



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
TSU CITOTECNOLOGÍA
TRABAJO MONOGRÁFICO**



**EL USO DE LA CITOLOGÍA URINARIA COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO DEL
CARCINOMA VESICAL**

AUTORES:

Domínguez, Sabrina
García, José
Padrón, Yorman
Revilla, Génesis

TUTOR:

Dr. Julio Castro

Bárbula, Junio de 2017.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
TSU CITOTECNOLOGÍA
TRABAJO MONOGRÁFICO



CONSTANCIA DE ENTREGA

La presente es con la finalidad de hacer constar que el Informe Monográfico titulado:

**EL USO DE LA CITOLOGÍA URINARIA COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO DEL
CARCINOMA VESICAL.**

Presentado por los bachilleres:

Domínguez Sabrina	C.I. 20.029.972
García, José	C.I. 24.450.512
Padrón, Yorman	C.I. 25.684.568
Revilla, Génesis	C.I. 23.435.554

Fue leído y se considera apto para su presentación desde el punto de vista metodológico, por lo que tienen el derecho de hacer la presentación final de su **INFORME MONOGRÁFICO**. Sin más que hacer referencia, se firma a petición de la parte interesada a los _____ días del mes de Junio del año 2017.

Nombre del tutor: Dr. Julio Castro.

C.I.: 5.052.644

Firma



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
TSU CITOTECNOLOGÍA
TRABAJO MONOGRÁFICO**



CONSTANCIA DE APROBACIÓN

Los suscritos miembros del jurado designado para examinar el Informe Monográfico titulado:

**EL USO DE LA CITOLOGÍA URINARIA COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO DEL
CARCINOMA VESICAL.**

Presentado por los bachilleres:

Domínguez, Sabrina	C.I. 20.029.972
García, José	C.I. 24.450.512
Padrón, Yorman	C.I. 25.684.568
Revilla, Génesis	C.I. 23.435.554

Hacemos constar que hemos examinado y aprobado el mismo, y que aunque no nos hacemos responsables de su contenido, lo encontramos correcto en su calidad y forma de presentación.

Fecha: _____

Profesor

Profesor

Profesor



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
TSU CITOTECNOLOGÍA
TRABAJO MONOGRÁFICO



EL USO DE LA CITOLOGÍA URINARIA COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO DEL
CARCINOMA VESICAL

AUTORES:

Domínguez, Sabrina
García, José
Padrón, Yorman
Revilla, Génesis

TUTOR:

Dr. Julio Castro
Año: 2017

RESUMEN

La citología urinaria se basa en el estudio citomorfológico de las muestras provenientes del tracto urinario, siendo de gran ayuda en la detección de neoplasias, como lo es el carcinoma vesical, aportando información clínica relevante para el manejo del paciente. Es por ello, que se pretende en este estudio como propósito fundamental analizar el uso de la citología urinaria como método diagnóstico del carcinoma vesical; en el que se utilizó una metodología de tipo documental descriptivo basada en la recolección de información teórica bibliográfica de libros, artículos, revistas, páginas web y otros estudios científicos desarrollados sobre el carcinoma vesical. De tal manera, se describe en este trabajo los distintos procedimientos para la toma de muestra, preparación y observación dentro de la citología urinaria, además de su comparación con otras técnicas diagnósticas y por último resaltar la relevancia de la citología urinaria en la detección del carcinoma vesical. En conclusión queda demostrado que la citología urinaria es un método de gran rendimiento en comparación con otro tipo de pruebas, mostrando alta especificidad y una sensibilidad que aumenta de acuerdo con el grado de diferenciación celular hallado en el tumor, así como de su fase.

Palabras claves: Citología urinaria, carcinoma vesical, diagnóstico, tracto urinario, orina.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
TSU CITOTECNOLOGÍA
TRABAJO MONOGRÁFICO



USE OF URINARY CYTOLOGY AS A DIAGNOSTIC METHOD OF BLADDER
CARCINOMA

AUTHORS: Domínguez, Sabrina
García, José
Padrón, Yorman
Revilla, Génesis
TUTOR: Dr. Julio Castro
Year: 2017

ABSTRACT

Urinary cytology is based on the cytomorphological study of samples coming from urinary tract, being helpful in the neoplasias detection, as it is in bladder carcinoma, providing relevance clinical information in patient management. Therefore, It's intended in this study as an fundamental purpose, analyze the use of urinary cytology as a diagnostic method of bladder carcinoma; It was used a descriptive and documental methodology based on taking theoretical information from books, papers, journals, web pages and other scientific studies conducted on bladder carcinoma. Thus, It is outlined in this work the different procedures for sampling, preparation and observation within the urinary cytology, in addition, comparison with others diagnostic techniques, and finally highlight the relevance of urinary cytology in bladder carcinoma detection. In conclusion, it is demonstrated that urinary cytology is a high performance method compared to other tests, showing high specificity and sensitivity which increase according to the degree of cell differentiation found in the tumor and its phase.

Key words: Urinary cytology, bladder carcinoma, diagnostic, urinary tract, urine.

ÍNDICE

ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
PROCEDIMIENTOS PARA LA TOMA DE MUE MUESTRA, PREPARACIÓN Y OBSERVACIÓN DENTRO DE LA CITOLOGÍA URINARIA.....	10
TIPOS DE MUESTRAS, MÉTODOS DE OBTENCIÓN Y PREPARACIÓN DEL MATERIAL CITOLÓGICO.....	11
OBSERVACIÓN CITOMORFOLÓGICA.....	13
HALLAZGOS CITOLÓGICOS BENIGNOS Y SUGESTIVOS DE MALIGNIDAD.	13
CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES DE BAJO GRADO Y ALTO GRADO.....	16
COMPARACIÓN DE LA CITOLOGÍA URINARIA CON OTRAS TÉCNICAS EN EL DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA VESICAL.....	18
RELEVANCIA DE LA CITOLOGÍA URINARIA DENTRO DEL DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA VESICAL.....	20
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	23
REFERENCIAS.....	25
ANEXOS.....	29

INTRODUCCIÓN

En base a la experiencia obtenida y a los numerosos estudios científicos que se han realizado, se puede afirmar que el campo laboral del Citotéclogo está inclinado básicamente hacia el área de la citología ginecológica, por tal motivo, es necesario abarcar otros campos de la citología como lo son las muestras no ginecológicas. Una de las funciones principales del Citotéclogo es diagnosticar mediante el estudio microscópico alteraciones celulares que pueden ser benignas o malignas, también conocidas como neoplasias, patologías que causan estragos a nivel mundial, catalogando al cáncer como una enfermedad con resultados devastadores.

