la retina (EPR).
- Sombra acústica posterior: es un criterio puramente ecográfico. Se basa en el comportamiento ecográfico del tumor; al impactar los ultrasonidos directamente contra una masa altamente organizada, vuelven con gran amplitud, dejando un espacio acústico en el interior del tumor, que se denomina clásicamente sombra acústica posterior. Esto sucede por la disposición ordenada y compacta de las células de melanoma en el tumor.
- Diámetro tumoral: si es mayor de 5 mm se ha asociado a malignidad.

Este ha sido el primer estudio actual que habla de la importancia del diámetro de la masa tumoral, restando valor a otros signos clásicos como los ya descritos en el apartado anterior.

(4) Aunque la medición del diámetro también se podía realizar por ecografía, la medición retinográfica es más sencilla, intuitiva y reproducible.

Característicamente, cada uno de estos signos descritos puede ser evaluado con una técnica de imagen diferente.

2. 5.2. Técnicas más adecuadas para valorar los factores de riesgo

Las técnicas de imagen utilizadas en el estudio anterior (4) fueron la fotografía de fondo de ojo, la tomografía de coherencia óptica (OCT), la autofluorescencia de fondo de ojo (AF) y la ecografía ocular.

En primer lugar, la retinografía presenta diversas ventajas: permite obtener imágenes del fondo de ojo en color, (9) diferenciar si se trata de un nevus o un pequeño tumor buscando signos de cronicidad y hallar signos clínicos que nos ayuden al diagnóstico diferencial de esta neoplasia. (10) Así, se pueden detectar factores de riesgo como: el fluido subretiniano, el pigmento naranja y el diámetro del tumor. (4) Además, las retinografías seriadas nos permiten el seguimiento del paciente a lo largo del tiempo.

La ecografía tiene un gran valor en la oncología ocular. En el estudio del melanoma permite analizar y medir criterios puramente ecográficos como son el ángulo kappa, la sombra acústica posterior, el grosor y el diámetro tumoral. (4) Además, permite detectar la presencia de fluido subretiniano con un doble pico retiniano o un desprendimiento de retina exudativo, así como estudiar la estructura ocular si los medios son opacos. (2)

La AF es una técnica muy utilizada por su gran utilidad en la evaluación de la funcionalidad del EPR, ya que este tejido presenta moléculas autofluorescentes (lipofuscina) y si se acumulan pueden dar un patrón de hiperautofluorescencia muy típica del melanoma. El estado funcional de este tejido es importante para evaluar la actividad del melanoma coroideo y detectar la presencia del pigmento naranja. (11)

Otra técnica es la OCT. Ésta realiza imágenes de cortes en la retina, EPR, coroides y esclera. Aunque, a mayor penetración presenta peor definición y la melanina reduce la transmisión de la luz, por ello no es útil para estudiar melanomas medianos o grandes, sino sólo los de pequeño tamaño. (12) Además, en ocasiones permite diferenciar los nevus y los melanomas coroides pequeños por el tamaño de la masa y por la sombra óptica, así como visualizar el fluido subretiniano y pigmento naranja que éstos presentan. (13) (14)

2. 5.3. Otras técnicas diagnósticas

También son utilizadas la Angiografía de Fluoresceína (AGF) o la Angiografía Verde de Indocianina (AVI), aunque son más útiles en el diagnóstico diferencial de una metástasis o hemangioma coroideo. (2)

Una nueva técnica es la Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (OCT-A), la cual no requiere inyección de contraste para visualizar la microvasculatura retinocoroidea. (15) Es útil para diagnosticar melanomas de coroides ya que permite visualizar patrones vasculares dentro del tumor. (16)

La resonancia magnética (RM) permite observar la invasión del nervio óptico y la órbita gracias al contraste con gadolinio. (2)

Por último, el Doppler en color estudia la vasculatura del tumor permitiendo un diagnóstico según la velocidad de flujo y los índices de resistencia, que son bastante característicos para cada tumor, diferenciando los tumores pigmentados de otras patologías. (2)

2. 6. Tratamiento

Hoy en día la detección, observación, control y tratamiento de los melanomas coroideos resulta de gran importancia para mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

Así, los objetivos principales del tratamiento son, por este orden, mejorar la supervivencia, mantener el ojo en su localización (evitando la enucleación) y preservar su visión. (2)

El tratamiento más frecuente es la radioterapia en cualquiera de las diferentes modalidades. La braquiterapia, sea de yodo o de rutenio, es quizás la modalidad más extendida, así como el haz de protones y la radioterapia por haz externo o fraccionada. Sin embargo, la radioterapia puede asociar desventajas, como la retinopatía, la neuropatía o la vasculopatía post-radioterapia. La termoterapia transpupilar (TTT) con láser diodo infrarrojo es usado como complemento de otros tratamientos. En cuanto a las opciones quirúrgicas, destacan la endorrección, la resección vía externa o la enucleación, reservada para tumores avanzados o complicaciones de la radioterapia como el glaucoma neovascular o recidivas no tratables de otra manera. (2) (17)

2. 7. Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial del melanoma coroideo, destacan otras lesiones tumorales o los pseudomelanomas, que son tumores con características similares a las del melanoma.

Las metástasis destacan por su frecuencia, ya que son los primeros tumores malignos coroideos en frecuencia (incluyendo tumores primarios y secundarios). El desprendimiento de retina y de coroides pueden parecer un melanoma cuando se realiza una RM.

Existen diferentes diagnósticos diferenciales, según se trate de tumores coroideos o de pseudomelanomas coroideos:

- Dentro del diagnóstico diferencial de los melanomas coroideos destacan: metástasis, hemangioma, nevus, cicatriz gliovascular, hiperplasia del EPR u osteoma.
- Dentro de los pseudomelanomas destacan enfermedades como: la degeneración macular asociada a la edad, luxación en el cristalino, un desprendimiento coroideo, una efusión uveal, una hemorragia vítrea o un granuloma coroideo circunscripto.

