



Artículo de revisión

Importancia de la adecuación de la muestra citológica en la pesquisa de cáncer de cuello uterino

Importance of adequacy of cytology sample in uterine cervix cancer screening

Morelva Toro de Méndez MD^a
Ana Beatriz Azuaje de Inglessis MD^b

^a Bioanalista-citóloga, Doctora en Patología de los Tumores Humanos, Grupo de Investigaciones, Citológicas. Cátedra de Citología. Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida. Venezuela.

^b Ginecoobstetra, Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: revisión realizada para destacar la importancia de una muestra citológica óptima para la pesquisa de cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras, con fines preventivos de diagnóstico y conocimiento de los lineamientos de manejo clínico vigentes, mediante una adecuada muestra. **Material y metodología:** se realizó una búsqueda electrónica en la base de datos PubMed utilizando los siguientes términos y combinaciones: cervical cytology, screening cervical cáncer, Bethesda system, adequacy, false negatives, clinical follow-up. Las variables fueron la adecuación de la muestra citológica para pesquisa de cáncer de cuello uterino establecida por el sistema Bethesda y el seguimiento clínico vigente. **Resultados:** la evaluación de la calidad de la muestra citológica se considera como principal aporte de garantía de calidad del sistema Bethesda para el informe de los hallazgos. Existen lineamientos de manejo clínico relacionados con la adecuada muestra y el seguimiento clínico establecidos hace más de una década y que aún son vigentes. **Conclusiones:** una muestra citológica óptima permite

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: enero 19 de 2021
Fecha aceptado: agosto 10 de 2021

Autor para correspondencia.
Dra. Morelva Toro de Méndez
tmorelva@ula.ve

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1085

detectar una mayor proporción de lesiones del cuello uterino significativas, contribuye a la efectividad clínica de la pesquisa de cáncer y establece el mejor cuidado para la paciente. Es necesario concientizar al personal involucrado sobre la importancia de obtener muestras adecuadas.

Palabras clave: citología de cuello uterino, adecuación, falsos negativos, seguimiento clínico.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Objective: this is a review conducted to emphasize the importance of an optimal cytology sample for cervical cancer and precursor lesions screening, with preventive diagnostic purposes and knowledge on current clinical management guidelines, by means of an adequate sample. *Materials and methods:* an electronic search was conducted in the PubMed database using the following terms and combinations: cervical cytology, cervical cancer screening, Bethesda system, adequacy, false negatives, clinical follow-up. The variables were the adequacy of the cytology sample for cervical cancer screening established by the current Bethesda system and clinical follow-up criteria. *Results:* evaluating the quality of the cytology sample is considered as the main contribution to quality assurance of the Bethesda system used for reporting results. Clinical management guidelines, regarding adequate sampling and clinical follow-up, were established more than a decade ago, and are still in force. *Conclusions:* an optimal cytology sample allows the detection of a higher proportion of significant cervical lesions, contributes to the clinical effectiveness of cancer screening and establishes the best care provision to the patient. Making the personnel involved aware of the importance of adequate sample collection is required.

Key words: uterine cervix cytology, adequation, false negatives, clinical follow-up.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La citología o frotis Papanicolaou es la herramienta utilizada a nivel mundial para la pesquisa del cáncer invasor de cuello uterino y sus lesiones precursoras, conocidas como lesión intraepitelial escamosa, que incluye la infección por virus del papiloma humano (VPH). La evaluación de la calidad de la muestra es el principal aporte de garantía de calidad del Sistema Bethesda, clasificación que se utiliza para el informe de los hallazgos citológicos de ese órgano^{1,2}. Debido a que la principal causa de resultados citológicos falsos negativos de cuello uterino se debe a una muestra inadecuada, es imperioso determinar el estado de la calidad e informarlo en el resultado citológico, ya sea de manera implícita o especificando cualquier limitación, para lo cual ya están establecidos los criterios de adecuación.³ La evaluación de la calidad de la muestra celular es también necesaria en otros órganos como tiroides y glándula mamaria.^{4,5}

El sistema Bethesda incluye dos categorías de adecuación de la muestra citológica del cuello uterino: satisfactoria o insatisfactoria para estudio citológico, estableciendo los indicadores entre los cuales se encuentran la presencia de celularidad bien preservada y bien visualizada de los epitelios escamosos del exocervix, columnar del endocervix y en caso de existir, de la zona de transformación.

