

MATERNIDAD PROVINCIAL DE JAÉN

Médico-DIRECTOR: E. L. GARCIA TRIVIÑO

CITOLOGÍA VAGINAL. SUS APLICACIONES (1)

DR. PÍO AGUIRRE

TOCO-GINECÓLOGO DE LA MATERNIDAD PROVINCIAL,
POR OPOSICIÓN.

El estudio de las células desprendidas en la luz de los órganos mullerianos una de las últimas adquisiciones de la moderna ginecología, ha traspasado los límites de ésta y es hoy una práctica corriente en la búsqueda y en el diagnóstico de todos los procesos malignos en sus distintas localizaciones.

Su historia comienza cuando al final del siglo pasado se estudió por MORAN, LATASTE y RETERER, los cambios que en el epitelio vaginal de los roedores, se producían en el momento del estro y de la ovulación. Estos cambios fueron estudiados en el cobaya, en 1917, por STOCKARD y PAPANICOLAU, no ya directamente en las capas vaginales, sino en los elementos celulares que en ella se desprenden, descubriendo un método de investigación, que dió un extraordinario impulso a la endocrinología genital. Estos autores demostraron la existencia de ciertos cambios rítmicos en el epitelio desprendido, paralelos a los que tiene lugar en las gonadas, pudiendo demostrar el momento de la ovulación y la duración del ciclo sexual en este animal.

En 1925 se estudia por SNYDER los cambios ocurridos en el oviducto humano durante el ciclo sexual y el ciclo gravídico. En este mismo año aparecen los trabajos de PAPANICOLAU sobre su método de diagnóstico precoz del embarazo por medio del frotis vaginal.

Desde entonces se multiplican los trabajos sobre citología vaginal en todos los países, lloviendo las publicaciones sobre la citología

(1) Conferencia pronunciada en el Seminario Médico del Instituto de Estudios Giennenses, el día 19 de Febrero de 1954.

en los ciclos normales, amenorreas, infancia, menopausia, y las modificaciones que este presenta con la administración de las hormonas sexuales y similares.

PAPANICOLAU fué el primero que señala las posibilidades de este método para el diagnóstico del cáncer genital, al observar en 1923 las características anormalidades de las células malignas que se desprenden de las capas superficiales del tumor de origen y aparecen en la secreción vaginal. En el año 1928, daba cuenta en un artículo de las características de estas células y en 1933 publica una monografía, pero es en 1943 en unión de TRAUT, cuando da cuenta en su admirable monografía de su técnica tricrónica y fija claramente la interpretación diagnóstica de la célula maligna.

Según PAPANICOLAU, en el epitelio de la vagina se puede reconocer cinco capas: la basal interna o germinativa, la basal externa o parabasal, la intermedia o navicular, la intraepitelial o granulosa (zona de cornificación de DIERHS) y la cornificada o escamosa (zona funcional de DIERHS).

La capa más superficial sufre un proceso de cornificación incompleta, ya que estas células contienen queratoelidina en sus protoplasmas, pero en circunstancias normales no pierden su núcleo que es picnótico.

El epitelio vaginal descama células de un modo continuo y con cierto ritmo que se expresa en las distintas proporciones de células descamadas de las diferentes capas. Estas células las clasificamos en: cariopicnóticas o superficiales, que pueden ser acidófilas y basófilas y se tiñen en rojo o azul verdoso con los colorantes de PAPANICOLAU; las acidófilas son las más superficiales y más cornificadas, son células grandes, poligonales, con un núcleo picnótico. El porcentaje de estas células aumenta rápidamente en los días del estallido folicular, es lo que se llama pico ovulatorio.

Las cariopicnóticas basófilas provienen de la parte más profunda de la capa superficial, toman un color azul pálido y forman con las anteriores la mayor parte del frotis eutrófico.

Las células intermedias son poligonales, algo más pequeñas que las anteriores, basófilas, presentan un núcleo pequeño pero en el que se puede distinguir sus caracteres estructurales y que va siendo mayor a medida que provienen de capas más profundas. Estas células reaccionan a la presencia de progesterona, andrógenos y dexoxicorticoterona, con el plegamiento de sus bordes sobre sí mismo y tendencia a la agrupación. Durante el embarazo, debido a la secreción del cuerpo luteo o a las gonatropinas coriales, se observan gran número de células naviculares de PAPANICOLAU, células alargadas, con núcleo grande y protoplasma muy transparente.