Por otra parte, el cáncer es una afección que afecta cada año a millones de personas en el mundo, siendo esta una patología con incidencia y consecuencias desastrosas que pueden ser mortales. Venezuela no está exenta de esta patología, el cáncer en general se encuentra en el segundo lugar de mortalidad en los últimos 25 años, sólo superado por enfermedades del corazón y representando el 15% de las morbilidades diagnosticadas en el país cada año ¹. La detección de esta enfermedad en estadios muy avanzados y terminales se ha ido incrementando, cuando esta patología ya ha causado estragos en el paciente, limitando así la aplicación de un tratamiento oportuno.

Entre los carcinomas más frecuentes se encuentran el de próstata, mama, pulmón, cuello uterino y colorrectal; así como el carcinoma uroteliales. Este último se ubica en el cuarto lugar de los tumores malignos más diagnosticados y puede aparecer en las vías urinarias inferiores (vejiga y uretra) o superiores (sistema pielocaliceal y uréter). Los tumores vesicales representan el 90 - 95% de los carcinomas uroteliales, constituyen el tumor maligno más frecuente del aparato urinario y la segunda neoplasia maligna más habitual del aparato genitourinario después del cáncer de próstata. ¹ Según la American Cancer Society (Sociedad Americana de Cáncer), alrededor del 95% de los cánceres originados en el aparato urinario son de origen vesical. En EE.UU se diagnostican alrededor de 72.570 casos nuevos de los cuales 54.610 son hombres y 17.690 mujeres, demostrando predominio en la población

masculina, asimismo se presenta en personas de la tercera edad con un espectro de 55 a 70 años, y 15.210 personas mueren a causa de esta neoplasia maligna ².

Además, el diagnóstico a tiempo de esta afección juega un rol relevante en las posibilidades de sobrevivencia. La biopsia, ecografía, tomografía, radiología, y las pruebas moleculares, son algunos de los métodos más usados para la detección de este cáncer, pero también se puede utilizar la citología como herramienta adicional en el diagnóstico del cáncer vesical, el cual afecta a la vejiga, un órgano hueco ubicado en el abdomen, histológicamente revestido por un epitelio único en su tipo llamado "Urotelio" o epitelio de transición y que tiene la capacidad de cambiar su forma expandiéndose o contrayéndose dependiendo de la cantidad de contenido líquido que posea. En citología estas células se describen como "células paraguas" una analogía que describe su cualidad así como su aspecto.

Es así, que la citología se describe como el estudio morfológico de las células, una herramienta auxiliar en el diagnóstico y seguimiento de diferentes patologías. Concretamente la citología urinaria, es el estudio de los cambios celulares del aparato urinario con el fin de detectar principalmente las neoplasias malignas provenientes de la vejiga mediante una muestra de orina. En la actualidad el estudio citológico de la orina es una prueba poco utilizada en el área de la salud, dejando de lado las amplias ventajas que esta puede tener en la detección de patologías y recurriendo a otro tipo de pruebas que, a su vez, suelen ser más costosas e invasivas.

A su vez, la citología oncológica urinaria ha sido estudiada por diversos autores entre los que podemos mencionar a G.N. Papanicolaou en 1945, C. Deden en 1954, N. C. Foot en 1958 y M. R. Melamed en 1960. Todos ellos encontraron resultados muy aproximados con muy bajos índices de falsos positivos por lo cual aconsejan entre sus conclusiones su utilización en la práctica diaria³. Es por ello, que se pretende en este estudio como propósito fundamental analizar el uso de la citología urinaria como método diagnóstico del carcinoma vesical. También se propone como objetivos específicos identificar los distintos procedimientos para la toma de muestra, preparación y observación dentro de la citología urinaria, así como también comparar

la citología urinaria con otras técnicas diagnósticas para el carcinoma vesical y por último resaltar la relevancia de la citología urinaria dentro del diagnóstico del carcinoma vesical.

Por lo tanto, esta investigación está básicamente orientada a la citología urinaria como método diagnóstico. Esta puede ampliar la labor diaria del Citotéclogo, saliendo así de lo rutinario y convencional, logrando que este pueda desempeñarse en otras áreas de estudio poco desarrolladas y en las que podría desenvolverse sin ningún problema. Del mismo modo, esta clase de estudio genera otro tipo de muestras que le dan al Citotéclogo una mayor experiencia, eficacia clínica y aumento en los conocimientos que posea. Por otro lado puede generar otros campos de trabajo y proporcionarle al técnico un puesto como participante activo en la lucha contra el cáncer vesical, en las que podría aportar ideas amplias que den con el diagnóstico a tiempo, tratamiento oportuno y hasta la cura de esta neoplasia que tanto aqueja a la población.

De igual manera, la metodología a implementar en esta investigación, se basará en un estudio documental descriptivo, con la finalidad de realizar un análisis fidedigno y, que a su vez posea una gran variedad de información teórica bibliográfica de libros, artículos, revistas, páginas web y otros estudios científicos desarrollados anteriormente sobre el carcinoma vesical y la citología como herramienta diagnóstica.

DESARROLLO

Antecedentes de la investigación

Según, García y cols en una investigación realizada en el Hospital Universitario de Canarias (España) en el año 2008, demostraron que la citología de orina se ha considerado la técnica de elección para el cribado de carcinoma vesical. La existencia de otros métodos diagnósticos adicionales, han puesto en duda su utilidad. Estos hicieron un trabajo comparativo cito-histológico para comprobar su valor, realizando un método de estudio retrospectivo de 109 biopsias vesicales en relación con los diagnósticos citológicos previos. Todas las citologías eran de micción espontánea, procesadas por citocentrifugación y teñidas con Papanicolaou. Los resultados encontrados fueron 70 casos verdaderos positivos, y 24 casos verdaderos negativos, consiguiendo una sensibilidad del 97% y una especificidad del 96-100%. Destacando que 12 casos positivos tenían la primera cistoscopia y biopsia negativa, diagnosticándose la neoplasia en la segunda biopsia.

En conclusión, los pacientes con citologías de orina claramente positivas, que no se confirman en un primer estudio citoscópico, deben ser seguidos, para identificar una posible neoplasia vesical o de vías urinarias altas. La citología de orina puede seguir considerándose como una técnica de elección para el cribado y control de neoplasia vesical. En relación a este trabajo y sus respectivos resultados, se pudo constatar que la citología de orina posee un alto rendimiento en las neoplasias de origen vesical, lo cual nos motivó a nosotros como futuros Citotecnólogos para resaltar la importancia de la citología urinaria como método diagnóstico, ya que esta tiene un alto índice de efectividad y sensibilidad frente a otras pruebas y que bien puede ser utilizada como elemento complementario y de peso para dar un diagnóstico certero.