También es conveniente comunicar la presencia de células metaplásicas, así como la existencia de factores interferentes que podrían opacar a las células epiteliales y los aspectos de carácter técnicos fundamentales para una muestra citológica adecuada. Todos estos criterios de adecuación deben considerarse cada vez que se analiza morfológicamente una citología con fines preventivos, de pesquisa y de diagnóstico, en especial para disminuir los resultados falsos negativos relacionados con la muestra celular. Esta revisión fue realizada con el objetivo de reconocer la importancia de una muestra óptima. Este material va dirigido de manera especial al personal de salud en formación, así como al involucrado en la pesquisa de cáncer de cuello uterino.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda electrónica en la base de datos PubMed, utilizando los siguientes términos y combinaciones: cervical cytology, screening cervical cancer, Bethesda system, adequacy, false negatives, clinical follow-up. La variable estudiada fue la adecuación de la

muestra citológica. Debido a las limitaciones tecnológicas en Venezuela sólo se utilizaron los artículos científicos completos que habían sido adquiridos años atrás y los que durante la revisión tenían acceso gratuito. Así mismo, se incluyeron en las referencias la página web oficial del sistema Bethesda y la última edición del libro de Bethesda, para un total de 32 referencias. También se consultó la declaración de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis) para plantear la metodología, los resultados y la discusión, adaptados a las normas vigentes.⁶

RESULTADOS

El éxito de los programas de pesquisa de cáncer de cuello uterino y su espectro de lesiones precursoras depende de una variedad de factores, entre los cuales se destaca la necesidad de realizar una exploración clínica a la paciente durante la obtención de la muestra celular. Por ello, es importante la preparación de la paciente antes de la exploración, la habilidad y experiencia en la toma de la muestra, que abarca instrumentos y técnica de recolección celular apropiada que incluya la zona de transformación. Además, la correcta elaboración y conservación del material celular mediante fijación inmediata y por último proporcionar datos clínicos mínimos necesarios.

DISCUSIÓN

La citología es la herramienta de pesquisa de cáncer de cuello uterino y de la lesión intraepitelial escamosa utilizada a nivel mundial. Para este fin, una muestra celular óptima es garantía de una interpretación morfológica eficaz.³ Se han afinado las recomendaciones que por lo general se cumplen en la rutina, para optimizar la recolección de la muestra celular, las cuales se resumen a continuación.^{7,8}

Preparación de la paciente

Para obtener una muestra citológica de cuello uterino ideal, la Sociedad Americana del Cáncer recomienda las siguientes instrucciones a la paciente. Siempre que sea posible es recomendable proporcionar indicaciones por escrito, que incluyan las condiciones en las que deberá acudir a la consulta como evitar el uso de duchas vaginales, lubricantes, tampones, medicamentos intravaginales y relaciones sexuales, al menos 48 horas antes de la toma, así como acudir de preferencia sin la menstruación (no incluye sangrados anormales). De esta forma se puede disminuir la posibilidad de pérdida de material celular anormal o el oscurecimiento del mismo por sustancias o factores interferentes al momento del análisis microscópico.

Uso apropiado de instrumentos, técnica correcta, elaboración del extendido y fijación inmediata

La toma debe realizarse antes de cualquier examen clínico. Primero se identifica la lámina portaobjeto cuyo rotulado debe ser claro y preciso, sin colocar material celular sobre el área del vidrio destinada para éste. La información en el formulario o solicitud del examen citológico debe ser correcta y completa, de lo contrario la muestra podría catalogarse como insatisfactoria y rechazada por identificación incorrecta. El espéculo que se utilice para visualizar el cérvix y la región escamocolumnar o la zona de transformación debe ser sin solución salina ni lubricante (mejor gel soluble en agua), ya que podría ser causa de muestras insatisfactorias. Es importante la evaluación visual de la arquitectura del cuello uterino antes de la toma para optimizar la recolección del material en cada paciente o para establecer el tamaño y localización de una lesión existente e incluir su descripción. El exceso de moco, flujo o sangrado menstrual puede ser delicadamente removido del cérvix antes de la toma de muestra y se recomiendan muestras separadas de exocervix sin hacer un *pool* celular. La toma exocervical se realiza rotando 360° la escotadura de la espátula de Ayre garantizando la inclusión de la zona de transformación y de la mayor área cervical. Depositar el material extendiéndolo en un sólo trazo sobre área correspondiente del cristal y para la toma endocervical, se gira con suavidad el cepillo 180° para minimizar el sangrado y se deposita en la otra parte de la lámina haciendo rodar el cepillo sobre la superficie de vidrio, sin movimientos circulares ni bruscos, de un extremo a otro. El uso del hisopo para toma endocervical está descontinuado, ya que provoca adhesión de las células epiteliales al algodón, quedando éstas atrapadas, sin pasar al cristal.^{8,9} Aún en la actualidad se continúa trabajando para mejorar la calidad de la muestra cervical utilizada en la pesquisa, en especial para optimizar la obtención de material celular de origen glandular endocervical y de la zona de transformación bien preservado, en cantidad suficiente y que no produzca sangrado, aumentando así la probabilidad de detectar lesiones benignas y malignas del endocérvix, todo ello sin aumentar los costos.¹⁰⁻¹³ En este mismo sentido, se evalúa la posibilidad de que la paciente realice una autotoma, lo cual es cada vez más aceptada tanto por las pacientes como por los ginecólogos, ya que proporciona muestra para citología y para detección molecular del VPH evitando incomodidades de traslado o visita presencial de la paciente. Sin embargo este procedimiento es controversial, pues aún no se ha comprobado la idoneidad y viabilidad.^{14,15}

