

Citología Cervical

*Silvana Varela Martínez**

INTRODUCCION

La citología es el estudio de células individuales que tiene el propósito de detectar anormalidades morfológicas de las células examinadas que provienen de la descamación de superficies epiteliales, de líquidos corporales o se obtienen por aspiración con aguja.¹

La citología cervical o cervico-vaginal, estudia las células exfoliadas de la unión escamo columnar del cuello uterino y ha sido por años el principal método de búsqueda de cáncer cervico uterino, ampliamente reconocido por programas de control y prevención de cáncer como un test que ha reducido la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino. Algunos datos indican que programas bien organizados de búsqueda citológica de cáncer, han disminuido la mortalidad por este cáncer hasta en un 70%.²

El carcinoma de cuello uterino es la segunda causa de muerte por neoplasia maligna en todo el mundo y el más común en países en desarrollo. En el año 2000 se reportó más de 37, 000 muertes por este cáncer en América, de las cuales 83.9% ocurrieron en América Latina. En Honduras el cáncer de cuello uterino constituye el 50% de los tumores malignos que afectan la población femenina.^{3,4}

Además de la detección de lesiones premalignas y malignas, la citología vaginal proporciona información sobre el estado hormonal de la paciente y presencia de microorganismos. La fortaleza del método se basa en décadas de experiencia en su uso, bajo costo, alta especificidad y que las lesiones identificadas pueden ser fácilmente tratables.

Entre las limitaciones del test se encuentra que la toma de la muestra es un proceso potencialmente embarazoso para la paciente, por lo cual en ciertas culturas es difícil de implementar, se considera un método invasivo que requiere personal entrenado y tiene moderada sensibilidad.

El objetivo de esta revisión es presentar generalidades sobre la citología cervical y la importancia que tiene este examen en la detección precoz del cáncer de cuello uterino, unificar la técnica de toma de la muestra y proporcionar una guía para la interpretación del informe.

HISTORIA

El desarrollo de la citología como campo de estudio de la medicina, necesitó dos condiciones: el concepto de célula y la invención del microscopio. A pesar de que la invención del microscopio data del siglo XVI, el concepto de célula logró aceptación hasta el siglo XVIII por lo que la citología como herramienta diagnóstica tiene sus comienzos a partir del siglo XIX.

A principios del siglo XVII los hermanos Janssen usaron las lentes para crear el microscopio, lo que permitió observar las estructuras celulares con un aumento de 60 veces en relación al tamaño normal, sin embargo, los microscopios de esa época producían distorsión de imágenes y tenían bajo poder de resolución por lo que al inicio no tuvieron mucha aceptación y no fueron utilizados. Uno de los padres de la citología fue Johannes Müller, de Berlín, quien en 1838 editó una monografía sobre células tumorales malignas; a principios del siglo XIX Joseph Récamier inventó el espéculo vaginal con el cual podía visualizar el cuello uterino y obtener células de la vagina y del cuello uterino.⁵⁻⁷

* Anatomopatóloga. Laboratorio Central de Citología. Secretaría de Salud.
Dirigir correspondencia: al correo electrónico: sedisalab@yahoo.com