Las células de la capa parabasal son redondas, más pequeñas que las anteriores y con núcleo grande, mas, a medida que se desprenden de las hileras más profundas, su citoplasma adquiere un tinte más

azulado que el de las células más superficiales; Estas células no aparecen cuando hay un nivel estrogénico correspondiente a la actividad sexual, así que su presencia demuestra un déficit. Fisiológicamente se encuentran en la menopausia y durante la niñez.

También pueden encontrarse en el frotis vaginal otros elementos epiteliales que provienen de los epitelios endocervical y endometrial. Las células endocervicales son más frecuentes cuando la toma se efectúa en el canal cervical, ya sea por aspiración o por raspado, pueden aparecer en forma cilíndrica o redonda, cuando aparecen en grupos conservan su forma cilíndrica, pero aisladas son por lo común redondas, parecidas a la células basales aunque más pequeñas y con su protoplasma vacuolado en cuyo interior se puede demostrar mucina con el muciocarmin de MAYER

Las células endometriales aparecen en condiciones fisiológicas solo durante la descamación menstrual o cuando la toma se ha hecho en la cavidad uterina. Son las células epiteliales más pequeñas que se observan en los extendidos del canal genital femenino, su tamaño es poco mayor que el de un leucocito y presenta un núcleo que ocupa las dos terceras partes de la célula.

Después de pasar revista a las distintas formas normales que podemos encontrar en los frotis vaginales, nos ocuparemos de las técnicas de tinción.

Muchas y muy variadas son las técnicas usadas por el citólogo, podemos decir que cada uno tiene una propia, nombraremos solo las principales, señalando las ventajas e inconvenientes de las mismas.

La más sencilla, es el test de MACK; consiste en exponer el extendido vaginal, todavía fresco, a la acción de los vapores de LUGOL. Las células se tiñen según su contenido en glucógeno, de modo que las más superficiales toman una coloración marrón y las intermedias amarillo limón. Es un método de orientación de la actividad ovárica, muy útil para el médico práctico. Tiene el inconveniente de que la coloración desaparece al poco tiempo por lo que no se pueden conservar. Hay una modificación de PINEDA a esta técnica que permite su conservación indefinida.

Método de PAPANICOLAU. Sin duda es el mejor lo mismo para la citología endocrina que para el diagnóstico del cáncer; pone de manifiesto las células basófilas y acidófilas y sobre todo la estructura del núcleo; no tiene más inconveniente que el de resultar cara y larga en su realización. En su técnica se emplea la hemotoxilina, eosina, naranja G, el verde claro y el pardo BIRMARCK. La coloración se hace en tres tiempos, y antes y después de cada uno hay que hidratar y deshidratar con una serie de alcoholes de distintos grados y con agua destilada.

El método de SHORR es similar al de PAPANICOLAU, técnica tricrómica derivada de la primitiva de MASSON. Las células se tiñen de una manera parecida a la anterior pero los detalles nucleares no son

presentar un cuadro fuertemente acidófilo, rico en células, muy parecido al que presenta la madre hacia el final del embarazo.

A partir de la crisis genital, que como sabemos marca la deprivación del organismo infantil en hormonas sexuales, el frotis se empobrece en células y éstas son de las capas más profundas. Esta situación se mantiene durante toda la niñez hasta que en la adolescencia, al ponerse en marcha la actividad ovárica, la producción de estrógenos es cada vez mayor y el frotis vaginal se va haciendo cada vez más eutrófico.

Alcanzada la madurez sexual, la producción de estrógenos llega a su completo desenvolvimiento, pero al mismo tiempo esta secreción sufre oscilaciones durante cada ciclo sexual, al mismo tiempo que en la segunda fase del mismo hace su aparición otra hormona, la progesterona, que también imprime modificaciones en todos los órganos derivados de los conductos de MULLER.

Al principio del ciclo, las células cornificadas son escasas, un diez por ciento, pero van aumentando en los siguientes días; el resto del frotis está compuesto de células superficiales basófilas y algunas intermedias. Hacia la mitad del ciclo, el número de las células acidófilas va aumentando, hasta un sesenta y cinco o un setenta por ciento en un determinado momento que coincide con la evolución, para más adelante disminuir; es lo que PAPANICOLAU denominó «pico ovulatorio» que coincide con una ausencia completa de leucocitos, otros autores denominan a este frotis «folicular» porque más que ovulación indicaría gran actividad folicular.

