

# 4

## LA CITOLOGÍA COMO AYUDA DIAGNÓSTICA

Gustavo Matute Turizo<sup>1</sup>

Martha Luz Jaramillo Vásquez<sup>2</sup>

### RESUMEN

---

La citología como ayuda diagnóstica ha venido ganando espacio en la práctica médica y se ha incorporado como prueba de tamizaje para el diagnóstico del cáncer del cuello uterino. Los autores desean familiarizar al médico con los pasos más importantes en la toma de la muestra y preparación para su remisión al laboratorio de citopatología, en donde se realiza su procesamiento y estudio.

La solicitud del estudio de una citología es una interconsulta que debe ser remitida bajo unas mínimas condiciones y acompañada de un adecuado resumen de historia clínica. El médico remitente debe estar familiarizado con la interpretación de los resultados de la citología, así como conocer sus alcances y limitaciones.

**Palabras clave:** Citología, fijador, solicitud de estudio citológico, sistema Bethesda.

### ABSTRACT

---

The papsmear as a diagnostic tool has been winning space in the medical practice and has been incorporated as a screening test for the diagnosis of cervical cancer. The authors wish to familiarize the doctor with the most important steps in the taking of the sample

.....  
1 *Médico Patólogo Clínica Sagrado Corazón. Docente Facultad de Medicina U.P.B. Escuela de Fisioterapia Fundación María Cano.*

2. *Médica Patóloga Clínica del Prado*

*Separatas: A.A. 56006 Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín Colombia S.A.*

and preparation for its transfer to the pathology laboratory where its processing and studies are done.

A request for the study of a papsmear is an interconsultation that should comply with some minimum conditions and be accompanied by an adequate summary of the clinical history. The physician who requests the patient's papsmear should be familiarized with the interpretation of the results, as well as its reaches and limitations.

**Key words:** Papsmear, Fixative, Papsmear study request, Bethesda system.

## GENERALIDADES

La citología es el estudio de las células y sus anormalidades. Desde el siglo XIX se habían descrito células benignas y malignas exfoliadas. Es así como en 1838 Donné las reportó en el calostro, Pouchet's en 1847 observó células en las secreciones vaginales, Walshe en 1843 y Beale en 1860 anotaron la presencia de células malignas en el esputo. En 1882 Rosenbach describió células malignas en un lavado gástrico y en 1853 Donaldson descubrió células malignas en líquidos corporales. Sin embargo, sólo en 1943, toma importancia la citología exfoliativa con la publicación del trabajo "El diagnóstico del cáncer uterino por la citología vaginal" escrito por Papanicolau y Traut (1).

La citología por aspiración fue utilizada desde 1904 por Griek y Gay para el diagnóstico del Tripanosoma. En 1914, Eward la utiliza para el diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin; sin embargo, sólo en 1966 toma importancia como ayuda diagnóstica gracias a los trabajos de Sordestrom, Zajicek y Franzen (2).

La célula es la unidad estructural y funcional de todos los tejidos de los seres vivos y consta de núcleo y citoplasma.

El núcleo contiene la información genética, está separado del citoplasma por la "membrana nuclear" que permite el paso de sustancias de bajo peso molecular en ambas direcciones, pero sólo el paso unidireccional de productos de alto peso molecular del núcleo hacia el citoplasma.

En el citoplasma, además del núcleo, se encuentran las mitocondrias, el retículo endoplásmico, aparato de Golgi, lisosomas,

centrosomas, fibrillas, gránulos secretores y pigmentos, entre otros.

Cuando algún estímulo físico, químico o biológico, actúa sobre el tejido, las células que lo constituyen responden con cambios que se evidencian, tanto en el núcleo como en el citoplasma; estos cambios son interpretados por el citopatólogo, quien correlaciona los hallazgos morfológicos con los datos de la historia clínica y establece un diagnóstico cuando es posible o hace algunas recomendaciones que ayuden al médico tratante, para nuevos estudios, si es necesario.

Es importante aclarar que el diagnóstico citológico puede ser determinante en la toma de la conducta terapéutica, sin embargo, en otros casos, el diagnóstico definitivo debe ser confirmado con una biopsia, como ocurre cuando se detectan alteraciones citológicas de tipo viral o neoplásicas en el epitelio del cuello uterino (3).