La citología ginecológica comienza, en sentido estricto, en 1943 con George N. Papanicolaou, quien nació en 1883 en Grecia, estudió Medicina en Atenas y en 1913 emigró a Estados Unidos de América, trabajó varios años en investigación en la Universidad de Cornell de Nueva York, donde se dedicó a estudiar, en animales, el comportamiento cíclico hormonal del epitelio vaginal. En 1917 publicó en el "American Journal of Anatomy" su famoso escrito "Existencia de un ciclo típico estrogénico en animales; estudio de los cambios fisiológicos y patológicos" que fue la base del estudio de toda su vida. Durante este estudio descubrió la presencia de células tumorales en algunos frotis. El Dr. Papanicolaou dedicó cuarenta y cinco años al estudio de la citología exfoliativa; desde 1923 la propuso como un método para diagnóstico de cáncer uterino, sin embargo el método no tuvo aceptación. El Dr. Papanicolaou continuó estudiando y mejorando las técnicas de extendido vaginal y cervical así como técnicas de conservación y tinción de las células. En 1942 publicó la técnica de tinción que conocemos actualmente como Técnica de Papanicolaou; finalmente en 1943 junto al ginecólogo Traut publicó su trabajo, "Diagnóstico de cáncer uterino mediante frotis vaginal" trabajo que significó el reconocimiento internacional de la citología ginecológica. En años posteriores el nuevo método tuvo gran aceptación, perfeccionamiento y difusión. La persistencia y dedicación del Dr. Papanicolaou permitió hacer de la citología y del frotis vaginal una herramienta clínica común, lo que ha resultado en una disminución del 70% de muertes por cáncer uterino en los últimos 40 años.⁶⁻⁸ Actualmente la citología vaginal con tinción de Papanicolaou constituye el método por excelencia de tamizaje para detección temprana de cáncer de cuello uterino.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de cuello uterino es el cáncer más frecuente en Honduras, representa el 40% de todas las neoplasias malignas de la población en general y el 50% de los tumores malignos que afectan a la población femenina,⁴ con tasas estimadas de incidencia y mortalidad de 30.6 y 17.2 por 100,000 habitantes, respectivamente.⁹

En 1991 se crea el Programa Nacional para el Control del Cáncer de la Secretaría de Salud con el objetivo general de disminuir la morbilidad y mortalidad por tumores malignos en la población hondureña y el objetivo específico

de coordinar, dirigir y supervisar todas las actividades encaminadas a la prevención, detección y tratamiento oportuno de los tumores malignos. Este programa define como una de sus prioridades la detección temprana del cáncer de cuello uterino, contempla como población de mayor riesgo a mujeres entre 30 y 59 años y, considerando la capacidad real de respuesta de los laboratorios de citología, establece un período de cada 3 años para la realización del test. Los resultados obtenidos por las acciones realizadas por el programa incluyen: el aumento del porcentaje de cobertura de la población de riesgo de 11.3% en 1991 al 30.8 % en el año 2002 y disminución del porcentaje de diagnóstico de lesiones invasoras de cuello uterino de 16.4% en 1991 a 5.2% en el año 2002.¹⁰

El éxito de la citología cervical como método de tamizaje para la detección de cáncer de cuello uterino se debe a su relativa simplicidad y bajo costo del examen. La búsqueda regular de cáncer de cuello uterino mediante citología reduce tanto la mortalidad como la incidencia de cáncer invasor en la población estudiada; el tamizaje anual citológico puede reducir hasta en un 95% la incidencia por carcinoma escamoso invasor, sin embargo a pesar del conocimiento que la práctica rutinaria de frotis vaginal es efectiva, no hay consenso de cual es el período o intervalo adecuado para realizarlo. La Sociedad Americana de Cáncer recomienda que se debe realizar una búsqueda anual a todas las mujeres con vida sexual activa y menores de 30 años, después de los 30 años una vez que se documenten 3 exámenes negativos consecutivos puede realizarse cada 2 ó 3 años.¹¹

En Honduras, mediante acuerdo Presidencial N° 0311-97 se emitió el Manual de Normas y Procedimientos para la Prevención y Control del Cáncer Cervico Uterino en el que se define como grupo de mayor riesgo a las mujeres de 30 a 59 años y establece que se debe realizar el examen citológico, prioritariamente, a toda mujer comprendida en este rango de edad y posteriormente a toda mujer sexualmente activa; si el resultado es negativo por malignidad el examen se repetirá en 3 años.¹²

PROCEDIMIENTO

I.-SOLICITUD DEL EXAMEN

La hoja de solicitud de examen citológico es la principal comunicación entre el laboratorio y el médico, la misma

debe llenarse con todos los datos requeridos y con letra legible antes de realizar la toma de la muestra; la Secretaría de Salud cuenta con una boleta de solicitud e informe de citología unificada.¹²