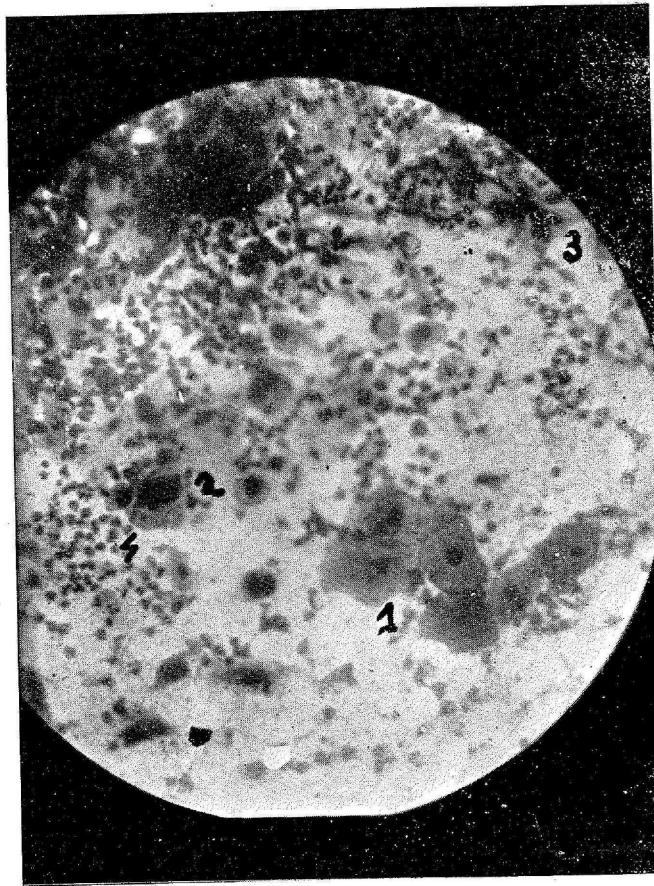
A partir de este momento y en la segunda mitad del ciclo, el número de las células acidófilas disminuye al mismo tiempo que aumentan las basófilas superficiales y sobre todo las intermedias, que sufren las modificaciones que imprime la progesterona, los bordes ondulados y plegados, como abarquillados y además se presentan como formando grupos o conglomerados celulares. Es el extendido llamado progestacional y demuestra que la ovulación se ha efectuado y existe el cuerpo amarillo.

En las proximidades de la menstruación estas tendencias se exageran, presentándose además, muchas células rotas, desflecadas, lo que dá lugar a encontrar muchos núcleos sueltos.

Durante la menstruación, este cuadro se mantiene en lo que respecta a los elementos epiteliales, aunque como es natural los elementos que predominan en el frotis son los eritrocitos.

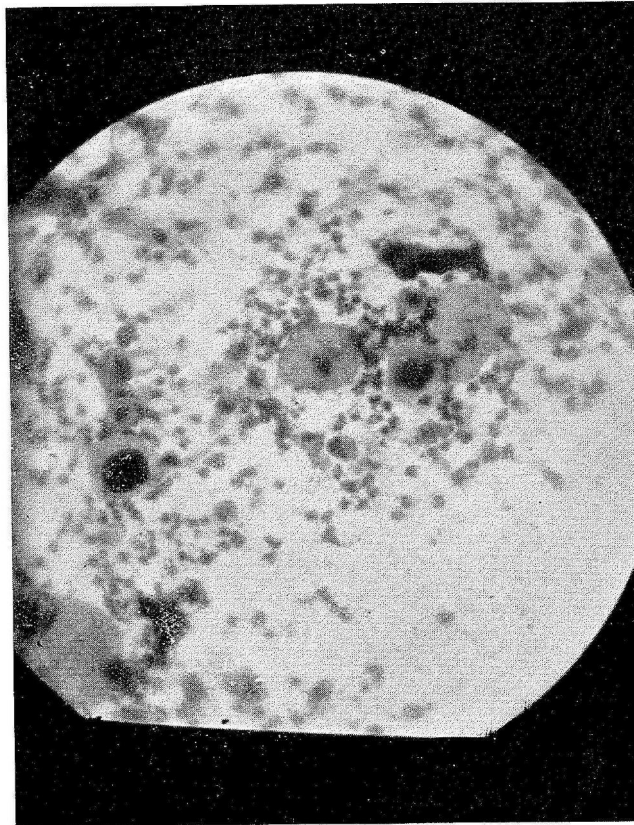
Cuando el ciclo menstrual desemboca en uno gravídico, el estado hormonal cambia completamente, la producción estrogénica pierde ese carácter cíclico para hacerse progresivamente creciente, continuando así hasta el final del embarazo en el que los estrógenos alcanzan el nivel más alto de la vida normal de la mujer. Al principio del embarazo predomina todavía el nivel de progesterona, por lo que el frotis es parecido al progestacional pero más acentuado, apare-

