

# El PAP test

Alfredo Dabancens

## Resumen

*El examen citológico de Papanicolaou o "Pap Test" tiene un merecido sitio como herramienta de detección precoz del cáncer de cuello uterino y su aplicación significó un hito decisivo en la lucha contra el cáncer. Es necesario precisar sin embargo, que esta técnica no constituye un "seguro contra el cáncer" y que con el paso del tiempo se han hecho evidentes sus fortalezas y sus debilidades, las que hay que tomar en consideración para tratar de optimizar al máximo su eficacia. Un análisis detallado de los factores que hay que tomar en cuenta para prevenir errores, se plantea en la presente actualización.*

## Summary

*The cytologic Papanicolau exam or "Pap test" has a deserving position as a tool in the early detection of cancer of the neck of the uterus and its application signifies a decisive breakthrough in the fight*

*against cancer. It is necessary, however, to specify that this technique does not constitute "insurance against cancer" and that with the passage of time its strengths and weaknesses have become evident; these have to be taken into consideration in order to optimize its efficacy to the maximum. A detailed analysis of the factors that have to be taken into account in order to prevent errors are outlined in the following update.*

## Introducción

El Dr. George Papanicolaou tuvo una situación típica de "serendipia" El era un biólogo de la reproducción que estaba empeñado en conocer las manifestaciones citológicas del ciclo ovárico, a través de las modificaciones de las células que exfolian de la mucosa vaginal. Hizo primero sus estudios del ciclo estral en roedores, y luego los aplicó al estudio del ciclo en la mujer. Estudiando colpocitogramas, se encontró casualmente con células neoplásicas en 1924 y tuvo la inteligencia de darse cuenta de la importancia del hallazgo, lo que lo motivó a hacer una presentación de este "NEW CANCER DIAGNOSIS" en la Tercera Conferencia "For the Betterment of the Human Race" en 1928. El rechazo por parte de los patólogos no lo aminoró, sino que estando convencido del gran aporte potencial que este método tendría, se abocó

Servicio  
de Anatomía Patológica  
Hospital Clínico  
Universidad de Chile

con gran perseverancia a perfeccionar la técnica de tinción de los extendidos citológicos, y posteriormente a adquirir experiencia en todas las filigranas morfológicas que pueden presentar las células exfoliadas en diferentes condiciones patológicas. En esto ocupó silenciosamente 12 años, trabajando a puertas cerradas en el más absoluto secreto, sin mostrar el material ni las fotos, ni siquiera a sus más cercanos colaboradores. Una enorme inversión de energía e incontables ensayos, los dedicó a perfeccionar las técnicas de fijación y de tinción, basándose en la idea de las tinciones tricrómicas de la histología, pero introduciendo colorantes solubles en alcohol lo cual fue su gran aporte, insuperado hasta el presente, al conseguir la transparencia de los citoplasmas y la posibilidad de observar la morfología de los núcleos a través de ellos.

La técnica de coloración de Papanicolaou, publicada en *Science*, 95:438-9, 1942, da una excelente tinción nuclear, permitiendo distinguir los detalles finos de la estructura interna del núcleo, consigue una adecuada transparencia citoplasmática que facilita el estudio de extendidos celulares que siempre presentan sobreposición celular, y da abundante información acerca de la diferenciación citoplasmática de cada célula, permitiendo reconocer su origen y característica biológicas, como normales, reactivas, discarióticas o cancerosas.

La segunda fortaleza del frotis de Papanicolaou es su simplicidad, lo fácil que resulta obtenerlo durante un examen ginecológico de rutina, la ausencia de molestias que ocasiona a la mujer, y lo sencillo que resulta procesarlas para su estudio microscópico. El preconizó como fijador una mezcla al 50% de alcohol y éter en la cual se introducían de inmediato los frotis, para evitar la aparición de deformaciones y alteraciones inducidas por la desecación y se dejaban por un mínimo de media hora. Este método de fijación aunque excelente desde el punto de vista morfológico, presentaba un problema logístico de transporte de los

frascos entre las policlínicas de toma de muestras y el laboratorio de citología. En realidad no era práctico para trasladar más de 50 exámenes ni para remitirlos a distancia. La introducción de los fijadores en aerosol, solucionó definitivamente este problema.

El desarrollo de diversas espátulas, empezando por la espátula de Ayre, y de otros instrumentos de toma adecuados para la obtención de células desde el canal endocervical, permitió que el frotis de Papanicolaou lograra una alta sensibilidad y especificidad en la pesquisa del carcinoma cervicouterino y de sus precursores.