De la misma manera, también es importante el diagnóstico diferencial de las lesiones extraesclerales: nevus conjuntival, melanoma conjuntival y melanocitosis ocular. (18)

2. 8. Importancia de la retinografía en el diagnóstico de los melanomas coroideos

La retinografía, pese a la incorporación de nuevas técnicas de imagen, sigue siendo una de las fuentes principales para estudiar cualquier patología en el polo posterior. Permite obtener imágenes del fondo de ojo con una gran calidad, a través de los filtros visualizar con un mayor detalle las estructuras y las lesiones que puedan producirse en estas y, además, con las nuevas técnicas de campo amplio, fotografiar toda la masa del tumor en una sola imagen. Esto nos va a ser muy útil para controlar la evolución del tumor del paciente.

2.8.1. Características de los retinógrafos más extendidos: Optos, Clarus y Canon

En primer lugar, el retinógrafo Optos® (Optos California®, Optos PLC, Dunfermline, United Kingdom) incorpora la imagen de campo ultra amplio para así, poder identificar cualquier patología que apareciese de la periferia al polo posterior. Utiliza la tecnología Scanning Laser Ophthalmoscope (SLO). Esta tecnología incorpora longitudes de onda láser de baja potencia que realizan un barrido simultaneo mediante un láser verde (532 nm), el cual realiza un barrido desde la retina sensorial hasta el EPR y otro rojo (633 nm), que lo realiza desde el EPR hasta la coroides. Este barrido retiniano se consigue mediante unos espejos capaces de desplazar el haz de luz láser por toda la retina, obteniendo imágenes de alta definición con un campo de 200° en una sola captura. (19) (20)

El retinógrafo Clarus (CLARUS 700®, Carl Zeiss Meditec Inc., California, USA) es un retinógrafo de campo amplio, de 135°, que permite de manera sencilla realizar un fotomontaje automático que puede considerarse de campo amplio al llegar a los 200°. Este sistema puede capturar imágenes en color desde la mácula hasta la periferia lejana de manera clara y exacta con tecnología Broad Line. Esta técnica utiliza una rendija para iluminar cada parte de la retina por separado y así, reducir la dispersión y los efectos no deseados del ojo. Presenta diferentes funciones avanzadas: enfoque de precisión, brillo automático y punto de mirada, permitiendo así identificar cambios patológicos con el tiempo. Sin embargo, tiene los siguientes inconvenientes: puede existir inexactitud en el color al basarse en sistemas de diodos emisores de luz (LED) y, en ocasiones, no presenta una gran calidad en las imágenes porque el campo amplio se consigue mediante un auto montaje automático, perdiendo así detalles en la periferia. (21)



Figura 1. Imagen de retinógrafo Clarus de Zeiss. (21)

Por último, el retinógrafo digital con cámara Canon CF-60 (Canon Inc. Tokio, Japan) es un retinógrafo de campo normal que incorpora la tecnología de cámara Canon Electro Optical System (EOS), obteniendo imágenes de la retina con alta definición y resolución, facilitando así el diagnóstico de las diferentes patologías. Además, toma estas fotografías con flash bajo aumentando la comodidad del paciente, ya que éste sufre en menor medida “la imagen fantasma” que aparece tras ser tomada la fotografía. Sin embargo, el campo capturado es mucho menor (30° - 50°) que el de los anteriores instrumentos, pero, se puede realizar un fotomontaje con un mínimo número de fotos (unas siete). (22)



Figura 2. Imagen del retinógrafo Canon. (22)

En la tabla 1 se destacan las principales características de los tres retinógrafos descritos:

	Optos®	Clarus 700®	Canon CF-60
Campo	200°	135°	50°
Visualización	Vasos periféricos	Vasos centrales	Papila, mácula y arcadas de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)
Centrado	En fóvea	Desde fóvea hasta retina nasal	En fóvea

Tabla 1. Comparación de los retinógrafos Optos® y Clarus 700®. (22) (23)

2. 8.2. Diferencias entre el campo normal, el campo amplio y el campo ultraamplio

La retinografía de campo normal apareció en los años 20. Abarca 20° - 30 ° de campo, con un aumento hasta 50° - 60° y permite obtener una imagen de 75° solapando siete imágenes de 30°. Presenta diversas ventajas: permite obtener imágenes posteriores al ecuador, del fondo de ojo y del nervio óptico con un color muy similar al real. Pero, por otro lado, también presenta inconvenientes: no permite visualizar la retina periférica y está limitado por la alineación del paciente, las irregularidades en el enfoque, el astigmatismo corneal marginal, la mala fijación y los artefactos de los reflejos de luz.

La retinografía de campo amplio proporciona imágenes del polo posterior y más allá, desde el polo posterior hasta el ecuador con un campo de 150°. Sus principales ventajas son las siguientes: permite visualizar la retina periférica y disminuye los reflejos de la lente mediante la fibra óptica. Por otro lado, su principal inconveniente es la incapacidad de obtener imágenes a través de las opacidades de la lente.

Con la retinografía de campo ultra amplio se pueden obtener imágenes con un campo de 200°, el 82% de la superficie retiniana. En cuanto a sus ventajas, destacan: la visualización de la periferia retiniana con gran claridad, no necesita iluminación brillante, ni lentes de contacto y en muchas ocasiones, tampoco precisa dilatación pupilar. (24)

Estas diferencias de adquisición de imágenes, previamente descritas, hacen que nos planteemos si pueden tener deficiencias en las dimensiones y representaciones de las imágenes más periféricas de las masas melanocíticas coroideas.

2.8.3. Posibles artefactos y halos en la captura de las imágenes

Cuando se realiza la retinografía, se debe de comprobar la calidad de las imágenes tomadas y el cumplimiento del protocolo. El resultado final depende de la colaboración del paciente, alineamiento, ajuste y enfoque del sistema de adquisición de imágenes.