Procedimientos en la toma de muestra, preparación y observación dentro de la citología urinaria

La orina es un fluido biológico de fácil obtención en el que se realizan variadas pruebas diagnósticas en la práctica clínica⁴. La citología urinaria constituye una importante ayuda diagnóstica en la investigación inicial y seguimiento del carcinoma

del tracto urinario ⁵. La primera descripción de células neoplásicas en orina la realizó Sanders en 1864, sin embargo, Papanicolaou y Marshall en 1945 fueron los primeros en reconocer la utilidad de la citología de orina espontánea para el diagnóstico de la neoplasias uroteliales proporcionando evidencia patológica de distintas enfermedades del tracto urinario, con un máximo rendimiento en los tumores uroteliales vesicales, y así estableciendo los criterios de interpretación.

Asimismo esta evaluación también se utiliza para el estudio de poblaciones de alto riesgo expuestas a determinados carcinógenos ⁶. Por consiguiente, para que la calidad del diagnóstico citológico sea óptima son necesarias dos premisas fundamentales: una adecuada representación de las células de la lesión y una correcta preparación en el laboratorio del material citológico ⁷. Con respecto a la primera, si la muestra de orina no presenta células neoplásicas, ni los criterios morfológicos ni las técnicas auxiliares, por más sofisticadas que éstas sean, no permitirán establecer el diagnóstico de la neoplasia urotelial.

Tipos de muestras, métodos de obtención y preparación del material citológico

El material citológico de las neoplasias puede recogerse mediante diferentes formas de muestras de orina: bien sea durante la micción espontánea o con hidratación, u orina recolectada selectivamente mediante maniobras de instrumentación como la cateterización, en ocasiones asociadas a aspirado, lavado o cepillado. En pacientes con síntomas irritativos se inicia un estudio conocido como Papanicolaou (PAP) seriado de orina (citología exfoliativa) que consiste básicamente en recolectar la orina por tres días consecutivos en un envase estéril, con la finalidad de aumentar las posibilidades de encontrar cambios citomorfológicos malignos, ya que por lo general las muestras de orina son de escasa celularidad.

Por ello es necesario, que la preparación técnica de la orina sea impecable, ya que una buena citopreparación es un factor crucial en la adecuada evaluación de las muestras citológicas. De hecho, las células descamadas en la orina degeneran rápidamente, debido a que están sometidas a un medio no isotónico, con bajo pH,

alto contenido de urea y otros componentes orgánicos. Además, es muy importante que las muestras de citología urinaria sean enviadas rápidamente al laboratorio (preferiblemente en fresco, y antes de dos horas). Si ello no es posible, se puede conservar refrigerada unas horas o fijar la orina en alcohol etílico al 50%, sin embargo, la fijación produce picnosis nuclear y menor adherencia de las células al portaobjetos⁶.

En el caso de micción espontánea, se desechará la primera orina de la mañana, ya que contiene células sometidas durante demasiado tiempo al efecto ambiental deletéreo de la orina. En general, las muestras de orina son poco celulares, por esto, una vez obtenido el material debe ser sometido a técnicas de concentración celular como centrifugado, citocentrifugado, técnicas de filtrado con membrana o con técnicas monocapa, aunque éstas últimas con resultados poco alentadores⁸. Si se hace una comparación con las muestras por micción espontánea, el material obtenido por instrumentación presenta una variabilidad celular más evidente, con más cambios reactivos, así como mayor presencia de grupos celulares originados por descamación de pequeños fragmentos de mucosa urotelial arrastrados por el líquido de lavado, la sonda, el ureteroscopio o el cepillo⁷. La presencia de estos grupos celulares dependerá también del tipo de procesamiento de la muestra con centrifugado o con membrana⁹.

Con respecto a su preparación, se puede decir que los especímenes frescos que tienen entre 1 y 12 horas de recolectada, no necesitan fijación. Si la muestra sobrepasa de 12 a 24 horas antes de llegar al laboratorio, se recomienda la refrigeración, y si posee más de 24 horas, la conservación se realiza con etanol al 50-70 % \pm 2 % de carbowax para evitar la degeneración celular. Las láminas se pueden preparar usando una variedad de técnicas de concentración, en función de los recursos y las preferencias del laboratorio. Las muestras preparadas a través de los métodos mencionados anteriormente, se fijan en alcohol etílico y se tiñen con la tinción de Papanicolaou¹⁰.

La tinción de Papanicolaou es el método de tinción más utilizado para material citológico. En el primer paso se tiñen los núcleos con una solución de hematoxilina. Los núcleos aparecen de azules a violeta. El segundo paso es la tinción del citoplasma con una solución anaranjada, que presenta especialmente las células maduras y queratinizadas. Las estructuras diana se tiñen de anaranjado con diferentes intensidades. En el tercer paso de tinción se usa la llamada solución polícroma, que es una mezcla de eosina, verde luz SF y pardo de Bismarck. Con la solución polícroma se muestra la diferenciación del epitelio escamoso simple ¹¹. También existen algunos porta-objetos ya preparados y cubierto de colorantes (test de la compañía Boehringer Mannheim). Sin embargo, el preparado no se puede mantener durante mucho tiempo¹².

Observación citomorfológico

Se tiene que la morfología del tracto urinario, en su mayoría se encuentra tapizado por epitelio transicional (urotelio), a excepción de una porción de la uretra recubierta por epitelio escamoso. Incluso en sujetos sanos, se pueden observar áreas de epitelio escamoso o glandular a todo lo largo del tracto urinario, así como glándulas en la vejiga y en la uretra. Las células transicionales, como ocurre con las escamosas, se clasifican en basales, intermedias y superficiales; su aspecto y su número varían en las distintas áreas del tracto urinario. En la vejiga, la capa de células basales está formada por una única hilera de células, lo mismo que la capa de células superficiales. Las células basales tienen una elevada proporción núcleo/citoplasma, pero carecen de atipia apreciable. Las células intermedias, que poseen citoplasma algo mayor, forman la capa más gruesa y las células superficiales, también denominadas células en paraguas, tienen abundante citoplasma (figura A) ¹³.

Hallazgos citológicos benignos y sugestivos de malignidad

Sobre la base de lo anteriormente expuesto, se encuentra que en la orina espontánea de los sujetos sanos se suelen observar algunas células transicionales

superficiales; también pueden verse glandulares o escamosas benignas, células de los túbulos renales, células poligonales de los conductos colectores, hematíes aislados y células inflamatorias¹³. Una muestra de orina espontánea normal es escasamente celular, pero las células uroteliales (o de transición) suelen estar presentes. Se observan como células individuales aisladas; pero es poco común que estas células se encuentren en grupos. En las muestras vaciadas, la mayoría de las células uroteliales tienen un tamaño intermedio, con una cantidad moderada de citoplasma homogéneamente granuloso o finamente vacuolado, núcleos redondos y pequeños nucléolos. En algunos casos estas células son columnares o fusiformes; este es un hallazgo normal, aunque se desconoce la razón de estas formas (figura A)¹⁰.