La siguiente etapa consistió en adiestrar al personal técnico y profesional capacitado para interpretar estos exámenes. Cada citotecnólogo puede estudiar entre 10.000 y 14.000 muestras anuales, y la escasez de estos profesionales fue inicialmente un factor limitante para la propagación masiva del método. Desde 1946, Papanicolaou empezó a dictar cursos regulares de citopatología para Patólogos. A uno de esos primeros cursos asistió el Dr. Alberto Guzmán Fernández, Patólogo de la Cátedra de Ginecología del Profesor Juan Wood del Hospital Clínico José Joaquín Aguirre. A raíz de esta experiencia, se empezaron a realizar exámenes de Papanicolaou en nuestro Hospital Universitario, que fue pionero en Chile en la introducción de esta nueva tecnología. Luego la American Cancer Society fomentó el desarrollo de numerosas Escuelas de Citotecnología, las cuales en Estados Unidos, Canadá y posteriormente en Europa Occidental, han permitido, contar con los recursos humanos necesarios para desarrollar programas masivos de detección. El Dr. Rodrigo Prado inició un Programa de Detección Precoz del Cáncer de Cuello Uterino en 1965, el cual ha alcanzado un desarrollo nacional exitoso que es considerado como un ejemplo en otros países Latinoamericanos.

El examen de Papanicolaou, o Pap test, cumple con todos los requisitos para ser empleado como una herramienta masiva de tamizaje o de detección, ya que:

1) detecta una enfermedad grave; 2) es un método simple; 3) es barato; 4) de alta sensibilidad; 5) es bien tolerado por las mujeres; y 6) las mujeres a quienes se detecta precozmente el Cáncer de Cuello Uterino, pueden recibir un tratamiento curativo, presentando individual y colectivamente un excelente pronóstico. Por lo tanto, aplicando este método en forma organizada en una población, se podría esperar un descenso significativo en las tasas de mortalidad por este carcinoma.

Las limitaciones del método de pesquisa se han ido encontrando con el paso del tiempo, al constatar que el cáncer de cuello uterino no ha desaparecido, y que en muchos países no se ha notado el efecto preventivo esperado, a pesar de los años que se está aplicando.

Existen dos niveles de problemas que atentan contra la eficacia del procedimiento. Primero a nivel del examen mismo que puede tener resultados falsos negativos por una serie de razones, y segundo a nivel de la Estrategia de los Programas de Detección Precoz, la cual muchas veces presenta fallas de diseño y organización.

Definición de "Falso Negativo": Es un examen informado como "Negativo para células neoplásicas" en circunstancia que la mujer es portadora de una Lesión de Alto Grado (Neoplasia Intraepitelial o invasora) Para evitar en lo posible los Falsos Negativos es importante interiorizarse y enseñar los detalles de una buena técnica de toma del examen de Papanicolaou.

Las Causas de Resultados Falsos Negativos son las siguientes:

I. Condiciones de la Paciente: En ocasiones la mujer portadora de una Lesión de Alto Grado no exfolia células neoplásicas por cualquiera de las siguientes situaciones:

Lavado vaginal previo

Menstruación

Intensa reacción inflamatoria

Estenosis de criptas cervicales

Sinequias del canal endocervical.

II. Errores de Recolección : Un factor muy significativo que causa más de el 60% de los resultados "Falsos Negativos", se debe a una mala técnica de toma de la muestra citológica. Es muy importante insistir en este aspecto porque puede ser corregido y eliminado, lo cual se traduce en una mayor sensibilidad del examen. Se menciona una lista de los posibles errores de recolección:

Hacer un tacto ginecológico antes de recolectar la muestra citológica

No tomar la muestra de la zona de transformación

No incluir material del canal endocervical

Efectuar un frotis muy escaso

Frotis muy grueso

Mala fijación: tardía o incompleta

III. Transferencia parcial al portaobjetos. Si no se toman las debidas precauciones es posible que las células neoplásicas queden en la espátula y no se transfieran al portaobjetos.

Las tres categorías de errores hasta ahora mencionados constituyen láminas sin células neoplásicas, aunque la mujer sea portadora de una Lesión de Alto Grado. Son por lo tanto "Verdaderos" Falsos Negativos, y seguirán siéndolos aunque se estudie y re-estudie la placa por el mejor experto del mundo.

IV. Errores del Laboratorio de Citología: Alrededor de un 30% de los Resultados Falsos Negativos se deben a errores cometidos en el laboratorio. Estas láminas contienen células neoplásicas, que pueden ser evidenciadas al revisar meticulosamente el extendido en una segunda oportunidad. Son por lo tanto "Falsos" Falsos Negativos. Estos pueden ser ocasionados por errores de tamizaje, o por errores de interpretación. Otro factor que puede interferir en el resultado de un examen es la confusión de muestras, por lo cual hay que tomar el máximo de precauciones a todo nivel para evitar esta contingencia.