Las imágenes capturadas pueden presentar artefactos o halos dando lugar a diagnósticos incorrectos o incluso el anular el valor de la propia imagen. Los artefactos más comunes son los causados por huellas digitales, polvo o manchas por el movimiento del propio paciente. Éstos se reconocen como puntos con más intensidad. Otros pueden ser la suciedad del propio sistema óptico o manchas en la lente del retinógrafo creando un anillo luminoso en el centro de la imagen. Las imágenes capturadas se basan en tres fenómenos ópticos: reflexión, refracción y absorción de la luz entre el ojo y el detector, por lo que una alteración en alguno de ellos distorsionaría la imagen. Los halos se reconocen como puntos de luz de mayor intensidad, anillos luminosos o motas. Se pueden originar por la lente del retinógrafo, inexactitudes en el enfoque o reflejos de la lente intraocular del paciente. (25) Estos artefactos y halos pueden influir en las mediciones.

El objetivo de este trabajo consiste en evaluar el diámetro de las masas según se encuentren en diferentes localizaciones y en función del sistema de adquisición de imágenes para valorar si existen diferencias entre ellas debido a las aberraciones periféricas de las diferentes lentes o sistemas de adquisición de imagen de cada instrumento que se deban de tener en cuenta en la clínica habitual.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Las imágenes en color del polo posterior que realizan los retinógrafos CLARUS 700® y CANON® resultan útiles para el diagnóstico y seguimiento del melanoma de coroides, sin embargo, podrían presentar variabilidad en las mediciones entre ambos sistemas de adquisición de imágenes.

Por ello, en este trabajo, nos planteamos los siguientes objetivos:

1. Analizar y comparar las mediciones de las masas entre ambos sistemas de adquisición de imagen en función de la localización.
2. Analizar y comparar las mediciones de las masas entre ambos sistemas de adquisición de imagen en función del tamaño.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño del estudio

Este es un estudio retrospectivo, transversal, comparativo, de serie de casos consecutivos, de pacientes con imágenes retinográficas compatibles con diagnóstico de masa coroideas de aspecto melanocítico, benignas o no, de la unidad de Retina Médica del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Para realizarlo, se van a comparar las mediciones obtenidas de las retinografías adquiridas en los retinógrafos Clarus 700® y CANON® en todos los sujetos estudiados en las revisiones rutinarias de la propia unidad, entre octubre del 2019 y marzo del 2020. Todos los datos van a ser recogidos de las historias clínicas y de las pruebas de imagen.

4.2. Criterios de inclusión

- Pacientes con una lesión de aspecto melanocítico en la retinografía que acudiesen a revisión rutinaria al servicio.
- Pacientes que tuviesen retinografías en la misma fecha de ambos sistemas de adquisición de imagen.
- Masas en las que al menos se pudiesen medir los dos diámetros con un sistema de adquisición de imagen y uno del otro sistema de adquisición de imagen.

4.3. Criterios de exclusión

- Pacientes con lesiones cuyas imágenes tuviesen mala calidad o estuviesen desenfocadas.

4.4. Protocolo

A todos los pacientes se les dilató la pupila con colirio de Tropicamida®. Posteriormente, se realizaron las retinografías. Primero fue con el retinógrafo Clarus 700® y, a continuación, con el CANON®. El protocolo para adquirir las imágenes fue el siguiente:

1. Colocación del paciente en la mentonera.
2. Ajuste de la altura de la mesa o de la silla para que el paciente esté cómodo.
3. Ajuste de la altura del paciente alineando su ojo con la marca de la mentonera.
4. Explicación de dónde tiene que mirar el paciente.
5. Centrado y enfoque de la retina del ojo a examinar con ayuda del joystick.
6. Toma de la fotografía de dicho ojo.
7. Comprobación de las fotografías tomadas.

4.5. Metodología de las pruebas

Para el procedimiento de adquisición de imagen con los retinógrafos CLARUS 700® y CANON®, facilitados por el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, se siguió el siguiente protocolo:

1. Introducción de los datos de cada paciente.
2. Colocación del paciente y del operador.
3. Adquisición de la imagen intentando centrar la masa en el centro de la retinografía
4. Con el siguiente retinógrafo, intentar que la imagen se pareciera lo máximo posible a la del otro sistema de adquisición de imagen teniendo en cuenta las referencias anatómicas.

4.5.1. Mediciones realizadas con el retinógrafo CLARUS 700®

Con el CLARUS 700®, se seleccionó una imagen que estuviese centrada en la masa melanocítica a estudio, que presentara mayor calidad y que mejor se pudiese analizar.

Con la herramienta de la regla del CLARUS 700® se midió el diámetro mayor de la masa en milímetros y esa medición se denominó “diámetro mayor”. A 90 grados de esta medición se realizó la medición del “diámetro perpendicular” en milímetros en el punto donde la masa fuese mayor de tamaño.

Posteriormente, con la herramienta de cálculo de área, se fue seleccionando el borde externo de la masa para el cálculo de su área en milímetros cuadrados.

Finalmente, con la herramienta de regla, se midió el diámetro vertical de la papila trazando una recta de superior a inferior de la papila, con el objetivo de tenerlo de referencia para las mediciones de la masa con el retinógrafo.

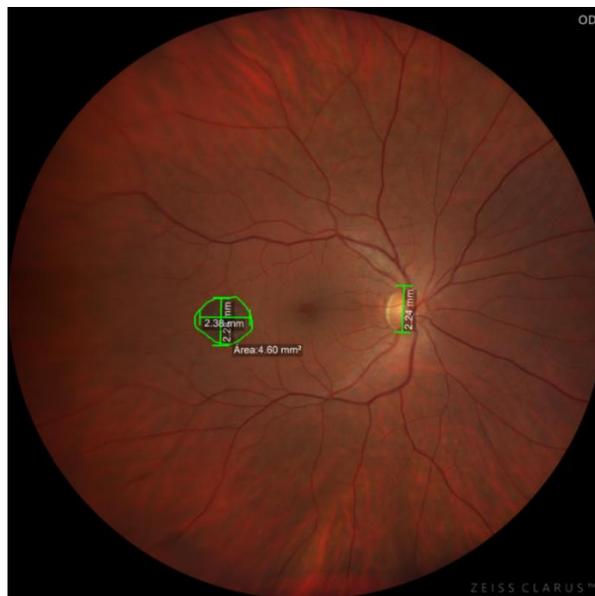


Figura 3. Imagen de medición realizada con el retinógrafo CLARUS 700®. En esta imagen podemos observar en el lado izquierdo cómo se ha medido el diámetro mayor de la masa y el perpendicular a él, el menor. Además, la línea que rodea dicha masa sería la extensión de la misma. La recta vertical de la derecha pertenecería al límite de la papila. Según su localización, esta imagen pertenecería a la zona 2.