Una vez depositado en la lámina portaobjeto, debe fijarse de inmediato con aerosol o *cytofix*, previo a la coloración de Papanicolaou. También puede usarse etanol al 95% o en su defecto *metanol*.¹⁶ La conservación del material celular mediante fijación reduce la posibilidad de que el secado al aire forme artificios, se pierda material durante la coloración y que el contenido se distorsione morfológicamente. Mucho

de estos inconvenientes se han resuelto con el uso de la citología en base líquida.

Información clínica pertinente

Es fundamental proporcionar todos los datos clínicos para la interpretación citológica certera.^{3,7} Entre los datos comunes se incluyen la identificación de la paciente (en la lámina y en la solicitud de examen), edad, lugar anatómico de toma muestra (vaginal, cervical, endometrial, etc.), fecha de la última menstruación y de la toma de muestra, impresión clínica, tipo de ciclo menstrual, años de menopausia, historia obstétrica, tratamientos hormonales, quirúrgicos, informes previos (citología fecha y resultado), biopsia (fecha y resultado), así como cualquier otro dato de interés. Otra información que contribuye en ciertos casos particulares es la presencia de leucorrea patológica, atipia colposcópica, hemorragia, dispositivo intrauterino, tratamiento cervical previo, embarazo actual, atrofia y posparto.^{17,18} El sistema Bethesda 2014 también insiste en la necesidad de interpretar los resultados del frotis cervical en el contexto de los detalles clínicos proporcionados en los formularios de solicitud³. Según Kumar y cols¹⁷ este formulario que acompaña a cualquier muestra de un laboratorio constituye una importante herramienta de comunicación entre el médico y el personal del laboratorio. Por ello, la insuficiencia de datos clínicos pertinentes en la solicitud de la citología tiene impacto en la interpretación de las pruebas y también responsabilidad en errores subyacentes. A pesar de que la falta de información clínica es crítica para la interpretación certera de los hallazgos citomorfológicos, el tema no ha sido tratado ni informado suficiente y adecuadamente en la literatura. Cierta información clínica pertinente es imperativa para el asesoramiento adecuado en el intento de alcanzar un diagnóstico clínico definitivo. La categoría de paciente de alto riesgo se establece sobre la base de la presentación clínica, un resultado anterior de Papanicolaou anormal, un frotis de seguimiento de una paciente tratada por una lesión de alto grado o en aquella con un resultado positivo en la inspección visual con ácido acético o con lugol y quienes poseen un análisis molecular positivo para VPH oncogénico.¹⁸ La información sobre la prueba de VPH previa y su resultado (positividad), debe comunicarse al citopatólogo, quien lo considerará en una evaluación citológica posterior, en especial cuando es negativa con evidencia morfológica de neoplasia glandular no asociada a VPH (adenocarcinoma de células claras, seroso, mesonéfrico y de tipo gástrico).^{17,19} Entre las sugerencias para resolver este antiguo problema de solicitudes de examen con información clínica deficiente que pueden adoptarse según la logística de cada laboratorio¹⁷, está el diseño de un formulario estructurado, sencillo pero específico, la sistematización digital de la información clínica hospital/laboratorio y sobre todo la formación apropiada del personal involucrado como médicos generales, residentes de medicina de familia, de obstetricia y ginecología y personal de enfermería. El

cumplimiento de estas mejores prácticas puede aumentar de manera sustancial la eficacia de la detección precoz del cáncer de cuello uterino y su tratamiento oportuno y por lo tanto contribuir en la reducción de la mortalidad. Una buena documentación en el formulario de solicitud citológica es fundamental para producir informes precisos de alta calidad, proporcionar recomendaciones para el seguimiento y garantizar la seguridad de la paciente, al evitar errores en los informes citomorfológicos.^{17,18}

Ya en el laboratorio de citología, ¿cómo se determina la calidad de la muestra celular para pesquisa de cáncer de cuello uterino? Ésta se realiza considerando los criterios o indicadores de calidad establecidos por el sistema Bethesda para el informe de los hallazgos citológicos del cuello uterino, que permitirán establecer si la muestra es adecuada o no para estudio citológico³, siendo mejorados y ejemplificados tanto para citología convencional como para la de base líquida, en la última edición del Atlas que a continuación se resumen.³

1. Identificación correcta del vidrio portaobjeto que contiene la muestra lo cual permite realizar el procesamiento y el análisis citológico con confianza y evaluar el seguimiento de que ha sido objeto.