II.-TOMA DE LA MUESTRA

Los siguientes son requisitos para la obtención de una muestra citológica con condiciones óptimas para su evaluación:

- El examen no debe realizarse durante la menstruación o antes de 3 días de finalizado el último periodo menstrual
- Cuarenta y ocho horas previas al examen la paciente no debe haberse realizado duchas vaginales, tenido relaciones sexuales o usado tampones, jabones, cremas vaginales, o medicamentos vía vaginal.

Para la toma de la muestra se debe seguir una serie de procedimientos los cuales son:

- a) Rotulación de la lámina.
Previo a la toma de la muestra, la laminilla de vidrio (portaobjetos) debe ser rotulada colocando cinta adhesiva con el nombre completo de la paciente, en la superficie inferior de la laminilla.
- b) Visualización del cuello uterino
La zona de transformación (unión del exo y endocervix o unión escamo columnar) es donde más frecuentemente se origina el cáncer de cuello uterino por lo cual debe ser el sitio de toma de la muestra. La zona de transformación puede ser fácilmente visualizada o encontrarse muy alta y no visualizarse, esto varía no solo de persona a persona sino que incluso en la misma persona a través del tiempo por cambios hormonales que incluyen embarazo, menopausia, etc.
- c) Recolección de la muestra
Existe una variedad de instrumentos para obtener muestra celular del exocervix, zona de transformación y endocervix que incluyen cepillos endocervicales, espátulas de madera y plásticas.
- d) Realización del extendido
La muestra obtenida del cuello uterino debe extenderse en la laminilla, no frotarla, debe fijarse inmediatamente con spray fijador, de preferencia especial para citología, para evitar el secado al aire que provoca distorsión celular y altera la evaluación de las células.
- e) Envío a Laboratorios de Citología
Las laminillas una vez fijadas deben ser colocadas en cajas especiales, de plástico, madera o cartón, junto

con sus respectivas boletas y ser enviadas a los laboratorios de citología.

III.-PROCESAMIENTO E INTERPRETACIÓN DE LAS UNIDADES DE ESTUDIO

En los laboratorios de citología los datos de las hojas de solicitud son ingresados a un sistema de información; las laminillas o unidades de estudios son identificadas con un numero correlativo y sometidas a un procesamiento que consiste en una serie de pasos, que incluye la tinción con la técnica de Papanicolau, que permiten su observación al microscopio.⁶

La Tinción de Papanicolau es un método de tinción policrómico con el que se busca obtener contraste entre el núcleo y el citoplasma de las células; consiste en introducir las laminillas, de una manera secuencial y por tiempo predeterminado, en diferentes soluciones que incluyen: agua, alcohol etílico a diferentes concentraciones, colorantes, acetona y xilol con el propósito hidratar las células y prepararlas para la tinción, colorear los componentes celulares y facilitar la observación al microscopio.

Una vez procesadas las láminas se procede a su observación al microscopio óptico con el fin de determinar si la forma, tamaño, patrón de tinción, etc. nuclear y celular son o no normales; se realiza la interpretación de los hallazgos y posteriormente la categorización de los resultado.

IV.-INFORME DE RESULTADOS

En términos generales el resultado de una citología cervical debe brindar información sobre tres componentes básicos:

- a) Calidad de la muestra
- b) Categorización de los resultados
- c) Interpretación y diagnóstico descriptivo de los hallazgos.

a. Calidad de la Muestra

Es uno de los indicadores más importantes en la evaluación de la citología y permite brindar información al médico remitente sobre el material que ha obtenido en la toma de la muestra, esto fomenta una mayor atención al momento de tomar muestra. Las categorías que se han utilizado son: Satisfactoria, Insatisfactoria y una categoría intermedia denominada Satisfactoria pero limitada.¹²

Satisfactoria: cuando en la boleta de solicitud se consigna

todos los datos requeridos, el extendido contiene un número adecuado de células escamosas bien conservadas, y existe representación de la zona de transformación, que se estima con la presencia de células de metaplasia escamosa o de células endocervicales.