Se seleccionaron y guardaron todas las imágenes medidas con el CLARUS 700® con el objetivo de que sirviesen de referencia para las mediciones con el retinógrafo de CANON®.

4.5.2. Mediciones realizadas con el retinógrafo CANON®

Basándose en las mediciones realizadas previamente, se escogía la imagen más semejante realizada en el mismo día con el retinógrafo CANON® a través de la aplicación mencionada anteriormente, EyeCap®. Dicha aplicación tiene dos herramientas:

- Selección de los límites de la papila con dos puntos de referencia, que se dispusieron exactamente en el mismo punto donde se realizaron las mediciones de papila con el CLARUS 700®. A partir de estos límites de referencia, la herramienta es capaz de hacer mediciones.

- Medición de los diámetros mayor y perpendicular de la masa, basándose en los límites anatómicos observables en la retinografía CLARUS 700® (vasos sanguíneos, drusas, alteraciones en el EPR, hemorragias...) con el objetivo de realizar las mediciones lo más similares a la prueba previa.

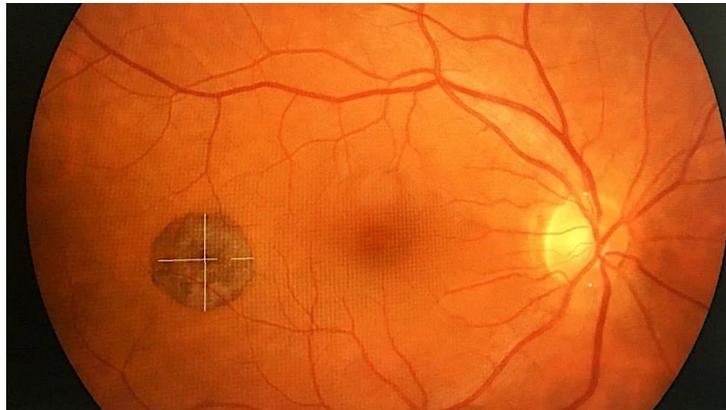


Figura 4. Imagen de medición realizada con el retinógrafo CANON®. En la parte izquierda de la imagen se puede observar cómo se ha trazado el diámetro mayor de la misma y a 90 grados el menor.

4.5.3. Clasificación de las masas

4.5.3.1. Clasificación en función de la localización

Se dividió la retina en tres áreas basándose en la distancia desde el nervio óptico hasta la fovea. Basándose en estas áreas, se dividió la muestra en tres grupos en función de la localización:

- Zona 1: teniendo de referencia la distancia entre el nervio óptico (NO) y la fovea, y centrándose en el NO.
- Zona 2: teniendo de referencia dos distancias entre el NO y la fovea y centrándose en el nervio óptico. Aquí se excluye la localización del grupo 1.
- Zona 3: masas que se encuentran más alejadas que las del grupo 1 y 2.

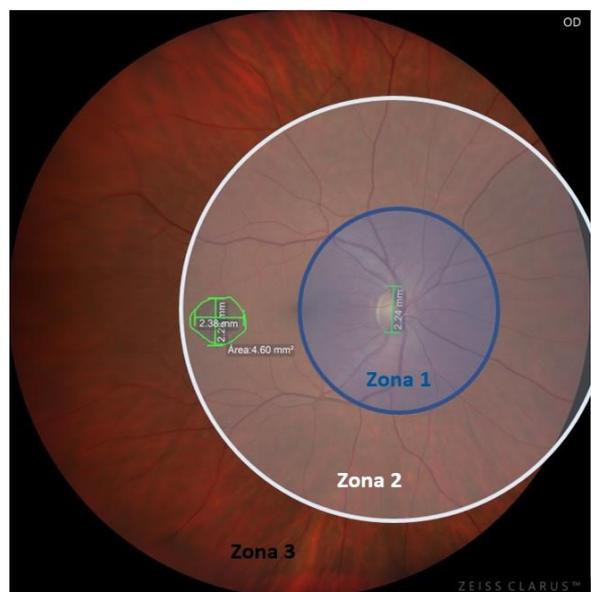


Figura 5. Imagen de la clasificación según su localización. El área delimitada de color azul corresponde a la zona 1, el área delimitada de color blanco a la zona 2 y el resto de área restante a la zona 3.

4.5.3.2. Clasificación en función del tamaño

- Pequeñas: menores a 5 mm de diámetro mayor.
- Medianas: entre 5-10 mm de diámetro mayor.
- Grandes: mayores a 10 mm de diámetro mayor.

4.6. Creación de la base de datos

Se diseñó una tabla *Excel Microsoft Office 2007*, donde se recopilaron todos los parámetros de medición de los pacientes, hasta lograr un total de 28.

Posteriormente, cuando ya había un total de 28 pacientes, se añadieron las columnas, siendo este el formato de esta tabla:

- Columna 1: Número de Identificación.
- Columna 2: Diámetro mayor en Clarus
- Columna 3: Diámetro localizado a los 90° del diámetro mayor en Clarus
- Columna 4: Diámetro papila en Clarus
- Columna 5: Diámetro mayor en Canon
- Columna 6: Diámetro localizado a los 90° del diámetro mayor en Canon
- Columna 7: Área de extensión en Clarus
- Columna 8: Localización en Clarus

Los datos recogidos se han seudonimizados para el estudio, de acuerdo con la Ley 3/2018 de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. Se ha garantizado la existencia de una separación técnica y funcional entre el alumno y quienes realizan la seudonimización y conservan la información que posibilita la reidentificación de los sujetos a los que pertenecen los datos, en los términos exigidos por la Disposición Adicional 17ª de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

A continuación, comenzó el cálculo y estadística de todos estos datos.