2. Información clínica pertinente; el conocimiento de datos clínicos relevantes podría influir en una mejor interpretación de los hallazgos citológicos, aumentando así la sensibilidad de la prueba celular.

3. Interpretabilidad técnica. Se refiere a la integridad física de la lámina de vidrio que contiene la muestra celular, el cual debe haber sido bien tomado, fijado de inmediato y bien teñido, lo cual permite la observación de material preservado, sin contaminantes ni artificios interferentes.

4. Composición celular y muestreo de la zona de transformación. La muestra debe contener material celular representativo del cuello uterino: células escamosas y glandulares endocervicales, Si existe, puede contener también células metaplásicas de la zona de transformación.

De acuerdo con el Sistema Bethesda, la muestra celular para pesquisa de cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras puede ser: *satisfactoria* al cumplir con todos los indicadores de calidad.³ Sin embargo, si existe algún factor interferente, se debe describir. Entre los más comunes están la presencia de factores de oscurecimiento parcial (<75 % del área total del cristal) por sangre y/o inflamación, la fijación y/o coloración defectuosa, material celular mal preservado y la ausencia de material celular de origen glandular endocervical y de la zona de transformación.

En cuanto a la celularidad, se requiere un mínimo de células epiteliales representativas del órgano en estudio, que garantice una correcta y eficaz evaluación morfológica. Dependerá de si se trata de preparaciones convencionales o de citologías en base líquida y las pautas, aunque no se han unificado, ya han sido bien especificadas por el sistema Bethesda para cada tipo de preparación^{3,8}, lo cual se puede apreciar consultando las respectivas imágenes citológicas en la web oficial del mismo.²⁰ Para las muestras

preparadas mediante técnica convencional, el sistema Bethesda establece un mínimo de 8.000 a 12.000 células escamosas del exocérnix bien preservadas y visualizadas, lo cual no debe aplicarse rigurosamente a muestras vaginales o postratamiento.³ En relación con el componente celular de origen glandular, que incluye el de origen endocervical y/o de la zona de transformación, el sistema Bethesda establece que la presencia de células endocervicales y/o metaplásicas forma parte de los criterios que caracterizan a una muestra ideal para estudio citológico del cuello uterino, ya que dicha zona debe ser muestreada de manera obligatoria por ser el asiento más frecuente del desarrollo de lesiones intraepiteliales y cáncer. Para ello se requiere un mínimo de 10 grupos de células glandulares endocervicales, con al menos 10 células bien preservadas y visibles por grupo celular para su correcta y confiable evaluación morfológica. Este mismo criterio es válido para las células metaplásicas, si están presentes. Cuando el componente celular glandular endocervical no está presente debe informarse. La presencia de las células metaplásicas no es necesaria para que la muestra sea adecuada.³ El sistema de clasificación citológica exige precisar la diferenciación morfológica entre las células endocervicales y endometriales.¹ Una muestra sin

células glandulares podría ser un falso negativo, ya que se considera que existe una mayor probabilidad de detectar una lesión significativa cuando estas células están presentes. Sin embargo, no debe repetirse la muestra por este motivo, a menos que la paciente sea de riesgo para adenocarcinoma endocervical o posea citologías previas anormales.^{3,21-23} Es necesario aclarar que la ausencia de material celular de origen glandular (endocervical y de la zona de transformación) es un indicador de calidad limitada, mas no hace la muestra insatisfactoria para pesquisa de cáncer.^{3,7} En resumen, de acuerdo con la celularidad presente, la adecuación del extendido citológico cervical sería como se ejemplifica a continuación (**figura 1. A, B y C**).

- Presencia de células escamosas y endocervicales = satisfactoria.
- Presencia de células escamosas, metaplásicas y endocervicales = satisfactoria.
- Presencia de células escamosas y metaplásicas = satisfactoria. Ausencia de células endocervicales.
- Presencia de células escamosas = satisfactoria. Ausencia de material celular de origen glandular.