Una primera condición para disminuir el número de exámenes falsos negativos es tomar las precauciones respectivas, conociendo todos y cada uno de los factores involucrados. En la realidad es imposible disminuir los resultados falsos negativos a CERO, y posiblemente no se los puede disminuir bajo 5% a pesar de todas las precauciones y controles de calidad que se implanten.

Respecto a los grandes errores de estrategia de los programas de detección hay que considerar en primer lugar que un programa de detección de cáncer de cuello uterino no consiste exclusivamente en hacer muchos exámenes de Papanicolaou.

Las variables estratégicas que hay que considerar son: 1) La cobertura, o sea el porcentaje de la población que puede ser incorporada al Programa de Detección Precoz, dado que para influir en las tasas de mortalidad, se debe extender al programa por sobre el 80% de la población a riesgo; 2) Disponer un registro de la población de mayor riesgo; 3) La frecuencia o intervalo entre los exámenes. Con fines de disminuir la mortalidad por cáncer de cuello uterino, es suficiente con efectuar un papanicolaou cada tres años, después de dos exámenes negativos; 4) La existencia de Recursos Humanos técnicamente capacitados, y de un adecuado Sistema de Control de Calidad de los Laboratorios de Citopatología; 5) El Seguimiento, Diagnóstico y Tratamiento de las Pacientes Detectadas; y 6) La Dirección Unitaria Regional y la Evaluación permanente de cada una de las etapas del Programa. Los países que no han conseguido un descenso significativo de las Tasas de Mortalidad por Cáncer de Cuello Uterino, a pesar de hacer una gran cantidad de citologías por muchos años, deben revisar su Estrategia, en busca de la deficiencia en uno o varios de estos factores que son decisivos para alcanzar el objetivo propuesto de Prevenir las muertes por un Cáncer controlable como lo es el Carcinoma de Cuello Uterino. En general, si los recursos son escasos, es

preferible favorecer la cobertura de la población, a expensas de sacrificar un poco el intervalo entre los exámenes, preocuparse de difundir una buena técnica de toma de exámenes y disponer de un sistema de control de la calidad del trabajo realizado en el interior de los laboratorios de citología.

#### **Recomendaciones para la toma de exámenes citológicos de Papanicolaou**

Recomendaciones generales: Recomiende a las pacientes no tener relaciones sexuales ni hacerse duchas vaginales ni colocarse óvulos vaginales en las 24 horas previas a la toma del Papanicolaou.

Tome todas las precauciones para identificar correctamente la o las láminas que va a obtener, evitando confusiones entre las pacientes. La mejor manera es utilizar portaobjetos esmerilados, y escribir las iniciales de la paciente con lápiz de grafito.

El examen citológico debe obtenerse antes de realizar el tacto vaginal.

Colocar el espéculo vaginal sin lubricante. Asegúrese de tener una buena iluminación. Identifique claramente el Cuello Uterino. Para no confundirse con pliegues vaginales hay que reconocer el orificio externo y la zona de transformación.

Si existe leucorrea purulenta, menstruación o metrorragia, no conviene tomar la muestra citológica.

Si existe una lesión clínicamente sospechosa de ser un carcinoma ulcerado o necrosado, debe tomarse mandatoriamente una biopsia, pues el examen citológico es poco sensible en esas condiciones.

Toda muestra citológica de cuello uterino debe incluir una toma del canal endocervical y otra de la unión escamo-columnar y de la zona de transformación. Existen cuellos en los que la unión escamo-columnar está lejos del orificio externo, sea hacia la porción vaginal o hacia el canal endocervical. Es importante visualizar los límites del ectropion y tomar la muestra de la unión escamo-columnar preferentemente.

### Procedimientos recomendados:

La muestra endocervical se puede obtener con una pipeta de aspiración provista de una pera de goma con buena capacidad de succión. Si no se dispone la pipeta aspirativa se puede emplear un cepillito endocervical o Citobrush, el cual debe ser introducido suavemente en el canal endocervical, girarlo media vuelta y retirarlo sin provocar sangramiento. Existen algunas espátulas de madera u de plástico provistas de una prolongación en "forma de zapatilla de ballet" que permiten obtener excelentes muestras endocervicales. (espátula de Pinelli, de Aylesbury, etc.). Otro procedimiento, no tan bueno como los anteriores es usar una tórula de algodón hidrófobo. Su inconveniente es que atrapa muchas células endocervicales y luego no las transfiere con facilidad al portaobjetos.

Deposite el contenido endocervical en un porta objetos limpio e identificado con las iniciales de la paciente.

Obtenga la muestra de la zona de transformación del cuello, rotando la espátula en 360 grados con firmeza pero con suavidad en todo el contorno de la unión escamo-columnar. Es importante no erosionar el cuello. Extienda la muestra exocervical, junto con la endocervical tratando esparcir una capa homogénea y delgada. El exceso de mucus se retiene en la espátula y se elimina.