4.7. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se ha utilizado la versión 13 del programa informático *Stata*:

- Se ha estudiado la normalidad de las variables con la prueba de Shapiro-Wilk.
- Se han realizado las comparaciones con pruebas no paramétricas, por el pequeño tamaño de la muestra con la prueba de Kruskal-Wallis.

5. RESULTADOS

5.1. Estadística descriptiva

5.1.1. Pacientes

Se recopilaron las imágenes de las masas melanocíticas de un total de 28 pacientes.

5.1.1.1. Edad

La edad media en el momento de incluir a todos los pacientes fue de 69,39 años con una desviación típica de 13,08. El menor valor fue 44 años y el mayor 91.

5.1.1.2. Sexo

La Tabla 2 muestra los valores totales en función del sexo.

Sexo	Masculino	7 (25%)
	Femenino	21 (75%)

Tabla 2. Datos descriptivos según el sexo de los pacientes.

Las masas incluidas en este estudio pertenecieron 7 a hombres (25%) y 21 a mujeres (75%).

5.1.1.3. Diagnóstico

La Tabla 3 muestra los resultados sobre el diagnóstico de las masas de los pacientes.

Diagnóstico	HCEPR	1 (3,6%)
	Efélide	1 (3,6%)
	Nevus	19 (67,9%)
	Melanoma	7 (25%)

Tabla 3. Datos descriptivos según el diagnóstico de los pacientes.

El 3,6% de los pacientes presentaba hiperplasia congénita del epitelio pigmentario de la retina (HCEPR) un subtipo de nevus, otro 3,6% efélide (como una peca), el 67,9% un nevus y el 25% un melanoma.

5.1.1.4. Número de factores de riesgo (FFRR)

En la Tabla 4 se recopila la media del número de factores de riesgo con la desviación estándar.

Número de FFRR : media ± DS (rango)	Masas Benignas	1,04 ± 0,92 (0-3)
	Masas Malignas	5,43 ± 1.13 (3-6)

Tabla 4. Datos descriptivos según el número de factores de riesgo de los pacientes.

Al comparar el número de factores de riesgo en función de la benignidad o malignidad de la masa, se observó la media de factores de riesgo en el grupo de pacientes con masas benignas era de 1,04 con una desviación de 0,92, en comparación 5,43 factores de riesgo de malignidad de media con una desviación de 1,13 en el grupo de pacientes con masas malignas.

5.1.2. Características de la masa

5.1.2.1. Localización

En la Tabla 5 y Gráfica 1 se muestra la distribución de las masas en función de la localización. El mayor porcentaje de las masas correspondía a la zona 3 (42,9%), seguida de la zona 2 (39,3%) y la zona 1 (21,4%).

Localización	1	6 (21,4%)
	2	11 (39,3%)
	3	12 (42,9%)

Tabla 5. Datos descriptivos según la localización de la masa.



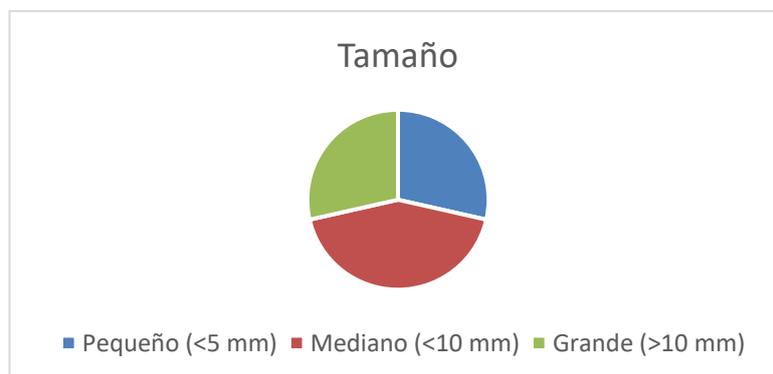
Gráfica 1. Distribución según la localización de la masa.

5.1.2.2. Tamaño

La Tabla 6 y Gráfica 2 representan la distribución de las masas en función del tamaño. El 28,6% de las masas eran pequeñas, es decir menores de 5 milímetros, el 42,95% medianas, y el 28,6% grandes, mayores de 10 milímetros.

Tamaño	Pequeño (<5 mm)	8 (28,6%)
	Mediano (<10 mm)	12 (42,95%)
	Grande (>10 mm)	8 (28,6%)

Tabla 6. Datos descriptivos según el tamaño de la masa.



Gráfica 2. Distribución según el tamaño de la masa.

5.1.3. Dimensiones de la masa

La Tabla 7 compara las dimensiones de las masas en función de su naturaleza benigna o maligna:

Dimensiones (mm)		Masas benignas	Masas malignas	Total
Diámetro mayor	CANON	6,56 ± 3,41	9,90 ± 3,54	7,00 ± 3,53
	CLARUS	6,95 ± 3,33	13,98 ± 4,90	8,71 ± 4,81
Diámetro perpendicular	CANON	5,99 ± 3,37	9,32 ± 3,32	6,57 ± 3,53
	CLARUS	5,85 ± 2,78	10,32 ± 3,12	6,97 ± 3,43
Área (mm ²)	CLARUS	36,89 ± 32,97	116,99 ± 64,56	57,65 ± 55,10
Diámetros no valorables	CANON	3	6	9
	CLARUS	0	0	0

Tabla 7. Datos descriptivos según las dimensiones de la masa.