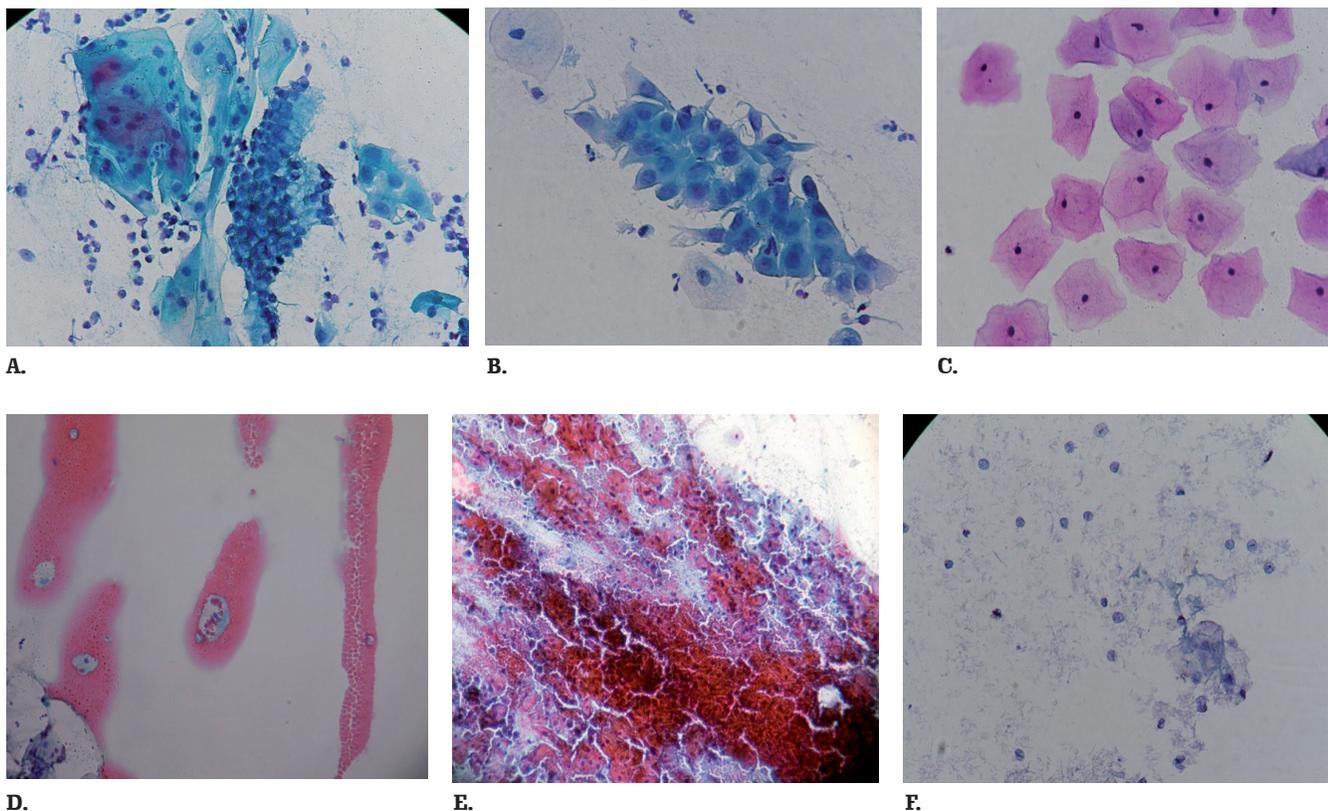


Figura 1. A. Células escamosas, metaplásicas y grupo de endocervicales (10X). **B.** Células escamosas y metaplásicas (10X) y **C.** Células escamosas superficiales. Ausencia de material celular de origen glandular (10X). Citología de cuello uterino insatisfactoria para estudio morfológico. **D.** Muestra sanguinolenta, hipocelular, flechas: células escamosas (10X). **E.** Muestra sanguinolenta e inflamatoria (10X). **F.** Citólisis intensa y restos celulares (40X). Coloración de Papanicolaou.