Fije de inmediato las láminas citológicas con laca fijadora nebulizada con un buen atomizador a 25 cm de distancia. Observe que el fijador llegue a todos los sectores de la lámina. Deje secar al aire antes de introducir en el sobre o de envolverla con el formulario de solicitud, para que no se pegue el papel. Una fijación inadecuada o tardía provoca alteraciones degenerativas y cambios de volumen en las células de un extendido, dificultando la correcta interpretación de los mismos. (Los núcleos se ven más grandes con poca nitidez, y las células se tornan eosinófilas). Un

chorro de fijador no nebulizado desprende las células antes que se adhieran, y deja zonas vecinas sin fijar.

Este procedimiento que mezcla en un solo porta objetos la toma endocervical con la exocervical, ha demostrado tener una alta sensibilidad, y es más económica que enviar cada muestra por separado. (Se economiza un vidrio y se aprovecha mejor el tiempo siempre escaso de los citotecnólogos). En casos sospechosos, sin embargo, es preferible enviar por separado la muestra endocervical en un portaobjeto y la exocervical en otro. Este procedimiento de doble lámina ha demostrado tener mejor sensibilidad que la muestra única.

El Dr. George Wied ha preconizado la llamada "triple toma", que consiste en sectorizar el portaobjetos en tres áreas, en las que se extienden por separado y sin mezclar los contenidos provenientes de 1) fondo de saco vaginal; 2) canal endocervical; y 3) exocervix. La ventaja teórica es que se podría anticipar con mayor seguridad el origen de la eventual neoplasia, sea esta escamosa, endocervical o endometrial. La desventaja de este sistema reside en la escasa cantidad de células que se colocan en cada uno de los sectores, lo que da origen a mayor cantidad de falsos negativos que la toma única combinada

Formulario de solicitud de examen citológico de Papanicolaou.

Los antecedentes que deben ser incluidos en el orden de solicitud de examen son: Nombre completo, edad, fecha de nacimiento, cédula de identidad, número de la historia clínica, fecha de la última menstruación, uso de anticonceptivos, administración de hormonas esteroideas, aspecto clínico del cuello uterino, antecedentes de biopsias o papanicolaou previos, tratamientos efectuados en el cérvix y su fecha, y fecha de la toma del examen actual. Todos estos antecedentes tienen importancia en el momento de identificar a la paciente con el fin de revisar sus antecedentes citológicos en los registros del laboratorio

de citología. Igualmente son importantes al evaluar las características de un extendido citológico, y son indispensables para calcular tasas estandarizadas de prevalencia e incidencia de las diferentes lesiones intraepiteliales e invasoras del cuello uterino. No se debería aceptar un examen citológico que no trajera todos los antecedentes solicitados en el formulario.

#### **Significado de los exámenes**

Al informar un papanicolaou se toma en consideración la cantidad de células, la presencia de componentes de la zona de transformación y endocervical y la calidad de la fijación. En relación con estos parámetros, el examen puede ser catalogado como "satisfactorio", "escaso", o "inadecuado". Las muestras inadecuadas para estudio deben repetirse de inmediato, porque es lo mismo que si no se hubieran realizado. Las muestras escasas o las que no contienen células endocervicales o células metaplásicas, son exámenes incompletos que podrían no ser representativos de la patología del cérvix, porque está demostrado que las neoplasias intraepiteliales del cuello uterino, se originan en la zona de transformación, y esa es la zona crítica que debe ser incluida en un Pap test. De acuerdo al criterio del clínico estas muestras incompletas deberían repetirse pronto o antes de un año.

Es necesario tener presente que en el proceso de Detectar Precoz y Oportunamente un Cáncer de Cuello Uterino, participan numerosas personas, en una verdadera "cadena" de responsabilidades compartidas. Existe una serie de pasos intermedios entre el acto de tomar un examen y el acto de diagnosticar la lámina. Igualmente hay que recordar que esta cadena se puede cortar en cualquiera de sus eslabones y a raíz de ello todo el esfuerzo desplegado se pierde y la paciente no obtiene el bien esperado por ella. La única alternativa para disminuir los resultados falsos negativos es que cada uno de los participantes en esta cadena que implica el proceso de toma y estudio de los

pap test, tenga conciencia de la importancia de su trabajo, y lo haga bien.

Mirado con la perspectiva del tiempo el método preconizado por el Dr. Papanicolaou ha sido una de las mayores contribuciones que ha hecho la Patología a la humanidad en los últimos 50 años. Se inició con él el concepto de oncología preventiva que ha cambiado completamente el enfoque de la medicina frente al cáncer, pues el diagnóstico precoz ha resultado ser la más eficiente herramienta para combatir esta enfermedad.