Sin embargo, también existieron excepciones en las mediciones. En un caso, debido a la gran dimensión de la masa, para que ésta estuviese centrada en el retinógrafo de CANON®, se cortó la papila en la fotografía, por lo que la papila no se pudo medir de manera vertical (estaba cortada), sino de manera oblicua. Se tomó como referencia la marca anatómica de los vasos sanguíneos en ambos sistemas de medición para normalizar las mediciones. En dos casos, debido a las localizaciones de las masas (ambas pertenecían a la zona 3), no se podían fotografiar en una misma retinografía la masa y la papila, por lo que se tomaron de marcas de referencia la distancia entre dos ramificaciones de un vaso consecutivas tanto en el retinógrafo de CANON® como en el CLARUS 700®. Hubo un total de 9 diámetros (mayores o menores) que no fueron valorables porque por su tamaño no se podían observar en su totalidad con el retinógrafo de CANON®.

5.2. Estadística comparativa

Se ha estudiado la normalidad de las variables, presentando todas ellas una distribución normal. Sin embargo, por el pequeño tamaño muestral del estudio, se ha decidido utilizar pruebas no paramétricas.

Para el análisis estadístico de las variables de la muestra se ha empleado el test no paramétrico Kruskal-Wallis, en el cual se compararon los retinógrafos CANON® y CLARUS 700® en función de la localización de la masa, el tamaño de la masa, los factores de riesgo y la presencia de malignidad. Para poder encontrar significación estadística en esta prueba es necesario que $p \leq 0,05$.

	Diferencia de longitud mayor	Diferencia de longitud perpendicular
En función de la localización de la masa	p=0,819	p=0,860
En función del tamaño de la masa	p=0,700	p=0,254
En función de los factores de riesgo	p= 0,957	p=0,578
En función de la presencia de malignidad	p= 0,648	p=0,224

Tabla 8. Datos comparativos según las diferencias de longitud mayor y longitud perpendicular.

La Tabla 8 muestra el valor de la prueba de significación p de las diferencias de longitud mayor y perpendicular en función de la localización de la masa, el tamaño de la masa, los factores de riesgo y la presencia de malignidad. Se puede observar que no ha habido diferencias estadísticamente significativas en las mediciones con CANON® y CLARUS 700® ($p > 0,05$).

6. DISCUSIÓN

El melanoma coroideo es la neoplasia intraocular primaria más frecuente en la edad adulta. (1) Su epidemiología es variada y existen diversos factores de riesgo y predisponentes, siendo el principal la edad. (2) (3) El diagnóstico precoz y el tratamiento temprano y preciso son de especial importancia para mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes y evitar una posible metástasis. (2) La exactitud y confiabilidad en las mediciones ecográficas y retinográficas es de vital importancia en el diagnóstico y tratamiento de las masas pigmentadas coroideas, ya que la altura y los diámetros son factores claves, no solo para el diagnóstico, sino para el cálculo de la dosis de radioterapia o para decidir la indicación de enucleación.

En la actualidad, existen diferentes técnicas de imagen para la detección y monitorización del melanoma de coroides. La ecografía es uno de los métodos más importantes tanto para la realización de mediciones como para valorar características tisulares ecográficas claves en el diagnóstico, como el ángulo kappa o la excavación coroidea. (2) (4) Sin embargo, la retinografía ha resurgido como prueba clave tras la nueva clasificación de los factores de riesgo de masa melanocítica maligna de Shields y colaboradores. (4) En estudios realizados anteriormente, autores como Shields y colaboradores (4) habían evaluado el riesgo de transformación del nevus en melanoma en función del incremento de su tamaño. En los primeros estudios (5) no dieron mayor importancia a las dimensiones melanocíticas debido a las dificultades para medirlas de manera fiable. Sin embargo, actualmente, con los nuevos retinógrafos las mediciones presentan una mayor fiabilidad, dando lugar a que los criterios diagnósticos cambien a nivel internacional, eliminando los más obsoletos e introduciendo nuevos como es el diámetro de la masa. (4) Posiblemente, las nuevas cámaras retinográficas de campo amplio, con softwares que permiten las mediciones con una mayor exactitud y confiabilidad han tenido mucho que ver con este nuevo protagonismo de las mediciones realizadas mediante retinografía.

Las imágenes del fondo de ojo obtenidas con estos instrumentos han ido evolucionando a lo largo del tiempo, desde la captura de imágenes de 30 grados (campo normal) hasta unos 200 grados (campo ultra amplio). Estas imágenes permiten una mayor visualización de la retina periférica, pero sin perder resolución del polo posterior del ojo. (24) Hoy en día, estos instrumentos resultan de gran utilidad para el diagnóstico y tratamiento del melanoma de coroides por su buena calidad de imagen, por permitir estudiar las masas en su totalidad, con menor probabilidad de fragmentar la masa en diferentes imágenes y por ser técnicamente sencillo realizar mediciones al tener programas con herramientas muy intuitivas. Sin embargo, también existen diferencias entre los distintos retinógrafos que nos hacen plantear si la medición y seguimiento de los melanomas y masas melanocíticas coroideas puedan no ser concordantes por la existencia de aberraciones que alteren la imagen y creen inexactitud en las mediciones.

En el presente estudio se ha tratado de evaluar si existen diferencias en las mediciones en función de la localización antero-posterior de las masas o en función de su tamaño comparando las imágenes de dos diferentes retinógrafos disponibles en el Hospital Universitario Miguel Servet: uno de campo amplio, el CLARUS 700® y otro retinógrafo digital convencional, el de CANON®.

Los resultados obtenidos en este estudio han mostrado que las mediciones realizadas con los retinógrafos CLARUS 700® y CANON® no presentan diferencias estadísticamente significativas entre las masas en función del tamaño o de la localización, es decir, las mediciones con los diferentes retinógrafos son concordantes. Basándonos en esta premisa de fiabilidad de las mediciones con ambos equipos, se deduce que ambos aparatos son aptos para medir las masas melanocíticas coroideas y resultan similares en cuanto a precisión de medición.