Es preciso resaltar que existen situaciones donde el aspecto relacionado con la cantidad de células en un extendido debe valorarse con cuidado, como es el caso de las pacientes posmenopáusicas con frotis atrófico, muestras vaginales o de control postratamiento quirúrgico, como un cono.⁷ El sistema Bethesda establece criterios para evaluar la adecuación de la muestra según la existencia de limitaciones, aunque la mayor falta de consenso ocurre en casos especiales como muestra vaginal, posparto, posaborto, posmenopausia, poscono, posradiación o posquimioterapia, lo cual ha conllevado a elevar la proporción de muestras insatisfactorias, por no considerar estas situaciones en particular. El conocimiento de estos datos es fundamental, pues podría influir en el momento de la valoración de la calidad de dichas muestras, siendo la hipocelularidad la causa de inadecuación, como suele ocurrir por ejemplo en pacientes que han sido tratadas por cáncer, pues el cérvix residual con frecuencia sufre de estenosis (orificio cervical externo puntiforme) y alteraciones anatómicas.^{3,24} En la rutina de un laboratorio, los factores interferentes más frecuentes son la existencia de excesiva sangre y/o un exudado inflamatorio agudo, pudiendo ser un riesgo para resultados falsos negativos.²⁵ Estos factores de oscurecimiento deben ser informados porque impiden el reconocimiento de células anormales afectando la eficacia de la interpretación citológica certera. Según el sistema Bethesda³, cuando el 50% y 75% de las células epiteliales están cubiertas por elementos sanguíneos y/o inflamatorios debe señalarse en el informe como parcialmente oscurecidas. Este porcentaje debe evaluarse considerando el criterio mínimo de celularidad bien visualizada y preservada para que la muestra sea confiable, y puedan clasificarse las estructuras nucleares que son clave en el análisis citológico. La citólisis y el oscurecimiento parcial del citoplasma no son necesariamente un factor interferente ni motivo de calificación de insatisfactorias. Cuando las células o áreas en particular están oscurecidas, puede añadirse un comentario al respecto, como por ejemplo en caso de presencia de células atípicas: ¿secado al aire o cambios reactivos exagerados?³ Otra sustancia interferente como restos de lubricante puede dificultar la visualización y semejar la diátesis tumoral. Este mismo efecto puede causarlo la sangre en forma de pigmentos (sangre vieja) en casos de inflamación aguda, fase menstrual o posmenstrual, siendo en ocasiones un dilema en la diferenciación con el fondo diatésico tumoral. Por ello, es importante que la paciente acuda en las condiciones debidas para la toma de muestra y el uso de espéculo sin lubricante.^{3,8,23,25}

Otra categoría de adecuación de la muestra citológica de cuello uterino es la *insatisfactoria*, que por definición es cuando no cumple con los indicadores de calidad, siendo por tanto no confiable para descartar anormalidades celulares. Se debe indicar el motivo para esta consideración: 1) muestra *rechazada y no procesada por* identificación incorrecta o lámina rota que no puede repararse; 2) muestra

procesada pero no evaluada por: mala identificación de la lámina al no coincidir con la solicitud del examen, fijación y coloración defectuosas, excesiva inflamación o sangre (>75% del material celular no se aprecia), hipocelularidad o acelularidad cuando sucede en posmenopáusicas, poscono, fase menstrual, posparto o postratamiento^{3,7,25} (**figura, 1 D, E y F**). Toda muestra en la cual más del 75% de las células escamosas se encuentran oscurecidas deberían catalogarse como insatisfactorias, si no se identifican células anormales. Está bien establecido que toda muestra con *anormalidades en células epiteliales* siempre será satisfactoria, aun cuando existan factores interferentes o limitantes, los cuales deberán señalarse en la descripción del informe.³

Todos estos criterios de adecuación y factores limitantes varían para la citología en base líquida.^{10,20} Esta técnica de preparación del extendido citológico fue introducida para un mejoramiento de la muestra citológica y así reducir la proporción de resultados falsos negativos por errores de la muestra, elevando la sensibilidad y la efectividad clínica al detectarse un mayor número de casos de lesiones premalignas y malignas.^{8,20} Fue aprobada en 1996 por la agencia de Estados Unidos para la administración de alimentos y medicamentos (FDA) con la finalidad de reemplazar a la citología convencional en la pesquisa de cánceres de cuello uterino y otros órganos. De esta forma se estandarizan los extendidos celulares y su interpretación. El material celular recolectado con el *cervex brush*, de diseño ideal para obtener simultáneamente células del exo y endocervix, es colocado en un envase que contiene un líquido preservador-hemolítico y fijador (*PreservCyt*), que evita los errores provocados por una fijación defectuosa. En el laboratorio un equipo (*ThinPrep* o *SurePath*), de manejo manual o automatizado, elabora el extendido celular delgado en monocapa, concentrando el material en un área reducida de 20 mm, libre de artificios y de excesiva sangre, el cual se tiñe con la técnica de Papanicolaou tradicional o automatizada, para posterior análisis morfológico. El material residual contenido en el envase original puede utilizarse después para realizar otros extendidos si son necesarios o para pruebas complementarias como la detección y genotipificación del VPH y otros organismos patógenos, así como pruebas de biomarcadores virales o celulares mediante inmunocitoquímica.^{7,26,27} A pesar de todas las ventajas que caracterizan a la citología en base líquida cuando se compara con la citología convencional, serían deseables más estudios para corroborar todos los beneficios de su uso, tanto a nivel mundial como local.^{28,29}