En efecto, cuando las células uroteliales se degeneran, presentan similitud a histiocitos, especialmente porque ellas a veces contienen inclusiones citoplasmáticas hialinas redondas, de color rojo o verde llamadas cuerpos de Melamed-Wolinska. Se observan en casi el 50% de las muestras de orina y son más comunes por micción espontánea en lugar de muestras por catéter. La patogénesis de estos cuerpos es incierta, y no tienen ningún valor diagnóstico en la orina, pero son útiles sugiriendo un origen urotelial para células malignas en efusiones pleurales¹⁰.

Asimismo las células paraguas son de gran tamaño, con abundante citoplasma y núcleos grandes; es común la binucleación y multinucleación. Aunque estas son grandes, tienen una baja relación núcleo - citoplasma, lo cual ayuda a distinguirlas de las células de carcinoma urotelial (CU). Algunas células escamosas son comunes en muestras de orina espontánea; que exfolian a partir de focos de metaplasia escamosa en el trigono de la vejiga (un hallazgo normal, especialmente en las mujeres). Las células escamosas también pueden ser recogidas en la orina a través del orificio de la uretra y ser contaminada por las células de la vagina. Una muestra de orina vaciada con significativa contaminación vaginal (compuesto casi exclusivamente de células escamosas y bacterias, y flora normal o cocobacilar) puede requerir cateterización para obtener una muestra más pura¹⁰.

Ahora bien, en los lavados no tumorales se observan células superficiales, intermedias y basales, sueltas o en pequeños acúmulos. También puede observarse material extraño, por ejemplo, material lubricante¹³. En las muestras de sondaje, incluyendo lavados y cepillados, los grupos grandes de células uroteliales, son un hallazgo completamente normal; ya que el instrumento raspa mecánicamente la superficie de la mucosa, resultando un gran número de células en fragmentos. Por lo tanto, es visto todo el espectro de células, tanto basal, intermedias y superficiales (paraguas)¹⁰.

Es por ello que las muestras normales por sondaje, particularmente en lavados y cepillados; la presencia de fragmentos de mucosa intacta y el marcado polimorfismo de la población celular pueden parecer preocupantes de malignidad, en particular al citólogo novato. Las células paraguas solas pueden ser alarmantes debido a su tamaño; estas se encuentran entre las células epiteliales humanas más grandes. Incluso las pequeñas células uroteliales basales, debido a su escaso citoplasma y núcleos oscuros, son también confundidas en ocasiones con las células de carcinoma. Raras veces, las células epiteliales de la vesícula seminal son vistas en muestras de orina de pacientes masculino. Ellas a veces tienen núcleos hiper cromáticos y pueden confundirse con células malignas. La clave de su naturaleza benigna es la presencia de lipofuscina, un pigmento citoplasmático de color dorado – marrón¹⁰.

En otro orden de ideas, se tiene que la mayoría de los tumores del tracto urológico son de tipo urotelial. La variabilidad de estas lesiones (neoplasias únicas o múltiples, con alto índice de recidivas y posible asociación con displasia - carcinoma intraepitelial) requiere un complejo protocolo clínico - patológico de diagnóstico y seguimiento. Esta sistemática de estudio incluye factores de riesgo (carcinógenos del tipo de las anilinas, tabacos, ciertas drogas antiblásticas), diagnóstico citológico (a veces con más de una muestra), diagnóstico endoscópico (número de lesiones, tipo plano o papilar y mapeo exhaustivo) y diagnóstico histológico (confirmación de grado y estadio de infiltración)¹⁴.

Con estos datos se establecen dos tipos principales de tumores: carcinomas de células transicionales de bajo y de alto grado de malignidad, que de forma global determinan un distinto comportamiento clínico. Es por ello que el diagnóstico citológico o los hallazgos citomorfológicos encontrados serán distintos en ambas neoplasias ¹⁴. En cuanto a los tumores de las vías urinarias inferiores, sobre todo en el carcinoma vesical, se eliminan células malignas o agrupaciones celulares en la orina. Este tipo de células apenas se detecta en el sedimento urinario convencional, no teñido ¹².

Carcinoma de células transicionales de bajo grado y alto grado

Siguiendo un sistema de tres grados (I a III) para clasificar el carcinoma de células transicionales, se considera a los papilomas como carcinoma urotelial de grado I. Los carcinomas de células transicionales de bajo grado se les adjudican un grado I o II. Desde el punto de vista histológico, las células de este tipo de carcinoma se parecen mucho a las células uroteliales normales. La detección de los tumores de bajo grado mediante la citología urinaria resulta extraordinariamente difícil, con una sensibilidad que oscila entre 0 y 85%. En muchos laboratorios se utilizan los términos diagnósticos de atípico y sospechoso para etiquetar a las lesiones que no pueden clasificar tajantemente como benignas o como carcinoma de células transicionales de bajo grado ¹³.

Entre los rasgos citológicos que indican carcinoma de células transicionales de bajo grado se encuentran los grupos papilares irregulares con empalizada periférica; los núcleos grandes, excéntricos, con bordes irregulares; la cromatina vesiculosa; la presencia de células tumorales sueltas, y el citoplasma homogéneo, carente de vacuolas. La detección de un carcinoma de bajo grado es casi imposible en las orinas espontáneas, y el único dato significativo suele ser el incremento de la celularidad (figura B) ¹³.

Por su parte en las muestras de lavado, es preciso diferenciar el carcinoma urotelial de bajo grado de los cambios reactivos inespecíficos como la litiasis y el artefacto instrumental. Las células uroteliales reactivas se caracterizan por presentar una

elevada proporción núcleo - citoplasma, nucléolos llamativos, hiper cromasia nuclear y contornos algo irregulares de la membrana nuclear. Por el contrario, las células de los carcinomas de células transicionales de bajo grado suelen mostrar una cromatina más pálida y carecen de nucléolos prominentes¹³. Por otro lado, en la litiasis vesical es frecuente observar polimorfonucleares dispersos, un hallazgo infrecuente en los tumores de bajo grado. Como ya se ha indicado, los pacientes con litiasis también tienen una sintomatología diferente y en su orina se pueden encontrar fragmentos de cálculos. Aunque en el artefacto instrumental se observan grandes grupos celulares, estos carecen de atipia citológica apreciable y están revestidos por células en paraguas, que no suelen verse en los tumores de bajo grado¹³.