Sin embargo, sí que se han observado ventajas y desventajas a la hora de realizar las mediciones en función de la localización y el tamaño de la masa melanocítica. Según la localización, el retinógrafo CLARUS 700® permite realizar mediciones de manera más sencilla, sin importar la localización de la masa ni precisar referencias anatómicas. Además, con este instrumento, el límite de la masa es más preciso de analizar porque está mejor delimitada por el contraste de color. Por otro lado, con el retinógrafo CANON® es más difícil adquirir las imágenes de las masas periféricas: requiere la colaboración del paciente y una referencia anatómica para realizar las mediciones (en nuestro caso, la papila), por lo que resulta difícil medir imágenes alejadas de la papila y son más pasos para realizar la medición, pudiéndose de acumular los errores de medición. Alternativamente, se pueden tomar otras referencias, pero dan lugar a mayores imprecisiones. Por todo ello, con el retinógrafo CLARUS 700® es más sencillo y rápido adquirir una imagen completa de la masa, sin importar la localización, incluso en las masas periféricas y si se toma la fotografía bajo midriasis farmacológica.

En función del tamaño, con el sistema de adquisición de imágenes CLARUS 700®, resulta más sencillo delimitar el borde de la masa ya que no requiere la presencia de referencias anatómicas y, además, presenta los límites con una mayor definición porque cambia sutilmente el color de las imágenes dándoles un aspecto más pigmentado. Pero, a pesar de que cambiar el color facilita su medición, puede dificultar la interpretación en el diagnóstico diferencial, resultando esto último de gran importancia. Aunque, con el sistema de CANON® la tonalidad y color de la masa es más real, resulta complejo a nivel técnico adquirir la imagen en su totalidad en las grandes masas, siendo imposible en aquellas en las que el campo es mayor de 50 grados. Esto último, el pequeño campo que abarca, junto con la pobre visualización de la retina periférica, son las principales desventajas que presenta el retinógrafo CANON®. Además, también requiere la colaboración del paciente, una buena dilatación y unos medios no muy opacos. Así, en función del tamaño de la masa el CLARUS 700® es más útil porque realiza imágenes que permiten estudiar la masa al completo independientemente de la referencia anatómica que se tome.

Otro punto para tener en cuenta cuando se realiza una retinografía es el alineamiento, ajuste y enfoque del sistema, ya que estos instrumentos se basan en los fenómenos ópticos de la reflexión, refracción y absorción de luz, por lo que una alteración podría disminuir la calidad de la imagen presentado artefactos, machas o halos en ellas. Por ello, esto se ha tenido en cuenta a la hora de seleccionar la imagen adecuada, ya que podría haber ocasionado errores en las mediciones.

Además, cada retinógrafo presenta un sistema diferente para capturar las imágenes. Optos® utiliza la tecnología SLO, la cual permite detectar patologías independientemente de que exista opacidad en los medios, el sistema CLARUS 700® usa la tecnología Broad Line de fotografía digital, en la que el color de las imágenes puede ocasionar un falso diagnóstico

diferencial y, CANON®, emplea la tecnología de cámara de Canon EOS, en el que el análisis de las imágenes se realiza de forma subjetiva. Comparándolas, los retinógrafos de campo ultra amplio (Optos®) y de campo amplio (CLARUS 700®), a diferencia de los retinógrafos de campo normal (CANON®), permiten un seguimiento más eficaz del melanoma de coroides, ya que las masas melanocíticas se pueden observar en una única imagen minimizando así las aberraciones periféricas. Además, no necesitan dilatar al paciente, se puede realizar con pupilas pequeñas, en un intervalo de tiempo muy pequeño y, aún si existe opacidad de medios. Esto último es posible gracias a la tecnología Broad Line, el amplio espectro de luz LED que emite consigue reducir la dispersión ocular causada por estas opacidades. Pero, también presentan ciertas limitaciones: la zona de inserción de la retina con la ora serrata no se puede visualizar completamente y pueden existir artefactos o halos.

Finalmente, comparando los tres sistemas de adquisición de imágenes, Optos® obtiene un campo ultra amplio con una única foto, CLARUS 700® necesita un auto montaje para obtener un campo ultra amplio y CANON® es el que menor campo presenta, aunque con un montaje se puede obtener un campo mayor, pero es más complicado. Por todo esto, CLARUS 700® permite evaluar de manera más fácil lesiones grandes y periféricas que son complejas de analizar con el retinógrafo CANON®, al permitir estudiar la lesión entera sin importar su localización. Pero, por otro lado, la cámara del CANON® presenta la ventaja de que toma las fotos con luz más natural.

Hay que tener presente algunas limitaciones del estudio. La primera, el uso de test no paramétricos debido a la n del estudio, ya que son menos potentes y no detectan posibles diferencias. La segunda, las mediciones se realizaron de manera manual, no automática y, aunque se ha seguido un protocolo de medición de imágenes que estandarizase el proceso, puede dar lugar a errores o sesgos de medición.

Resumiendo este estudio, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con los retinógrafos CLARUS 700® y CANON®, el CLARUS 700® permitió mediciones completas en más casos que el CANON®. También se ha observado con los resultados obtenidos que el CLARUS 700® permite estudiar la masa al completo y obtener las imágenes de manera más rápida y sencilla, por lo que las imágenes resultan más fiables. Pero, por el contrario, existe una saturación del color original, lo que se debe de tener en cuenta en el diagnóstico diferencial.