## TIPOS DE CITOLOGÍA

Las células descaman continuamente de la superficie de algunos órganos, condición que facilita el que puedan ser recogidas y extendidas sobre una lámina de vidrio (porta objetos), para su colaboración y posteriormente estudiadas e interpretadas por la citóloga y/o el patólogo; además se pueden obtener de órganos o tumores, por medio de un aspirado.

De acuerdo con la forma como es obtenida la muestra, la citología puede ser:

**1. Exfoliativa:** Cuando se toman células que descaman de la superficie del órgano en estudio, ellas pueden ser recogidas di-

rectamente de la superficie, al raspar con una espátula o cepillo como es el caso de la citología del cuello uterino, cavidad oral, bronquio y estómago.

También pueden ser obtenidas del sedimento, al centrifugar el líquido en donde se encuentran inmersas después de haber descamado, como ocurre en la orina, el líquido cefalorraquídeo, el derrame de cavidades corporales, lavado bronquial, lavado gástrico, lavado vesical y del líquido extraído por punción de un quiste.

Además se realiza citología exfoliativa del esputo así como de la próstata, después de masaje prostático, recogiendo la muestra emitida a través de la uretra.

**2. Citología por aspiración (punción aspiración con aguja fina - PACAF -) :** La muestra es obtenida al puncionar un órgano o tumor con una aguja hipodérmica, conectada a una jeringa, a través de la cual se aspira, para succionar las células. Esta técnica permite el estudio de las células parenquimatosas de un órgano o tumor sólido como la próstata, tiroides, mama, tejidos blandos, etc. (3, 4).

**3. Citología por impresión (aposisión):** Se obtiene al contactar la superficie de un órgano o tumor extraído, sobre uno o varios portaobjetos; sirve para un diagnóstico preliminar, mientras se procesan los cortes para congelación y/o para hematoxilina y eosina en donde se establece el diagnóstico definitivo.

## TOMA Y PREPARACIÓN DE LA MUESTRA

El médico que realiza el procedimiento debe explicar al paciente el examen al que

va a ser sometido, con el fin de lograr su colaboración. Además debe estar familiarizado con los pasos a que es sometida la muestra en el laboratorio, así como tener un conocimiento claro de los alcances y limitaciones de la citología como ayuda diagnóstica. Por ello es el citólogo o el patólogo la persona más indicada para tomar la muestra ya que si se trata de una citología por aspiración, se pueden realizar coloraciones rápidas, para verificar la calidad y cantidad de la muestra y realizar nuevo aspirado si es necesario, antes que el paciente salga del área de toma de muestra.

Es de vital importancia para el citopatólogo que toda citología venga acompañada de su respectiva solicitud de estudio citológico, que incluya: Identificación del paciente, número de historia clínica y edad y un resumen de los datos clínicos pertinentes, que le faciliten al citopatólogo interpretar los hallazgos en la muestra enviada.

Hay que tener en cuenta que la solicitud de estudio citológico es una interconsulta médica que debe ser respondida con base en las inquietudes y preguntas del solicitante.

**1. CITOLOGÍA EXFOLIATIVA:** Con un baja lenguas, espátula o bisturí, se raspan las células de la superficie del órgano a estudiar y la muestra es extendida en forma delgada y uniforme sobre un portaobjeto previamente identificado con el número de la citología correspondiente; inmediatamente la placa con la muestra es sumergida en el fijador que puede ser el alcohol etílico al 95%, metanol al 100% o isopropanol al 80 - 90%, durante mínimo 15 minutos; allí puede permanecer horas y hasta varios días (sin deterioro de la

muestra), posteriormente el portaobjeto debe ser retirado del fijador y se deja secar al aire, para ser remitida al laboratorio de citopatología, anexa a la solicitud de estudio citológico adecuadamente diligenciada.

**1.1 Citología de esputo:** Se debe explicar claramente al paciente que la muestra a recoger es de la expectoración forzada y NO saliva. Del material obtenido se hacen varios extendidos delgados sobre un portaobjeto, para ser fijados inmediatamente en alcohol (metanol - alcohol etílico). Si por algún motivo la muestra no puede ser llevada inmediatamente al laboratorio, se instruye al paciente para que en un recipiente pequeño, con alcohol etílico hasta la mitad, deposite allí la muestra y posteriormente la lleve al laboratorio (1).