Por otra parte, cabe considerar que en las muestras del tracto urinario, se engloban bajo el epígrafe de carcinomas de células transicionales de alto grado a los tumores de grado histológico III y al carcinoma in situ. A diferencia de los tumores de bajo grado, los de alto grado muestran una mayor atipia citológica y se reconocen con facilidad como malignos. Entre los datos citológicos de los tumores de alto grado cabe mencionar el pleomorfismo celular, la elevada proporción núcleo - citoplasma, la presencia de núcleos muy grandes e hiper cromáticos (en trozo de carbón) con membranas irregulares, la ausencia de cohesión celular, las mitosis atípicas, la vacuolización del citoplasma, los nucléolos grandes, los elementos fusiformes y la diátesis tumoral (figura C)¹³.

Existen algunas lesiones que imitan a los tumores de alto grado, como lo son las producidas por quimioterapia, radioterapia y la litiasis. Las células uroteliales pueden mostrar una atipia intensa, como consecuencia de la administración sistémica de fármacos antineoplásicos. Las alteraciones citológicas debidas a la quimioterapia y a la radioterapia son similares; las células transicionales manifiestan un aumento del volumen del citoplasma y del núcleo; presentando hiper cromatismo, con cambios degenerativos, vacuolización con membrana nuclear irregular, policromasia y vacuolización citoplasmática. La litiasis y los carcinomas de alto grado pueden acompañarse de inflamación aguda aunque en la litiasis hay menos células atípicas en la muestra, los nucléolos son prominentes, pero no son desmesurados, el

incremento de la proporción núcleo - citoplasma es leve y la hiper cromasia nuclear es variable ¹³.

Otros posibles imitadores de los carcinomas de células transicionales de alto grado son los tumores primitivos o metastásicos, los linfomas, el melanoma y los sarcomas. Además, la historia del paciente es un dato clave así como, la información de otros estudios que ayuden en el diagnóstico y por consiguiente el manejo de paciente. a la hora de clasificar correctamente un tumor maligno como metastásico. Aunque en los carcinomas uroteliales de alto grado pueden verse focos de diferenciación glandular o escamosa, la mayor parte de la tumoración muestra rasgos clásicos de carcinoma de células transicionales ¹³.

Comparación de la citología urinaria con otras técnicas en el diagnóstico del carcinoma vesical

Para conseguir resultados precisos es necesaria una estrecha correlación clínica, radiológica, endoscópica y citológica. Actualmente, el estudio citológico convencional puede complementarse con técnicas especiales como, análisis de imagen, técnicas inmunohistoquímicas y de biología molecular ¹⁴. Pero ninguna de estas técnicas, por si solas, muestran mayor rendimiento que la citología convencional ¹⁵. Lo que sí parece aceptable es que la combinación del estudio citológico con técnicas complementarias aumente su eficacia ¹⁶. Cabe señalar que el tiempo que tarda el estudio bien sea citológico o no, es igualmente valorable, ya que usualmente el resultado de una biopsia se entrega aproximadamente en un mes en el edo. Carabobo. Los estudios bioquímicos suelen demorar de una a tres semanas dependiendo del laboratorio, en cambio la citología y los estudios radiológicos se pueden obtener el mismo día. De igual forma el costo es un punto a favor, ya que el cáncer afecta a cualquier sector de la población sin distinción de estrato social o posición socio-económica en Venezuela.

En la actualidad, existen diferentes tests para la detección de marcadores solubles o celulares en orina ¹⁷. Muchos de estos tests tienen una mejor sensibilidad para detectar cáncer vesical que la citología, pero con una especificidad variable según el

test. Por otro lado, debemos considerar el costo adicional de los mismos ¹⁸. Una de las técnicas inmunohistoquímicas es la CK 20 (citoqueratina 20), este puede ser un importante marcador que ayude a identificar células neoplásicas en las citologías de orina, especialmente en aquellos casos sospechosos en los que la malignidad no puede ser confirmada únicamente por los datos morfológicos¹⁹. En registros bibliográficos se encuentran muchos estudios en los que se valora la utilidad del NMP22 (proteína matriz nuclear 22) como método alternativo a la citología de orina en la detección del carcinoma vesical, y aunque se presentan resultados a favor del diagnóstico ^{20,21}, los datos son contradictorios, y en trabajos recientes se reconoce una menor especificidad ^{22,23}.

Los biomarcadores tumorales ofrecen la ventaja potencial de aumentar la sensibilidad en la detección de neoplasias incipientes de bajo grado, pero la mayoría están limitadas por una menor especificidad con respecto a la citología de orina ²⁴. Además traen la desventaja de que suelen ser estudios muy especializados y por tanto, no se llevan a cabo en todos los centros de salud, lo que conlleva más logística en la realización de dichas pruebas. Este tipo de pruebas se suelen realizar en los hospitales especializados en oncología (Hospital Oncológico de Naguanagua), laboratorios de Anatomía Patológica de alto nivel o en laboratorios universitarios. Comparando la biopsia y la citología urinaria, hay que tener en cuenta que cuando se tiene una citología de orina claramente positiva, con biopsia negativa, no debe considerarse como incorrecta o falsamente positiva, sino seguir con el estudio del paciente, con técnicas de imagen u otras, ya que probablemente se confirmará un carcinoma urotelial vesical o de vías urinarias altas ^{25,26}.

Según García y cols., ²⁷ en su trabajo de investigación encontraron 12 casos con citologías positivas y primera cistoscopia y biopsia negativa, diagnosticando el carcinoma en segunda cistoscopia. Sin duda alguna, las características citológicas del carcinoma urotelial están bien definidas, siendo muy claras para las neoplasias de alto grado, y aunque con más dificultad, también son diagnósticas de neoplasias de bajo grado ^{28,29} pero se debe realizar un estudio minucioso, por citopatólogos con

experiencia, en muestras de celularidad bien conservadas, y con los datos clínicos relevantes. De manera que controlando todos estos aspectos se logra una alta rentabilidad en el estudio de las citologías de orina, incidiendo en aquellos casos donde mostraban citologías claramente positivas y que el primer estudio citoscópico-histológico fue negativo ²⁷.

Si bien la citología urinaria y la cistoscopia son herramientas básicas en el diagnóstico y seguimiento del tumor vesical, el hallazgo de una citología urinaria positiva en contexto de cistoscopia sin evidencia de tumor macroscópico, obliga a continuar su estudio con el fin de detectar una posible neoplasia urotelial en algún nivel del tracto urinario ¹⁸. A pesar de los nuevos métodos de diagnóstico, la citología de orina todavía tiene un papel importantísimo que desempeñar en la detección temprana de cáncer urotelial sobre todo de alto grado ³⁰.