No es posible aplicar en todos los casos todos los criterios estrictamente; por ejemplo si no hay presencia de células de la zona de transformación la muestra se reporta como satisfactoria, pero debe indicarse en el informe para ofrecer al médico remitente información sobre el material que obtuvo.

Insatisfactoria cuando la muestra no tiene boleta de solicitud, la lámina no está rotulada, la lámina está rota, la celularidad es muy escasa o existe factores (hemorragia, mala preservación, abundante presencia de células inflamatorias) que impiden valorar el extendido.¹²⁻¹⁴

Cuando la muestra es insatisfactoria se debe consignar si el laboratorio procesó y evaluó la muestra y por que causa se considera insatisfactoria.

La categoría “Satisfactoria, pero limitada” se eliminó porque genera confusión entre los médicos tratantes y por la variabilidad de lo que en los laboratorios se considera “limitada”.^{13,14}

b. Categorías de los Resultados

Siguiendo las recomendaciones del Manual de Normas y Procedimientos para la Prevención y Control del Cáncer Cervico-uterino de la Secretaría de Salud, los hallazgos del frotis se reportan de acuerdo a las siguientes categorías generales:

- No útil o frotis inadecuado: cuando la muestra es insatisfactoria.
- Negativo por malignidad: el frotis no presenta alteraciones morfológicas de neoplasia maligna o de lesión premaligna (displasia).
- Sospechosa por malignidad. Existen alteraciones morfológicas pero no son concluyentes
- Positivo por malignidad: el frotis presenta alteraciones morfológicas en células epiteliales escamosas o glandulares, incluye:
 - * Neoplasia Intraepitelial Cervical Grado I (NIC I) (Displasia Leve)
 - * Neoplasia Intraepitelial Cervical Grado II (NIC II) (Displasia Moderada)

- * Neoplasia Intraepitelial Cervical Grado III (NIC III) (Displasia Severa)/carcinoma *in situ*
- * Carcinoma de Células Escamosas
- * Adenocarcinoma

Sistema Bethesda

El sistema de Bethesda para informar la citología cervical, fue desarrollado por un grupo de expertos en Citología, Histopatología y Ginecología en 1988 y ha sido objeto de dos revisiones posteriores, este sistema se realizó con el propósito de informar la citología cervical de una manera clara, proporcionar información relevante al médico y fomentar la comunicación eficaz entre el médico y el laboratorio; en él se introduce una nueva nomenclatura que en contraste con las nomenclaturas que han estado en uso, (NIC o displasias), introduce una interpretación descriptiva de los hallazgos y emplea el término “citología cervical” en vez de “citología cervico vaginal” debido a que la mayoría de métodos de obtención de la muestra no tiene como propósito la toma de muestras de la vagina.^{14,15}

El Sistema de Bethesda define una clasificación general (opcional) y la interpretación de resultados. La clasificación general incluye:

- 1.- Negativo para Lesión Intraepitelial o Malignidad: cuando no existe ninguna anomalía de las células epiteliales.
- 2.- Anomalía en Células Epiteliales: cuando se identifica alteraciones celulares de lesiones premalignas o malignas en las células escamosas o en las células glandulares.
En esta se incluyen únicamente dos categorías para las lesiones intraepiteliales escamosas, basándose en que los criterios clínicos de decisión terapéutica (seguimiento o realización de colposcopia) y en que un menor número de categorías disminuye la posibilidad de la variabilidad entre observadores en la interpretación de resultados. Las dos categorías son:
 - Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo grado (LIEBG) que incluye infección por HPV y NIC I (displasia leve) y
 - Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (LIEAG) que incluye NIC II y NIC III (displasia moderada, displasia severa y carcinoma *in situ*).