Microfotografía núm. 2



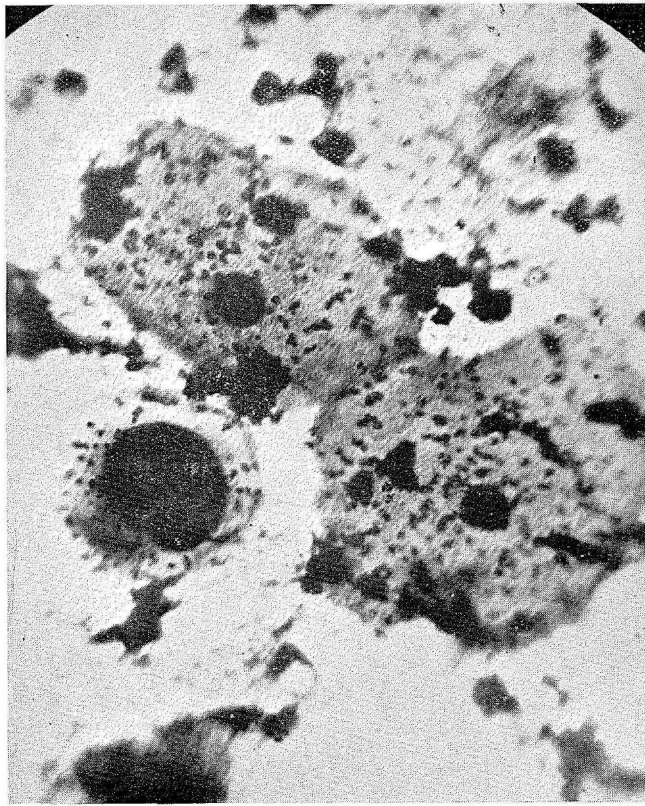
Tinción de Río Ortega. Carcinoma de cuello endocervical.
1. Células normales. 2. Megalocariosis. 3. Policariosis. 4. Leucocitos.

Microfotografía núm. 3



Carcinoma de cuello. Megalocariosis.

Microfotografía núm. 4



Tinción Rio Ortega. Carcinoma de cuello.
Gran megalocariosis.

cen las células llamadas naviculares u ostriformes a las que PAPANICOLAU asignó una importancia extraordinaria en el diagnóstico precoz del embarazo. Al final del embarazo el extendido es fuertemente acidófilo siendo este el único momento de la vida de la mujer normal, en que es posible encontrar en el frotis vaginal, células totalmente cornificadas, es decir totalmente acidófilas y anucleadas.

En el puerperio, de acuerdo con el nivel hormonal que se empobrece rápidamente, el frotis es pobre en elementos epiteliales, esta situación se prolonga un par de meses hasta que de un nuevo folículo ovárico comienza a madurar y de nuevo se inician los diversos ciclos sexuales, es decir, ovárico, uterino o menstrual y vaginal.

En la menopausia, el frotis se hace atrófico predominando en él las células de las capas profundas e intermedias, al mismo tiempo que aparecen los leucocitos, al fallar el sistema de autodepuración vaginal. Si en estas condiciones administramos estrógenos, se regenera la mucosa vaginal y el frotis se asemeja al de la mujer normal.

Después de este resumen de los cuadros citológicos durante la vida de la mujer, es fácil imaginar lo útil que nos será la colpocitología en el diagnóstico y pronóstico de muchos procesos patológicos; así, en una amenorrea nos hará el diagnóstico diferencial entre hiposteronismo o la amenorrea hiperfuncional o la de tipo uterino. En una esterilidad podemos diagnosticar un ciclo anovulador al persistir el frotis folicular hasta la menstruación y no observar las modificaciones que la progesterona imprime en las células. Ante la metrorragia del climaterio, si esta es de causa funcional. Lo mismo podemos decir sobre el diagnóstico precoz del embarazo por la aparición en el frotis de las células naviculares de PAPANICOLAU.