7. CONCLUSIONES

1. Las mediciones de las masas melanocíticas de fondo de ojo realizadas con el retinógrafo digital Canon® y el retinógrafo Clarus® son similares, sin influir la localización de las masas (anterior, media o posterior) en su medición. Las mediciones con el retinógrafo CLARUS 700® fueron más sencillas de realizar al no precisar la colaboración del paciente para la toma de la imagen, y por la sencillez en la herramienta de medición del sistema informático, que no precisa mediciones intermedias de la papila, facilitando la medición de las masas alejadas de ésta.
2. No se han visto diferencias en las mediciones de las masas melanocíticas de fondo de ojo entre el retinógrafo digital Canon® y el retinógrafo Clarus® en función de su tamaño. Las mediciones con el retinógrafo CLARUS 700® resultaron más sencillas al disponer del total de la masa en una misma retinografía en la mayoría de los casos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: Relatively rare but deadly cancer [Internet]. Vol. 31, Eye (Basingstoke). Nature Publishing Group; 2017:241–57. Available from: <http://www.nature.com/articles/eye2016275>
2. Jack J Kanski BB. Oftalmología Clínica. 7th Edition. Elsevier España S. L. Barcelona (España); 2012. 909 p.
3. Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, Marr BP, Carvajal RD. Uveal melanoma: Epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. Clin Ophthalmol. 2017;11:279–89.
4. Shields CL, Dalvin LA, Yu MD, Ancona-Lezama D, Di Nicola M, Williams BK, et al. CHOROIDAL NEVUS TRANSFORMATION INTO MELANOMA PER MILLIMETER INCREMENT IN THICKNESS USING MULTIMODAL IMAGING IN 2355 CASES: The 2019 Wendell L. Hughes Lecture. Retina [Internet]. 2019:1852–60. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006982-201910000-00003>
5. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter P, Cater JR. RISK FACTORS FOR GROWTH AND METASTASIS OF SMALL CHOROIDAL MELANOCYTIC LESIONS. Ophthalmology 1995;102:1351-61.
6. Hoberman DM, Dinh DH, Mashayekhi A, Shields JA. Choroidal Nevus Transformation Into Melanoma. 2018;127:981–7.
7. Caltabiano R, Puzzo L, Barresi V, Ieni A, Loreto C, Musumeci G, et al. ADAM 10 expression in primary uveal melanoma as prognostic factor for risk of metastasis. Pathol Res Pract [Internet]. 2016;212:980–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2016.08.003>
8. Hamal D, Limbu B, Sthapit PR, Pradhan E, Shrestha R, Saiju R. Choroidal Melanoma: Our Experience. Nepal J Ophthalmol. 2019;11:64–73.
9. Sierra E, Clavé L, Marrugo AG, Millán MS. Segmentación del disco óptico en imágenes del fondo de ojo mediante morfología matemática en color y contornos activos. <http://opilab.utb.edu.co> 2010;1(1):2010.
10. Dinarès Fernández M. C. Estudio de la vía de señalización de 4E-BP1. Implicaciones pronósticas y terapéuticas en el melanoma uveal. Departament de Ciències Morfològiques Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. 2017
11. Shields CL, Bianciotto C, Pirondini C, Materin MA, Harmon SA, Shields JA. AUTOFLUORESCENCE OF ORANGE PIGMENT OVERLYING SMALL CHOROIDAL MELANOMA. RETINA Oct;27:1107–11.
12. Arévalo J. F., García R. A., Fernández C.F. Características de metástasis coroideas en tomografía de coherencia óptica (OCT). Rev Oftalmol Venez; 60:175-190
13. Shields CL, Manalac J, Das C, Saktanasate J, Shields JA. Review of spectral domain enhanced depth imaging optical coherence tomography of tumors of the choroid. Indian J Ophthalmol. 2015;63:117–21.
14. Shields CL, Pellegrini M, Ferenczy SR, Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of intraocular tumors: From placid to seasick to rock and rolling topography - The 2013 Francesco orzalesi lecture. Retina. 2014;34:1495–512.
15. Falavarjani KG, Scott AW, Wang K, Han IC, Chen X, Klufas M, et al. Correlation of

- multimodal imaging in sickle cell retinopathy. *Retina*. 2016;36:S111–7.
16. Cennamo G, Romano MR, Breve MA, Velotti N, Reibaldi M, De Crecchio G, et al. Evaluation of choroidal tumors with optical coherence tomography: Enhanced depth imaging and OCT-angiography features. *Eye* [Internet]. 2017;31:906–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2017.14>
 17. Lozano V, Heras E, Armas K, Medina Mesa E, Pereda D. Actualización en el manejo del melanoma coroideo. *Arch la Soc Canar Oftalmol*. 2008;:99–105.
 18. María C, María D, Binda C, Cejas C, Zuk C, Greco M, et al. Melanoma De Coroides. *Rev Argentina Radiol*. 2005;69(1):9–20.
 19. Optos.com - Products [Internet]. [cited 2020 Mar 2]. Available from: <https://www.optos.com/en/products/>
 20. Bañuelos J, Martín L, Fernandez JL. Técnicas de imagen de campo amplio de segmento posterior. *Boletín de la Soc Oftalmol de Madrid*. Available from: <https://sociadofthalmologicademadrid.com/revistas/revista-2014/m2014-09.html>
 21. Cámara de fondo de ojo ZEISS CLARUS 700 - Medical Technology | ZEISS España [Internet]. [cited 2020 May 28]. Available from: <https://www.zeiss.es/meditec/product-portfolio/captura-de-imagenes-del-fondo-del-ojo/clarus-700.html#intro>
 22. Digital Non-Mydriatic Retinal Cameras | CR-2 | Canon USA [Internet]. [cited 2020 Mar 2]. Available from: <https://www.usa.canon.com/internet/portal/us/home/products/details/eyecare/digital-non-mydriatic-retinal-cameras/cr-2>
 23. Matsui Y, Ichio A, Sugawara A, Uchiyama E, Suimon H, Matsubara H, et al. Comparisons of Effective Fields of Two Ultra-Widfield Ophthalmoscopes, Optos 200Tx and Clarus 500 Biomed *Rea Int*. ;2019:7436293 [Internet]. [cited 2020 Mar 2]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/7436293/>
 24. Shoughy SS, Arevalo JF, Kozak I. Update on wide- and ultra-widfield retinal imaging. *Indian J Ophthalmology*. 2015;63:575-81. [Internet]. [cited 2020 Mar 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4652247/>
 25. Mora AD, Fonseca JM. Metodologia para a deteção de artefactos luminosos em imagens de retinografia com aplicação em rastreio oftalmológico. *RISTI - Rev Iber Sist e Tecnol Inf*. 2014 Jun 1;:51–63.