La clasificación de Bethesda introduce la categoría Células Escamosas Atípicas que utiliza el término ASC-US (células escamosas atípicas con significado indeterminado) la cual refleja las limitaciones inherentes al examen y la difi-

cultad para interpretar ciertos cambios celulares con precisión y reproducibilidad, que existe en ciertos casos, para brindar un diagnóstico definitivo.

La categoría Carcinoma Escamoso es definida como un tumor maligno invasor que presenta diferenciación escamosa de las células.

En cuanto a las anomalías de células glandulares, el Sistema de Bethesda también ha incorporado cambios en el modo de informar las anomalías de estas células tomando en cuenta que los hallazgos glandulares atípicos involucran un aumento de riesgo de que exista una entidad neoplásica maligna relacionada y deben ser clasificados, siempre que sea posible, según el tipo de célula glandular identificada (endocervical o endometrial), para fines de seguimiento y de tratamiento,

Otros aspectos importantes en este sistema de información de citología cervical son, que no incluye los términos "Displasia Glandular Endocervical" ni "Lesión Glandular Intraepitelial de Bajo Grado", además se considera que el adenocarcinoma endocervical in situ es el equivalente al carcinoma in situ de células escamosas o NIC III y precursor del adenocarcinoma endocervical invasor y se eliminó el término Células Glandulares Atípicas de significado Indeterminado (AGUS) para evitar confusiones con el término ASCUS.^{15,16}

CONFIABILIDAD

La citología cervical, a pesar de su demostrada habilidad de detección y su papel en la reducción de la mortalidad de cáncer de cuello uterino, como todo test de muestreo, esta limitada por resultados falsos positivos y falsos negativos. Hay varios factores que influyen en la obtención de falsos negativos que en general incluyen errores en la toma y procesamiento de la muestra o errores en la búsqueda e identificación de las células malignas y en su interpretación. Cerca de dos tercios de los falsos negativos resultan de error en la toma de la muestra y el tercio restante por error en la detección.

Existen múltiples razones por las cuales se puede obtener un resultado falso positivo entre estas: una lesión de bajo grado puede estar presente al momento de tomar la muestra de citología y la lesión puede haber desaparecido previo

a la toma de la biopsia; los resultados falsos positivos ocurren por la dificultad y el carácter subjetivo e interpretativo de la evaluación citológica.^{17,18}

Con el propósito de reducir los falsos negativos y mejorar la prueba de Papanicolaou como examen diagnóstico para cáncer de cuello uterino y sus precursores, se han desarrollado nuevas técnicas entre ellas esta la Citología Líquida (Liquid Base Cytology) y la revisión computarizada de las laminillas.

La Citología Líquida (LBC) es una nueva técnica para el procesamiento de las muestras de citología en la cual la muestra se toma como en la citología convencional pero se utiliza un dispositivo de toma al que se puede desprender el cepillo o una combinación de espátula plástica y cepillo endocervical, pero a diferencia de la citología convencional en la que se realiza el extendido inmediatamente en el portaobjetos, en este método el extremo del cepillo desprendido se introduce en una solución fijadora en donde se conservan y dispersan las células, en el laboratorio la muestra es recolectada y concentrada selectivamente a través de filtros y luego transferidas al portaobjetos para su tinción y posterior interpretación. Debido a que la muestra es fijada inmediatamente después de su recolección y que en el proceso se eliminan materiales que puedan oscurecer la evaluación de las células epiteliales como sangre, moco y células inflamatorias, hay pocos artefactos en la morfología celular, además las células son depositadas en una sola capa celular (monocapa) todo esto facilita la observación celular.^{17,18}

De las ventajas que se ha obtenido con este método es la reducción de las muestras inadecuadas; según un estudio reduce el rango de inadecuados de 9 por ciento a 1-2 por ciento y disminuye el tiempo empleado en la interpretación porque facilita la observación de las células.