**1.2 Citología cervicouterina:** (Fig. 1) Es la citología más común y tal vez la más sencilla de realizar. Por ello el médico debe estar familiarizado no sólo con la toma sino con la interpretación de los resultados.

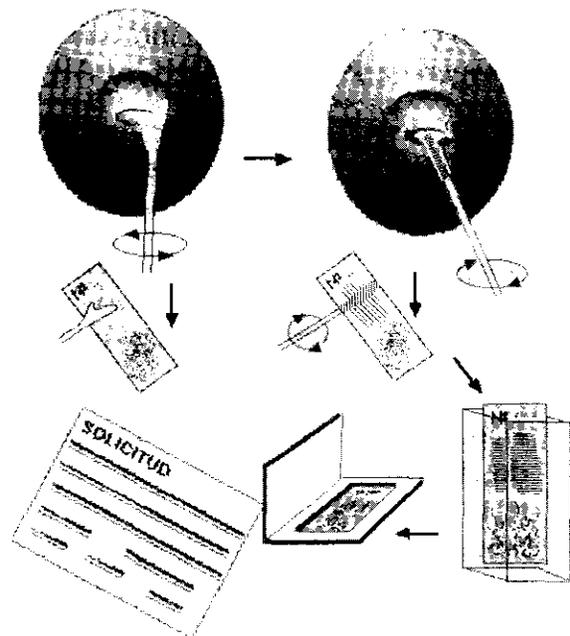
Es importante una explicación clara y sencilla al paciente sobre el procedimiento. Además de un lugar cómodo, se deben tener disponibles los siguientes elementos: Camilla ginecológica, guantes, espéculo, portaobjeto, vidriograf (para rotular las placas), recipiente con fijador (alcohol), baja - lenguas (espátula), citocepillo, recipiente para descartar material y formulario de solicitud de citología.

Una vez la paciente esté cómoda en la camilla, se inspeccionan los genitales externos, se separan los labios para localizar el introito y suavemente se introduce el espéculo, hasta localizar el cuello, el cual debe ser ubicado entre las valvas del mismo; se fija éste y se limpia el moco y/o flu-

jo. Con un baja lenguas se toma la muestra del exocervix, rotando la espátula sobre los 360 grados del cuello (unión exoendocervical) y la muestra obtenida se extiende en forma delgada y uniforme sobre la mitad externa a la marca de la placa; inmediatamente se procede a tomar la muestra del endocervix con un citocepillo, introduciéndolo y girándolo en el canal endocervical; la muestra obtenida se extiende rotando el cepillo sobre la otra mitad de la placa. Una vez tomada la muestra, se introduce la placa al fijador por mínimo 15 minutos, para después retirarla y enviarla al laboratorio con su solicitud de estudio.

Al diligenciar la solicitud del estudio citológico, se debe anotar el aspecto macroscópico de los genitales externos, vagina, cuello, presencia de sangrado y características del flujo.

Fig. 1



**1.3 Citología de líquidos:** Son importantes algunas recomendaciones que faciliten al médico la preparación de las láminas, para ser enviadas al laboratorio, en caso que no sea posible la remisión inmediata del líquido.

**Obtención de la muestra:**

- Obtener la muestra por punción con aguja o jeringa o en el acto quirúrgico del líquido libre en cavidades.
- Describir el aspecto macroscópico: Color, viscosidad y olor y si tiene algunas características específicas.
- Diligenciar adecuadamente la solicitud de estudio.

**Remisión de la muestra al laboratorio:**

- Enviar lo más pronto posible la muestra al laboratorio, para evitar la lisis de las células.
- NO utilizar fijador alguno como alcohol y/o formol.
- Si no es posible el envío inmediato, refrigerar a 4°C -NO CONGELAR-.
- Se pueden agregar anticoagulantes (heparina) en una proporción de 0.5 c.c. por 5 c.c. del líquido.

Si no es posible la remisión adecuada y oportuna de la muestra al laboratorio, se pueden hacer los preparados citológicos así:

- Remover el coágulo, si se ha formado, depositando éste en un recipiente con formol al 10% y enviarlo al laboratorio, para ser procesado como un espécimen quirúrgico.