Relevancia de la citología urinaria dentro del diagnóstico del carcinoma vesical

El diagnóstico citológico de orina constituye una evidencia patológica en distintas enfermedades del tracto urinario y del riñón, con un máximo rendimiento en los tumores uroteliales vesicales. En efecto, la citología urinaria, con una tinción adecuada, ofrece resultados espectaculares. Es por ello que esta técnica ha llegado a constituir el método de elección en detección precoz y seguimiento de carcinoma urológico, catalogándose como un estudio fiable de diagnóstico; aunque su verdadero valor ha sido objeto de controversias por sus diferentes resultados en cuanto a especificidad y sensibilidad^{31, 32}. Se observa que la sensibilidad de la citología aumenta de acuerdo con el grado de diferenciación celular hallado en el tumor, así como de su estadio ⁵.

Por otra parte, en un estudio llevado a cabo por Andrade y cols.⁵ en el Servicio de Urología del Hospital Israelita con una muestra de 65 pacientes, entre enero de 1990 y diciembre de 1994, se encontraron 50 pacientes con citología mediana o fuertemente indicativa de cáncer urotelial, la coincidencia de la citología con el diagnóstico definitivo fue estrecha, con 82% de correlación. En los casos de citología

negativa, los términos se invierten, con un 80% de falsos negativos. Esta asincronía pudiera explicarse por razones inherentes al método, que arroja altos índices de sensibilidad en carcinoma de alto grado y en carcinoma in situ, pero bajos porcentajes en los de bajo grado ³³. Estos últimos no poseen características citológicas (más particularmente nucleares) que permitan efectuar el diagnóstico con un apreciable grado de certeza. Esta particularidad de ninguna manera invalida el método ⁵.

Cabe mencionar que la citología urinaria no se incluye rutinariamente en el diagnóstico de presuntos tumores de urotelio, pero ocupa un papel relevante en el seguimiento postratamiento de los mismos. El fundamento del método reside en la característica del epitelio de exfoliar sus células hacia la luz del tracto urinario, proceso que se acentúa en caso de existencia de tumores. La citología exfoliativa urinaria posee algunas dificultades intrínsecas en su interpretación por causas que van desde las distintas formas que afectan las células normales (cuboides, escamosas o fibrilares), la variabilidad del tamaño nuclear y la cantidad de eventos que pueden introducir cambios morfológicos e imitar tumores (litiasis, inflamaciones bacterianas o virales, quimioterapia o radioterapia y aún el tiempo en que la orina ha sido retenida) ⁵.

La citología exfoliativa de orina sigue siendo una prueba válida en la detección de los cánceres de vejiga, a pesar de sus limitaciones. Sin embargo, es útil en hospitales donde las nuevas pruebas más caras se encuentran actualmente no disponibles o de difícil acceso. El valor de esta prueba es más alto en el diagnóstico de alto grado y estadio con peor pronóstico ³⁰. La citología de orina puede ser defendida como el método de “oro” para la detección de carcinoma vesical ⁵. Esta posee una excelente rentabilidad para lesiones de alto grado y esa es la razón principal de su continua utilización como método de detección y seguimiento.

Finalmente, quisiéramos dejar claramente establecido que cualquiera de los métodos citológicos que actualmente se utilizan en el mundo para el diagnóstico precoz del

cáncer se encuentra regido por un principio que no debe olvidarse. Este principio indica que sea cual fuere el resultado de la citología se impone la demostración histopatológica para confirmar o descartar la existencia de la neoplasia. De tal forma que la citología oncológica urinaria es siempre orientadora en el sentido de un método de laboratorio que habrá que integrar con el resto de los estudios clínicos para aprovechar mejor sus resultados ³. Por último, el estudio citológico de las muestras provenientes del aparato urinario posee un potencial investigativo que vale la pena explorar, además de campos de aplicación de estas pruebas, dando así más registros bibliográficos y consecuentemente trasladar ese conocimiento a la población en general. Estas acciones ayudan al manejo y prevención de este tipo de patologías en Venezuela.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La citología urinaria se ha caracterizado por ser un método práctico, complementario, de muy bajo costo en comparación con otro tipo de pruebas como la biopsia, tomografía, radiografía, marcadores tumorales; además de ser un procedimiento que causa poca o ninguna molestia en el paciente lo cual va a depender exclusivamente de la técnica de obtención de muestra empleada. Este tipo de estudio posee una diversidad de usos que aportan al clínico información que le sirve de guía para el manejo, tratamiento, cuidado y seguimiento del estado del paciente. Por otro lado, permite determinar diversas patologías que afectan al sistema urinario como las enfermedades bacterianas, micóticas, daños renales, litiasis, entre otras; todas estas consideradas afecciones de tipo benigno.

Desde luego, la importancia de la citología urinaria radica objetivamente en la detección de las neoplasias del tracto urinario, con mayor eficacia, precisión y sensibilidad en los tumores vesicales, ubicados anatómicamente en la parte baja del aparato urinario, ya que esta es una zona que aporta mayor celularidad a través de la orina. Cabe resaltar que esta prueba tomada de la manera correcta, siguiendo el procedimiento adecuado, con una preparación óptima y observación certera por parte de un Citotéclogo con experiencia, puede arrojar resultados ampliamente satisfactorios.

Por otra parte, los métodos de toma de muestra más adecuados para obtener un material sustentable que permita proporcionarle al Citotéclogo la información necesaria para dar con mayor facilidad un diagnóstico eficaz, son aquellos en los que se obtiene la orina utilizando equipos de instrumentación como el ureteroscopio o técnicas que aumenten el número de células malignas descamadas entre las que se encuentran el lavado, el cepillado y el sondaje. Los hallazgos citomorfológicos en la citología van a presentar una serie de variaciones de acuerdo al tipo de neoplasia encontrada, ya sea carcinoma vesical de bajo o alto grado. Lo anteriormente expuesto, incide en la complejidad del diagnóstico, puesto que es más fácil de detectar a través de la citología un carcinoma de alto grado que uno de bajo grado,

debido a que las células de este último se asemejan mucho a las células uroteliales normales, ya que presentan cambios poco perceptibles.

No obstante, evaluando las características que hacen eficaz a una prueba diagnóstica, la citología urinaria se encuentra en una posición importante en comparación con otros métodos como la biopsia, tomografía, pruebas moleculares, cistoscopia entre otros; tomando en cuenta la relación costo – beneficio, su facilidad, el nivel de agresividad del método (invasivo o no invasivo), disponibilidad y accesibilidad. La citología de orina sigue siendo la técnica de elección para la detección precoz de carcinoma vesical, ya que hasta la actualidad, ninguno de los otros métodos diagnósticos, por si solos, han podido demostrar mayor rendimiento ²⁷.