Otro problema diagnóstico que hasta ahora no había tenido solución a pesar de multitud de ensayos y métodos propuestos, se puede solucionar con la citología, me refiero al diagnóstico del sexo del feto in utero. Sabemos que las hormonas placentarias pasan con facilidad al feto, de modo que en los últimos meses éste se encuentra totalmente impregnado en foliculina y que los genitales fetales responden con una hiperplasia del conducto genital, de tal manera, que en un feto femenino en el octavo o noveno mes podemos practicar un frotis que es completamente eutrófico, o mejor dicho, con los caracteres del hiperestronismo más acentuado; pues bien en los últimos meses del embarazo, toda esta secreción vaginal es natural que caiga en el medio que lo rodea el líquido amniótico; y si nosotros aspiramos unos c. c. de este líquido, lo centrifugamos y en el sedimento buscamos células vaginales las encontraremos siempre que se trate de una gestación con feto hembra.

Nosotros hemos practicado este procedimiento en varias ocasiones, para ello nos hemos valido de mujeres con el parto comenzado, con alguna dilatación y aguas anteriores abundantes, en estas mujeres hemos practicado una punción con aguja fina, a través de la

vagina y el cuello dilatado, en las membranas fetales. Nos hemos valido de este procedimiento para evitar el hacer una punción transabdominal, que aunque de un peligro mínimo, no nos parecía prudente tratándose solamente de una experimentación y solo nos valimos de la punción, en dos ocasiones en que ya se había practicado para inducir el parto por el procedimiento de ABUREL. En todas las ocasiones que hemos practicado este proceder, el resultado ha sido exacto.

Mucha más importancia e interés práctico que la colpocitología endócrina, tienen estos métodos cuando se emplean para el diagnóstico del cáncer.

De todos es conocido que el diagnóstico del cáncer, es tanto mejor cuanto antes se diagnostique y se instituya su tratamiento, hasta tal punto, que hoy se considera que la curación del cáncer de cuello (el más peligroso de los ginecológicos) de un grado alcanzan cerca de un cien por cien. El problema en el cáncer genital no es de tratamiento, sino de diagnóstico precoz. En la Maternidad Provincial de Jaén solo el 18 por ciento de los carcinomas de cuello vistos en la consulta han sido operados, a pesar de que en ella se tiene un concepto amplio de operabilidad, tratándose quirúrgicamente los de primero, segundo y a veces algunos de tercer grado, lo que quiere decir que la mayoría de los cánceres vistos han acudido en el grado cuarto, cuando no se puede hacer más que recetar calmantes y dulcificar una muerte segura.

¿A qué se debe este retraso en el diagnóstico? Desde luego existen motivos por parte de las enfermas y otros por parte de los médicos, que no vamos a analizar en este lugar, pero indudablemente existen circunstancias por parte de estos tumores que retrasan su diagnóstico. En efecto el carcinoma incipiente no dá síntomas, los síntomas de leucorrea, hemorragia y dolor que se describen en los libros clásicos, son síntomas de invasión o de penetración de la neoplasia en los tejidos vecinos. De ahí que los ginecólogos se hayan afanado siempre, en idear pruebas para llegar a un diagnóstico más precoz y en este sentido tenemos el test de SHILLER, la prueba de HINSELMANN con ácido acético, el colposcopio de HINSELMANN, el colpomicroscopio de contacto de ANTOINE, el raspado superficial de SHILLER-NOVAK y últimamente la citología; ésta reúne una serie de ventajas sobre los demás métodos, que vamos a resumir en pocas palabras. La prueba de SHILLER se funda en el contenido en glucógeno de las células de los epitelios pavimentosos de la vagina, y de la portio, que se tiñen por el lugol, la célula cancerosa glucolítica, pierde esta propiedad y no toma el colorante. Esta prueba no es específica, ya que las leucoplasias, las erosiones o cualquier lesión trivial que haya producido la destrucción del epitelio, son también lugol negativas. Su único valor hoy día, es para señalar las zonas de elección para fines biopsicos. Otro tanto podemos decir de la prueba de HINSELMANN.