- Agitar el líquido restante o la totalidad, si no se formó coágulo.
- Repartir el líquido en tubos para centrifuga.
- Centrifugar a 2.000 revoluciones por minuto, durante 5 minutos.
- Descartar el sobrenadante.
- Si el sedimento es escaso, descartar el sobrenadante con pipeteo.
- Hacer los preparados citológicos del sedimento, extendiendo éste sobre un portaobjeto, en forma delgada y uniforme.
- Sumergir cuidadosamente la(s) placa(s) en fijador (alcohol al 90 - 95%), evitando que se adosen por la superficie en donde se encuentra la muestra; para ello es conveniente pinzar la placa con un clip en el extremo superior, a través del cual puede ser manipulada.
- Las citologías pueden ser enviadas en el recipiente con el fijador o retirarlas de éste y dejarlas secar al aire libre, para ser remitidas anexas a la respectiva solicitud de estudio.
- Si aún queda suficiente sedimento, a éste se le agrega un poco de formol al 10% que sólo cubra el sedimento y enviarlo al laboratorio de patología, para ser procesado como un espécimen quirúrgico.

Cuando se estudia un líquido poco celular, se utiliza la técnica de milipore de concentración que consiste en hacer pasar el líquido a través de un filtro, utilizando una bom-

ba de vacío; el filtro con la muestra se fija y se monta sobre un porta objeto para su coloración (2, 3, 5).

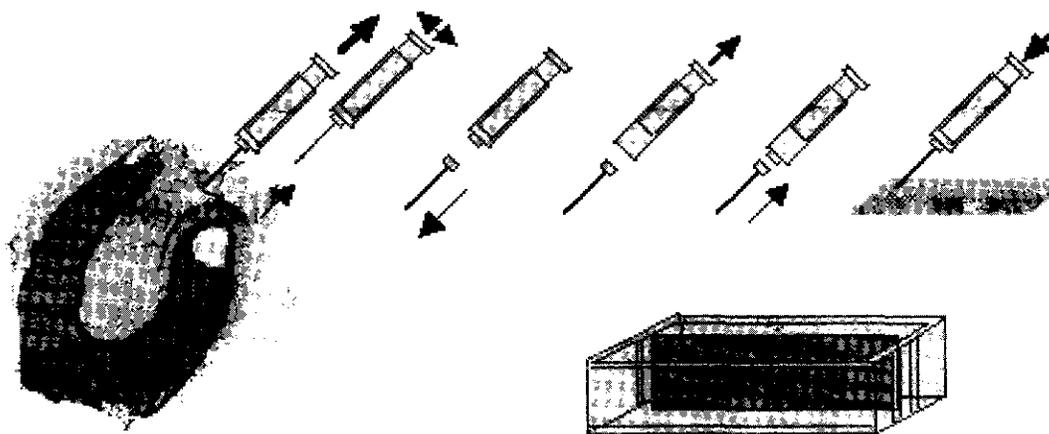
Es importante diligenciar adecuadamente la solicitud de estudio citológico y rotular correctamente las placas y/o el recipiente con fijador que contiene los preparados citológicos.

**1.4 Citología por aspiración:** El procedimiento es realizado en el área de citología, sin anestesia, se debe disponer de láminas, agujas hipodérmicas de diferente calibre, jeringas desechables, soportes para la jeringa (pistola), si es posible.

El paciente debe llevar las ayudas diagnósticas de imaginología como gammagrafía de tiroides o mamografía. Cuando la punción es de pulmón, abdomen, hueso y aun de mama, el procedimiento es realizado bajo control radiológico, fluoroscópico, tomográfico o por medio de mamografía. En estos casos la punción es realizada por el radiólogo y el patólogo debe estar presente, para efectuar coloraciones rápidas, hasta estar seguro de que la muestra es suficiente para el diagnóstico.

Previa asepsia se localiza la masa entre los dedos índice y pulgar, cuando la lesión es

Fig. 2



palpable, o se localiza con la ayuda de imaginología. Con una aguja conectada a una jeringa, se punciona la lesión y se hace vacío con el émbolo, para que las células ingresen a la aguja; lentamente se retira la aguja y un poco antes de retirarla completamente del tejido, se deja de hacer succión con el émbolo, para que las células no in-

gresen a la jeringa. Ahora se desconecta la aguja y con un poco de aire en el émbolo, se vuelve a conectar a la aguja, para eyectar el contenido de ésta, sobre el portaobjetos, en una capa delgada y fijándola posteriormente en alcohol absoluto (fig. 2) (2, 3, 5, 6, 7).