Considerando la especificidad y sensibilidad del método, se ha utilizado de manera muy eficaz en la ayuda para la toma de decisiones terapéuticas. En el diagnóstico de las neoplasias uroteliales de bajo grado, pese a la baja sensibilidad, la citología sigue siendo de utilidad en muestras obtenidas selectivamente mediante cateterismo, y aunque presente ciertas limitaciones aun es tomada como una herramienta clave en la detección y tratamiento de esta neoplasia. Por consiguiente, queda demostrado que la citología urinaria aún es una herramienta clave, relevante y de mucho peso en el diagnóstico del carcinoma vesical, por lo tanto, es imprescindible y se recomienda ampliamente que se dé a conocer este tipo de citología con mayor énfasis en la formación del citotecnólogo y orientación al público en general. A su vez, es necesario un mayor empleo de esta técnica por parte del médico, ampliar las investigaciones para profundizar el conocimiento en esta área y mejorar la utilidad de la citología urinaria.

REFERENCIAS

1. Roupret M., Zigeuner R., Palou J., Boehle A., Kaasinen E., Silvester R., Babjuk M., Oosterlinck W. Guía clínica sobre los carcinomas uroteliales de las vías urinarias superiores: European Association of Urology; 2011. Actualización en marzo 2011.
2. American Cancer Society. Cáncer de vejiga [informe en internet*]. EE.UU A.C.S; 2013. Informe científico 2013. Disponible en: <http://cancer.org/espanol/cancer/cancerdevejiga/>
3. Rebaudi. Arturo S., Pagano. Juan A., Márquez. Fernando J., Pangaro. José A., Penhos. E. Actualización del estudio en el cáncer en el cáncer de la vejiga. Rev. Arg. de Urol.1971; 40: 336-360.
4. Rocher A., Harriet L. Estudio citológico de la orina: importancia de la etapa preanalítica. Argentina: MANLAB Diagnóstico Bioquímico y Genómico; 2013. Informe técnico.
5. Andrade J., García F., Ortiz H., Ekizian D., Ozón E., Turina E., Sember M. Correlación entre la citología urinaria, hallazgo cistoscópico y anatomía patológica en el carcinoma del tracto urinario. Rev. Arg. de Urol., 1998, vol 63 (4): 121-127
6. Pilar G., José A., Ricardo García G., Ricardo García N. Citología de orina en el diagnóstico del tumor urotelial del tracto urinario superior. Arch. Esp. Urol, 57, 3, 2004: 227-238.
7. Viguer J, Del Moral R. Citología de orina. Laboratorio y atlas de citología. Interamericana. McGraw-Hill, Madrid. 1995.
8. Nassar, H., Ali-Fehmi, R., Madan S. Use of ThinPrep monolayer technique and cytopspin preparation in urine cytology: a comparative analysis. Diagn. Cytopathol., 28:115, 2003.
9. Nasuti J., Fleisher S., Gupta, P. "Significance of tissue fragments in voided urine specimens". Acta Cytol., 45:147, 2001.
10. Cibas E., Ducatman B. Cytology: Diagnostic Principles and Clinical Correlates. 3th ed. Philadelphia. Saunders Elsevier; 2009.

11. Coloración PAPANICOLAOU, juego de soluciones para la coloración de citologías por el método de Papanicolaou. IHR Diagnóstica ® [artículo de internet*] Cali, Colombia, artículo de internet. 2007 – 08. 2: 1 – 2. Disponible en: <http://ihrdiagnostica.com/tecnicas/pdf/ColoracionPAPANICOLAOUv3.pdf>
12. Sabine A., Joachim K., Robert H. El sedimento urinario. Atlas, técnicas de estudio, Valoración [libro físico*]. 6ta edición. Editorial médica panamericana. Madrid: 2003.
13. Atkinson B, Silverman J. Atlas de dificultades diagnósticas en citopatología. Editorial s.a. Elsevier España, 1999. Madrid. 564 páginas
14. Rahrert P. Urinary cytology in cases of bladder cancer: a critical evaluation. Urologe A. 2003; 42(7):908-911.
15. Karl A., Zaak D., Tilki D., Hungerhuber E., Staehler M., Denzinger S., et al. Diagnosis of urothelial carcinoma. Urologe A. 2008; 47(3):357-367.
16. Steiner H., Bergmeister M., Verdorfer I., Graning T., Mikuz G., Baertsch G., et al. Early results of bladder-cancer screening in a high-risk population of heavy smokers. BJU Int. 2008; 102(3): 291-326.
17. Soloway MS. International consultation on bladder tumours. Urology 2005; 66: 20–1,40–1
18. Ernesto C. Valoración del estudio vesical y del tracto urinario superior en pacientes con citología urinaria positiva y pruebas de imagen negativa. [trabajo de investigación*]. Barcelona: Departamento de cirugía, Universitat Autònoma de Barcelona; 2010
19. Bathia A., Dey P., Kumar Y., Gautam U., Kakkar N., Srinivasan R., et al. Expression of cytokeratin 20 in urine cytology smears: a potential marker for the detection of urothelial carcinoma. Cytopathology. 2007; 18(2):84-86.
20. Kipp B., Halling K., Campion M., Wendel A., Karnes R., Zhang J, et al: Assessing the value of reflex fluorescence In Situ Hybridization Testing in the diagnosis of bladder cancer when routine urine cytological examination is equivocal. J Urol. 2008; 179(4):1296-1301.
21. Hutterer G., Karakiewicz P., Zippe C., Lüdecke G., Boman H., Sanchez-Carbayo M., et al. Urinary cytology and nuclear matrix protein 22 in detection

- of bladder cancer recurrence other than transitional cell carcinoma. *BJU Int.* 2008;101(5):561-565.
22. Aguilera T., Gutiérrez B., Antolín J., Rebollo R., Portillo M., Ruiz I. et al. Comparative study between cystoscopy, urinary cytology, NMP-22 and new method. Bladder check, in the follow-up of superficial bladder cell carcinoma. *Actas Urol Esp.* 2005; 29(3):252-256.
23. Nguyen C., Jones J. Defining the role of NMP22 in bladder cancer surveillance. *World J Urol.* 2008; 26(1):51-58.
24. Bastacky S., Ibrahim S., Wilczynski S., Cols: "The accuracy of urinary cytology in daily practice". *Cancer Cytopathol.*, 87:118, 1999.
25. Kimura Y., Takahashi A., Hirobe M., Kunishima Y., Masumori N., Matsukawa M., et al. Patients with clinically unconfirmed positive urinary cytology - retrospective analysis of clinical courses. *Hinyokika kyo.* 2007;53(7):455-458.
26. Frable W., Paxson L., Jo A., Barksdale Jo A., Warren W., Koontz Jr. Current practice of urinary bladder cytology. *Cancer Research.* 1977; 37(8 Pt 2):2800-2805.
27. Castro G., Fernández F., Martín C., Hernández G., Cabrera A.-A. Utilidad de la citología de orina para el diagnóstico del carcinoma vesical: estudio comparativo con biopsia. *Sección de Citología Clínica. Hospital Universitario de Canarias.* Tenerife.
28. Raab S., Lenel J., Cohen M. Low grade transitional cell carcinoma of the bladder. Cytologic diagnosis by key features as identified by logistic regression analysis. *Cancer.* 1994; 74(5): 1621-1626.
29. Murphy W., Soloway M., Jukkola A., Crabtree W., Ford K.: Urinary cytology and bladder cancer. The cellular features of transitional cell neoplasms. *Cancer.* 1984; 53(7):1555-1565.
30. Pedamallu S., Alexandrou K. Is urine cytology still a valuable test in detecting bladder cancer: A Retrospective Study. *The Internet Journal of Urology.* 2009;2(7).