Las técnicas de muestreo óptimas mejoran la adecuación de la muestra y disminuyen los resultados falsos negativos. La proporción de dichos resultados erróneos puede ser elevada, comprometiendo la sensibilidad del método citológico.^{7,30} Un resultado verdaderamente falso negativo puede deberse a ausencia de células anormales, incluso durante la revaloración del extendido celular, habiendo sido comprobada la enfermedad mediante el diagnóstico

histopatológico, lo cual se conoce como un error de muestreo, con diferentes etiologías como la preparación inadecuada de la paciente, errores en la técnica de toma de muestra y desprendimiento intermitente de las células anormales debido a las características biológicas del tumor.^{23,25} La recolección de la muestra óptima y fijación inmediata son factores muy importantes en la reducción de falsos negativos, lo cual ha sido relativamente resuelto con la introducción de la citología en base líquida. Los falsos negativos se reducen con buenas técnicas de muestreo óptimas, que en determinados casos deben ser individualizados.^{7,13} La detección de células anormales es más frecuente en muestras con componente celular glandular proveniente del canal endocervical y/o de la zona de transformación.^{7,31} Sin embargo, debido a que los casos de adenocarcinoma cervical están aumentando, la ausencia de material celular endocervical podría ser significativa en la definición de una muestra adecuada para detectar este tipo histológico de neoplasia.^{10,31} Algunas pacientes con ausencia o escaso material glandular endocervical o de la zona de transformación, podrían beneficiarse con un intervalo de pesquisa corto^{7,9,23} y aquellas con una prueba molecular de VPH oncogénico positiva y citología normal podrían ser de riesgo para anomalías celulares futuras.³² En pacientes VPH oncogénico positivo pero con componente endocervical/zona de transformación insuficiente, existe la posibilidad adicional de riesgo de un resultado citológico falso negativo, si existiera un adenocarcinoma cervical o una lesión intraepitelial escamosa de alto grado con extensión glandular.³

En conclusión, una muestra citológica ideal permite detectar lesiones clínicas significativas, disminuir la proporción de resultados citológicos falsos negativos y contribuir con la efectividad clínica de la pesquisa de cáncer de cuello uterino. La preparación de la paciente antes de la exploración, la habilidad y experiencia en la toma de muestra, la correcta elaboración y conservación del material celular y la anotación de los datos clínicos mínimos necesarios para un análisis certero de los hallazgos citológicos, influyen en la interpretación citológica final. Es necesario concientizar al personal involucrado sobre la importancia de obtener muestras adecuadas y su beneficio en el mejor manejo clínico de la paciente.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses.

REFERENCIAS

- Nayar R, Wilbur DC. Editors. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3 ed. Springer. 2015. ISBN 978-3-319-11074-5.
- Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta Cytologica*. 2017;61:359–372. doi: 10.1159/000477556.
- Birdsong GG, Davey DD. Cap 1. Specimen adequacy. En: The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Editors Nayar R, Wilbur DC. 3 ed. Springer. 2015;2-28. ISBN 978-3-319-11074-5.
- Alshaiikh S, Harb Z, Aljufairi, E. Almahari A. Classification of thyroid fine-needle aspiration cytology into Bethesda categories: An institutional experience and review of the literatura. *Cyto Journal*. 2018;15;4. doi: 10.4103/cytojournal.cytojournal_32_17
- Field AS, Raymond WA, Rickard M, Et al. The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytopathology. *Acta Cytol*. 2019;63(4):257-273. doi: 10.1159/000499509.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health-care interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339: b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700
- Davey DD, Cox JT, Austin RM, Birdsong G, Colgan TJ, Howell LP, Husain M. Cervical cytology specimen adequacy: patient management guidelines and optimizing specimen collection. *J Low Genit Tract Dis*. 2008;12(2):71-81. doi: 10.1097/LGT.0b013e3181585b9b.
- Cibas ES, Ducatman BS. Cytology. Diagnostic principles and clinical correlates. 5 ed. Elsevier. Canadá. 2021:11.
- Anantaworapot A, Manusook S, Tanprasertkul C, Lertvutivivat S, Chanthasenanont A, Bhamarapravatana K, Suwannarurk K. Clinical Factors Associated with Specimen Adequacy for Conventional Cervical Cytology in Thammasat University Hospital, Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(9):4209-4212.
- Kumar N, Gupta R, Gupta S. Glandular cell abnormalities in cervical cytology: What has changed in this decade and what has not?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;240:68-73. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.06.006
- Rabiu KA, Nzeribe-Abangwu UO, Motunrayo Akinlusi F, Ganiyat Alausa T, Adejumo Durojaiye I. Comparison of Papanicolaou Smear Quality with the Anatomical Spatula and the Cytobrush-Spatula: A Single-Blind Clinical Trial. *Niger Med J*. 2019;60(3):126-132. doi: 10.4103/nmj.NMJ_49_19.
- Narice BF, Delaney B, Dickson JM. Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-synthesis. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):135. doi: 10.1186/s12875-018-0817-3.
- Syed S, Reed N, Millan D. Adequacy of cervical sampling in hysterectomy specimens for endometrial cancer. *Ann Diagn Pathol*. 2015;19(2):43-44. doi:10.1016/j.anndiagpath.2015.02.003.
- Mao C, Kulasingam SL, Whitham HK, Hawes SE, Lin J, Kiviat NB. Clinician and Patient Acceptability of Self-Collected Human Papillomavirus Testing for Cervical Cancer Screening. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017;26(6):609-615. doi: 10.1089/jwh.2016.5965.