## TÉCNICAS UTILIZADAS PARA EL ESTUDIO DE LA CITOLOGÍA

El estudio de la citología se hace utilizando coloraciones de Papanicolau o Hematoxilina - Eosina, pero se pueden realizar otras coloraciones como azul de metileno, giemsa. Además se pueden utilizar técnicas inmunológicas como inmunoperoxidasas e inmunofluorescencia.

De otra parte la citometría de flujo, la citometría estática y la citometría de alta resolución, son técnicas novedosas que permiten clasificar las diferentes poblaciones celulares por su contenido de DNA y correlacionarlas con el probable pronóstico del tumor en estudio. Sin embargo no son aplicables a la citología convencional (3, 5, 8).

## TIPOS DE CÉLULAS QUE SE OBSERVAN EN UNA CITOLOGÍA

Dependiendo de la muestra a estudiar, se aprecian células constituyentes del tejido, ya sean benignas o malignas, según el caso. Así, en una citología vaginal, se encuentran células escamosas de las diferentes capas del epitelio, además células inflamatorias como linfocitos e histiocitos y algunos microorganismos propios de la flora normal como bacilos y patógenos como tricomonas. En el caso de una citología de bronquios, se visualizarán células del revestimiento bronquial y en el caso de un aspirado de una masa en tejidos blandos, se pueden observar fibroblastos, adipocitos o fibras musculares o una mezcla de ellos, dependiendo de la composición de la lesión (Fig 3) (2, 3, 6, 7).

Fig. 3



## CRITERIOS DE MALIGNIDAD EN UNA CITOLOGÍA

Para la interpretación de una citología hay que estar familiarizado con la estructura normal del órgano en estudio y la morfología celular normal, para poder dilucidar los hallazgos normales y anormales.

Los siguientes son criterios que ayudan a cualificar los hallazgos citológicos como indicativos de malignidad:

**1. Aumento del tamaño nuclear:** Secundario al aumento del DNA y nucleoproteínas que se relacionan con la actividad funcional de las células; se puede observar además en procesos reactivos y reparativos.

**2. Aumento del cromatismo nuclear (Hiperchromatismo nuclear):** Mayor tinción del núcleo a expensas de la heterocromatina (cromatina condensada durante la interfase). Al microscopio de luz se percibe como núcleos más oscuros que lo normal.

**3. Gránulos toscos de cromatina:** Hay una distribución irregular de la cromatina, conformándose gránulos gruesos, desiguales, que dejan entre sí espacios más claros; estos grumos cromatínicos son más notorios en las células malignas que en las benignas.

**4. Irregularidad y engrosamiento del borde nuclear:** Son engrosamientos irregulares y condensaciones de la cromatina en el contorno nuclear; es un indicador importante de malignidad.

**5. Aumento del tamaño y número de nucleolos:** Determinados por la síntesis de RNA y proteínas. Se pueden observar tan-

to en las células benignas como en las malignas, siendo más numerosos y prominentes en estas últimas debido al bloqueo del transporte de productos del núcleo al citoplasma.

**6. Multinucleación y lobulación nuclear:** Estos cambios están asociados a mitosis anormales e incompletas, en donde no se lleva a cabo la división citoplasmática. También se pueden observar en procesos reactivos.

**7. Mitosis anormales:** Hay alteración en la migración de los cromosomas hacia los cromocentros, observándose más de dos de éstos, dando origen a mitosis o tetraploides. Cuando el número de mitosis anormales es alto, se considera un marcador indicativo de malignidad; sin embargo en los extendidos citológicos, no es un hallazgo frecuente.

**8. Alteración de la relación núcleo - citoplasma en favor del núcleo:** A mayor diferenciación de las células, menor es la relación núcleo - citoplasma. En los procesos reactivos e inflamatorios hay aumento del tamaño del núcleo y del citoplasma. En los procesos malignos hay un mayor aumento de tamaño nuclear comparado con el aumento del tamaño del citoplasma favoreciéndose la relación núcleo citoplasma, en favor del núcleo.

**9. Variación en el tamaño y forma del núcleo y de la célula:** Se observan diferencias en el tamaño y forma del núcleo como también entre célula y célula. En el extendido se evidencian células irregulares o formas muy aberrantes.