31. Rivas M, Rodriguez J. Líquidos orgánicos-II. Cuadernos de Citopatología-2. Volumen 2 de Cuadernos de citopatología. Editor Ediciones Díaz de Santos, 2003. N.º de páginas 88 páginas
32. Brown FM. Urine cytology. It is still the gold standar for screening?. Urol Clin North Am. 2000; 27 (1):25-37.
33. Huland E. y col: J. Urol. 144: 637, 1990.
34. Cytologystuff.com. Citología del Tracto Urinario. Elementos normales, carcinoma urotelial de bajo y de alto grado. [imágenes*]. USA – Malborough: 2017.

ANEXOS

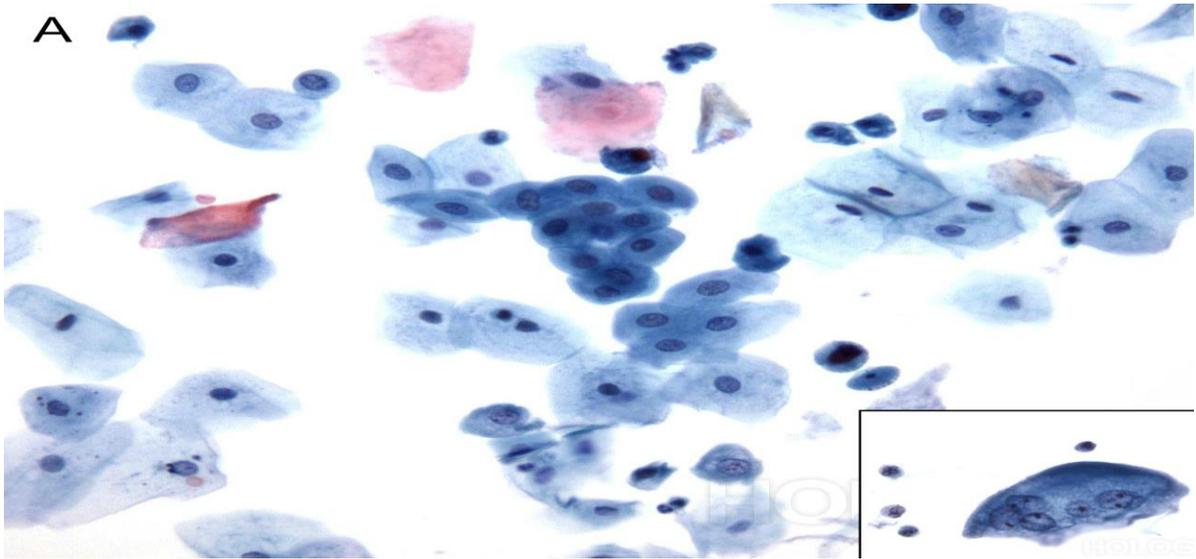


Figura A. Orina, negativa. Las células uroteliales de aspecto redondo y mononucleares. 20x. En el recuadro inferior derecho se observa las típicas células “paraguas”, grandes y normalmente multinucleadas, con citoplasma finamente vacuolado. 40x. (citocentrifugado teñido con Papanicolaou). Citología en base líquida³⁴.

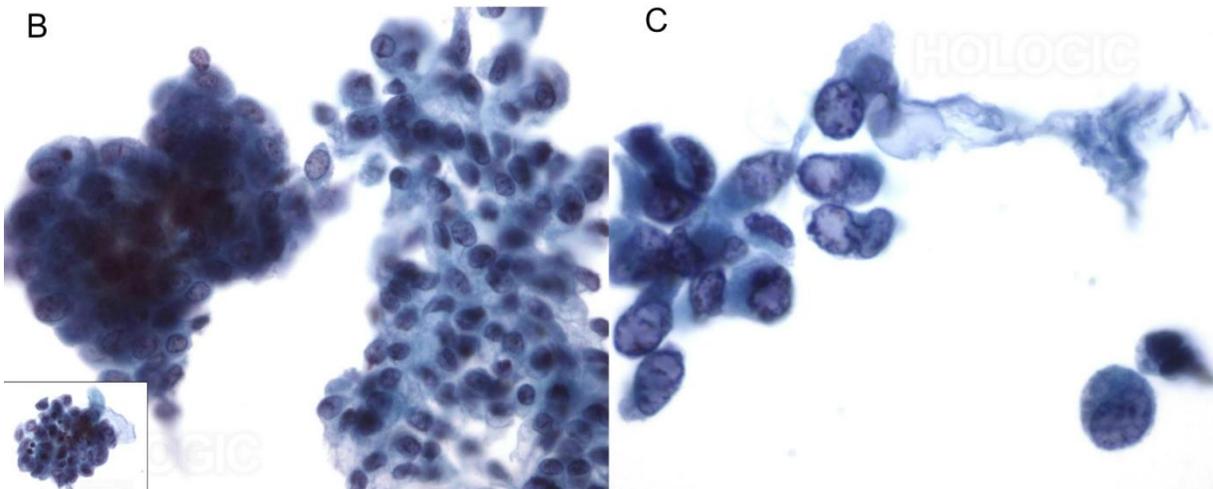


Figura B. Orina, carcinoma urotelial de bajo grado. Compárese el grupo urotelial normal de la derecha con el grupo apelotonado de la izquierda. 40x. Nótese en el recuadro inferior izquierdo la cromatina de un carcinoma urotelial de bajo grado, es normalmente granular y homogéneamente distribuida. 60x. Figura C. Orina, carcinoma urotelial de alto grado. Grupos celulares con núcleos frecuentemente excéntricos y membranas reforzadas. 60x. (citocentrifugado teñido con Papanicolaou). Citología en base líquida³⁴.