Los estudios realizados estiman que la especificidad la citología convencional es de 0.98 (95% de intervalo de confianza) y la sensibilidad de 0.51 (95% de intervalo de confianza). En relación a la citología líquida los pocos estudios realizados que utilizan estándares de referencia histológica y colposcópica, reportan sensibilidad y especificidad dentro de los rangos reportados para la citología convencional, sin embargo, los estudios que comparan directamente la nueva técnica con el frotis convencional usando únicamente la citología como estándar de referencia

reportan un significativo aumento de la sensibilidad con la citología líquida.¹⁷

La citología cervical debe considerarse como un estudio de tamizaje o búsqueda de cáncer de cuello uterino que puede considerarse como consulta médica porque implica un proceso de interpretación que ayuda a definir un diagnóstico; el diagnóstico definitivo de cáncer de cuello uterino se realiza por medio de la biopsia.

REFERENCIAS

- 1.- Koss LG. *Aspiration Biopsy. Cytological Interpretation and Histologic Base*. 2ª edición, New York. 1992 pp5-6.
- 2.- World Health Organization. *Cytology screening*. [Revista en línea] accesada el 24/02/06, accesible en www.who.int/entity/cancer/detection/cytology_screen/en/index.html.
- 3.- Agurto I, Sandoval J, De la Rosa M, Guardado ME. Improving cervical cancer prevention in a developing country. *International Journal of Quality in Health Care* 2006; Vol. 18 issue 3.
- 4.- Secretaria de Salud. *Resumen Ejecutivo: Situación del cáncer con énfasis en cáncer de Cuello Uterino*. Honduras. 2003.
- 5.- Barton CL. Historical background of the cytology. [Artículo en línea] accesado el 14 de enero 2006. Accesible en: www.cvm.tamu.edu/cancer/professional/cytology/asp/A_History.asp.
- 6.- Nauth HF. *Citodiagnóstico Ginecológico*. Primera edición, Buenos Aires, Médica Panamericana, 2004. pp 3-5, 238.
- 7.- Long SR and Cohen MB: *Classics in cytology VI: The early cytologic discoveries of Lionel S. Beale*. *Diag Cytopath* 1993; 9: 595-598.
- 8.- Hadju S. *Cytology from antiquity to Papanicolaou*. *Acta Cytol* 21: 668-676: 1976.
- 9.- Lewis, MJ. *Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS), 2004.
- 10.- Secretaria de Salud. *Resumen Ejecutivo: Situación del Cáncer con énfasis en Cáncer de Cuello Uterino*. Honduras.
- 11.- Waxman AG. *Guidelines for cervical cancer screening: History and scientific rationale*. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48(1):77-97.
- 12.- Secretaria de Salud. *Manual de Normas y Procedimientos para la Prevención y Control del Cáncer Cérvico Uterino*. Tegucigalpa, Honduras .1997: 22 y 36.
- 13.- Solomon D, Nayar R. *El Sistema de Bethesda para informar la citología cervical*. Primera edición. Buenos Aires, Journal, 2005. pp 1-2.
- 14.- Watkins MM, Gabali C, Winkleby M, Gaora E, Lebaron S. Impact of the new Bethesda System 2001 on specimen adequacy of conventional cervicovaginal smear. *Diagnostic Cytopathology* 2004; Vol.30 (4): 235-239.
- 15.- Solomon D, Nayar R. *El Sistema de Bethesda para informar la citología cervical*. Primera edición. Buenos Aires, Journal, 2005. pp. V- XXV
- 16.- Solomon D, David D, Kurman R. The 20001 Bethesda System: terminology for reporting result of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-2119
- 17.- Agency for Health Care Policy and Research, Rockville. *Evaluation of cervical cytology. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: January 1999. Number 5*, [revista en línea] Accesada el 28 de enero del 2006. Accesible <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/cervsumm.htm>
- 18.- McGoogan E. Liquid-based cytology: the new screening test for cervical cancer control. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 2004; Vol 30: 123-125.