El colposcopio manejado por ginecólogo de experiencia es un recurso de gran valor diagnóstico, que ha orientado muchas veces hacia un diagnóstico precoz, pero no olvidemos que tiene sus limitacio-

nes; según el propio HINSELMANN el diagnóstico diferencial entre carcinoma y erosión no es posible colposcópicamente y cuando el cáncer no está ulcerado su diagnóstico es igualmente difícil, y no olvidemos que la ulceración en los cánceres incipientes es mínima. Además su utilidad es también nula en los cánceres endocervicales y en los adenocarcinomas de endometrio que escapan al examen del colposcopio.

El colpomicroscopio con el que se llega a obtener imágenes de 120 diámetros parece tener grandes ventajas, pero este es un procedimiento que todavía no se ha difundido y que además exige un aparato muy costoso.

La citología es un procedimiento de gran valor diagnóstico, cuyo porcentaje de éxitos supera el noventa por ciento sobre todo en el carcinoma del cervix y de mucho más valor en las lesiones incipientes muchas veces no visibles a simple vista y en las que la biopsia es a menudo causa de error por no tomarse el tejido en que anida la pequeña neoplasia. Es además un procedimiento incruento, está al alcance del médico general que luego puede remitir el producto a un laboratorio y es además de poco coste.

El diagnóstico del cáncer por la citología vaginal se basa en el hallazgo de la célula maligna en el extendido. ¿Qué característica tiene esta célula para distinguirla de las normales? Ya con pequeño aumento llama la atención cuando está dispuesta en grupos, por su hipercromatismo, las grandes variaciones en tamaño, forma y aspecto general, mucho más llamativas que las que se observan en los cortes histológicos.

El hipercromatismo se puede confundir con la hipertinción, de la que es fácil distinguir porque en este caso también lo tendrán las células normales, es expresión de un exceso de ácido timonucleico y se observa en los núcleos con actividad proliferativa. También se observa megalocariosis acompañada de una alteración en la relación cariocitoplasma, que guarda siempre la célula normal, irregularidad en la distribución de la cromatina nuclear; los nucleolos son muy evidentes y a veces se observa policariosis con núcleos desiguales. Sin embargo pocas veces se podrá fundamentar un diagnóstico en la observación de una célula aislada, por el contrario, la agrupación de varias células nos presentará uno de los caracteres más importantes: la anisocitosis y la anisocariosis.

Las células del cáncer de cuello se dividen en indiferenciadas y diferenciadas. Las células indiferenciadas son más frecuentes, se presentan en grupos más o menos compactos, con las características que hemos señalado antes de la célula maligna: grandes variaciones en el tamaño, especialmente de los núcleos que muestran signos de gran actividad, con la cromatina dispuesta en densos grumos, a veces insinuando una profase. El citoplasma es escaso, a veces reducido a un fino reborde difuso, otras es inaparente, basófilo, con vacuolas que le dá un aspecto espumoso, si bien esta apariencia y la basofilia tienen escaso valor diagnóstico, pues pueden presentar una reacción acidófi-

la, dependiente de las variaciones de Ph vaginal como consecuencia de algunas infecciones sobre todo por tricomonas. El diagnóstico hay que hacerlo por exámen de un grupo de células que hace resaltar la anisocitosis y anisocariesis, lo que justifica el nombre de «biopsia de superficie» que con acierto le denominó AYRE.

Las células diferenciadas son de diagnóstico más fácil, pues las variaciones en el tamaño y en la forma son tan manifiestos y toman aspectos tan raros que las hacen inconfundibles. No son tan frecuentes como las anteriores y dicen aparecen en los carcinomas de tipo diferenciado, aunque nosotros las hemos encontrado en carcinomas de cuello indiferenciados. Se han descrito dos formas típicas que PAPANICOLAU ha denominado célula fibriloide y célula en renacuajo. Sus nombres indican su morfología, la primera es una célula alargada de bordes afilados que se parece mucho a una fibra muscular, con la diferencia de presentar un núcleo central alargado, hipercrómico, con los caracteres descritos en los núcleos de las células malignas. A veces presentan dos o tres núcleos y pueden aparecer aisladas o en pequeños grupos.

La otra célula tiene forma de renacuajo con un extremo abultado que contiene uno o más núcleos hipercrómicos y otro extremo alargado en forma de cola. Estas células son tan patognomónicas que la presencia de una sola de ellas es motivo suficiente para dar un diagnóstico de malignidad.