Existen otros indicadores indirectos de malignidad como la pérdida de la diferenciación celular, presencia de eritro-

citosis, degeneración celular, necrosis, tanto de células normales como tumorales (2, 4, 9).

## INTERPRETACIÓN DEL RESULTADO CITOLÓGICO

El informe citológico debe ser claro y preciso, haciendo especial énfasis en el hallazgo que permite hacer el diagnóstico. Se debe precisar si hay o no malignidad en la muestra analizada.

En el caso de la citología vaginal existen varias formas de emitir el informe, desde la forma clásica de Papanicolau que comprende los grados I al V, donde los grados I y II son negativos para malignidad, el III es sugestivo de malignidad, el IV muy sospechoso de malignidad y el grado V es conclusivo de malignidad (1), pasando por el informe que correlaciona los hallazgos citológicos con los grados de displasia o Neoplasia Intraepitelial, hasta llegar al Sistema Bethesda.

A partir de 1988, se ha implementado la clasificación acordada en Bethesda por los expertos en citopatología, siendo este un informe más descriptivo, en donde se señala la calidad de la muestra y sus deficiencias y se hace una descripción más detallada de las lesiones epiteliales, clasificando las lesiones escamosas en tres grupos:

**1. Lesión Intraepitelial de Bajo Grado (LIE Bajo Grado)**, que incluye la displasia leve (Neoplasia Intraepitelial Cervical Gra-

do I) y la infección por Papiloma Virus Humano (PVH).

**2. Lesión Intraepitelial de Alto Grado (LIE Alto Grado)**, que incluye la displasia moderada (Neoplasia Intraepitelial Cervical Grado II), la displasia severa y el carcinoma in-situ (Neoplasia Intraepitelial Cervical Grado III).

**3. El Carcinoma epidermoide Invasor**, que puede ser queratinizante y no queratinizante.

En el informe citológico por el Sistema Bethesda, deben reportarse las anormalidades de las células glandulares endocervicales y endometriales así como las anormalidades celulares de significado indeterminado tanto de células escamosas como glandulares (ASCUS Y AGUS respectivamente). Estas son citologías con cambios no lo suficientemente claros, para que el citopatólogo establezca un diagnóstico definitivo, sin embargo no se debe abusar de estos términos.

El clínico debe tomar una conducta sana con la paciente con un resultado citológico de ASCUS o AGUS, recomendándole evaluación colposcópica (9).

En cuanto al informe citológico es importante resaltar que independiente de la forma como se emita el resultado, lo importante es que el mensaje sea bien dado por el citopatólogo para que pueda ser adecuadamente captado por el médico clínico que recibe la información, que es a quien le corresponde tomar una conducta adecuada de manejo para el paciente. ■

## REFERENCIAS

1. Papanicolau, George N y Traut, Herbert F. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. The commonwealth fund. New York. 1943.
2. Miralles, Teresa G. y Buesa, José M. Punción - Aspiración con aguja fina. 1a. ed. Barcelona: Salvat Editores, 1988.
3. Bibbo, Marluce. Comprehensive Cytopathology. 1a. ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1991.
4. Fernández, Alfonso y López Marín, Luciano. Citopatología Ginecológica y Mamaria. 2a. ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1983.
5. Mikel, Ulrika V. Armed Forces Institute of Pathology. Advanced Laboratory Methods in Histology and Pathology. Ed. American Registry of Pathology, Washington, D.C.: 1994.
6. Koss, Leopold G, Woyke, Stanislaw; Olszewski, Wlodzimierz. Biopsia por Aspiración. 1a. ed. Buenos Aires : Editorial Médica Panamericana, 1988.
7. De Azua Blanco, Javier. Citología por punción - aspiración con aguja fina. 1a. ed. Barcelona: Salvat Editores, 1987.
8. Prophet, Edna B.; Mills, Bob; Arrington, Jacquelyn B. y Sobin, Leslie H. Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas. Métodos Histotecnológicos. Ed. Registro de Patología de los Estados Unidos en América, Washington, D.C. 1992.
9. Kurman, Robert J.; Solomón, Diane. The Bethesda System for Reporting Cervical / Vaginal Cytologic Diagnoses. Springer - Verlang. New York. 1994.