También tiene valor para el diagnóstico del cáncer, la presencia en el extendido de hematíes, histiocitos, fibrina o pigmentos sanguíneos.

En el adenocarcinoma de endometrio, las células son parecidas a las que hemos descrito como indiferenciadas, siendo el protoplasma por lo general más escaso. También aparecen a veces enormes células multinucleadas con tendencia de los núcleos a agruparse en el centro, lo que la diferencia de la célula gigante de LANGANG en la que los núcleos se disponen en la periferia en forma de herradura.

Este método, como ya dijo su autor no pretende sustituir a la biopsia que sigue siendo decisiva en el diagnóstico de la malignidad, tiene un valor presuntivo y antes de iniciar un tratamiento tan decisivo y cruento como el que exige la gravedad de la lesión, debe confirmarse el diagnóstico por el examen histológico. Sin embargo el frotis es a veces más demostrativo que la biopsia sobre todo en el carcinoma citológico, no invasivo, el grado 0, carcinoma in situ, en el que las lesiones son tan pequeñas que es imposible elegir el sitio para practicar la toma de tejido y muchas veces puede resultar el examen histológico negativo por haberse analizado un trozo de tejido sano cuando en la portio quedó la neoplasia. Por el contrario estos casos se diagnostican con más facilidad por la citología, ya que estas lesiones, aunque mínimas, desprenden células en una proporción 10 veces mayor que los tejidos sanos.

Otra ventaja del procedimiento, es la de poder hacerse sistemáticamente a todas las enfermas que concurren a un servicio, o por lo menos a todas aquellas que por su edad o por presentar en el cervix alguna lesión, aunque de apariencia banal, se pueda sospechar la existencia de una neoplasia. Esto de la edad conviene aclararlo, porque el concepto que se tiene es que el cáncer aparece entre los 45 y 50 años los de cuello y después de los 50 los de endometrio, y estas edades son en verdad, cuando nosotros vemos con más frecuencia los carcinomas en los grados en que suele verse en la clínica, esto es en III o IV grado, pero los carcinomas in situ descritos en la literatura, que ya son muchos, y la mayoría de ellos descubiertos por este método dan una edad media por debajo de los 40, unos 38 años, esto es debido a que el carcinoma en los primeros estadios tiene una evolución muy lenta, de varios años y solo cuando rompe la basal y penetra en el estroma, evoluciona con rapidez penetrando en los tejidos próximos y a distancia por los linfáticos.

Venimos practicando la citología vaginal, desde noviembre de 1951 y nuestra experiencia después de un largo período de aprendizaje, se remonta a más de mil casos, entre ellos un caso de carcinoma in situ que hubiera pasado desapercibido al no haberse practicado la citología. En dos ocasiones hemos estudiado el sedimento del líquido ascítico con resultado positivo, en una ocasión para hacer el diagnóstico diferencial entre tuberculosis peritoneo-anexial y carcinoma de ovario, dando el diagnóstico de malignidad.

Hemos estudiado el frotis en amenorreas, descubriendo una de causa uterina con ciclo vaginal normal; en otras hemos podido hacer un pronóstico acertado y siempre hemos ajustado el tratamiento a los datos proporcionados por la citología. Muy útil nos ha resultado en el pronóstico y tratamiento de los trastornos del climaterio, y en dos ocasiones nos ha servido para orientar unas metrorragias como debidas a un tumor funcionante de ovario.

Sin embargo no hemos obtenido ningún dato en las tuberculosis genitales a pesar de haber estudiado con detenimiento tres casos de tuberculosis de la portio vaginalis y dos de endometrio. No hemos efectuado ningún frotis fuera de la esfera ginecológica, pero según diversos autores da buenos resultados en el carcinoma de estómago, en los de vías urinarias y en el de la mama con secreción por el pezón, por desaguar éste en un canículo.

Otros autores han empleado la citología como medio de biopsia rápida impregnando el porta con el mismo tumor recién cortado, y dicen tener resultados equiparables a los proporcionados por el estudio histológico.

En resumen, creo que se trata de un procedimiento muy útil sobre todo al ginecólogo y que si alguna vez se quiere hacer una verdadera lucha anticancerosa, hay que colocar la citología en la vanguardia de ella.