15. Latiff LA, Ibrahim Z, Pei Pei C, Rahman SA, Akhtari-Zavare M. Comparative Assessment of a Self-sampling Device and Gynecologist Sampling for Cytology and HPV DNA Detection in a Rural and Low Resource Setting: Malaysian Experience. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(18):8495-8501. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.18.8495.
16. Ramos Moreira K, Silva T, Naum B, Canavez F, Canavez J, Pimenta R, Reis S, Camara-Lopes LH. Validation of a New Low-Cost, Methanol-Based Fixative for Cervical Cytology and Human Papillomavirus Detection. *Acta Cytol*. 2018;62(5-6):393-396. doi: 10.1159/000489873.
17. Kumar N, Gupta R, Gupta S. Inadequate clinical data on Pap test request form: Where are we headed in the era of precision medicine? *CytoJournal*. 2020;17:1. doi:10.25259/Cytojournal_87_2019.
18. Costa DB, Carvalho ARBA, Chaves MAF, Plewka J, Turkiewicz M. Patient safety by analyzing the information not provided in the requisition orders of cervical cytology test. *J Bras Patol Med Lab*. 2018;54(6):401-406. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20180066>
19. Hodgson A, Park KJ. Cervical adenocarcinomas. A heterogeneous group of tumors variable etiologies and clinical outcomes. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(1):34-46; doi: 10.5858/arpa.2018-0259-RA.
20. American Society of Cytopathology. The Bethesda system [Internet]. 2015 [consultado octubre de 2020]. Disponible en: <https://bethesda.soc.wisc.edu/index.htm>
21. Umezawa T, Umemori M, Horiguchi A, Nomura K, Takahashi H, Yamada K, Ochiai K, Okamoto A, Ikegami M, Sawabe M. Cytological variations and typical diagnostic features of endocervical adenocarcinoma in situ: A retrospective study of 74 cases. *Cytojournal*. 2015;12:8. doi: 10.4103/1742-6413.156081.
22. Chaump M, Pirog EC, Panico VJ, D Meritens AB, Holcomb K, Hoda R. Detection of in situ and invasive endocervical adenocarcinoma on ThinPrep Pap Test: Morphologic analysis of false negative cases. *Cytojournal*. 2016;13:28; doi: 10.4103/1742-6413.196237.
23. Conrad RD, M, Liu MAH, Wentzensen N, Zhang RR, Dunn T, Wang SS, Schiffman M, Gold MA, Walker JL, Zuna RME. Cytologic Patterns of Cervical Adenocarcinomas With Emphasis on Factors Associated With Underdiagnosis. *Cancer Cytopathol*. 2018;126(11):950-958; doi: 10.1002/cncy.22055.
24. Lanowska M, Mangler M, Grittner U, Akbar GR, Speiser D, von Tucher E, Köhler C, Schneider A, Kühn W. Isthmic-Vaginal Smear Cytology in the Follow-Up After Radical Vaginal Trachelectomy for Early Stage Cervical Cancer. Is it Safe?. *Cancer Cytopathol*. 2014;122(5):349-58. doi:10.1002/cncy.21402.
25. Toro de Méndez M, Guaithero Rivas JE, Azuaje de Inglessis AB. Dificultades en el diagnóstico citológico de cáncer de cuello uterino. A propósito de un caso. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2019;79(2):113-118.
26. Toro de Méndez M, Ferrández-Izquierdo A, LLombart-Bosch A. Diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino asociado a la infección por virus papiloma humano. *Acta Científica SVBE*. 2013;16:41-53.
27. Toro de Méndez M, Ferrández Izquierdo A, Llombart-Bosc A. Tinción dual inmunocitoquímica de p16INKa/Ki-67 para la detección de lesiones del cuello uterino asociadas a infección por el virus del papiloma humano. *Invest Clin*. 2014;55(3):238-248.
28. Gupta N, Bhar VS, Rajwanshi A, Vanita Suri V. Unsatisfactory rate in liquid-based cervical samples as compared to conventional smears: A study from tertiary care hospital. *Cytojournal*. 2016;13:14. doi: 10.4103/1742-6413.183831.
29. Kamineni V, Nair P, Deshpande A. Can LBC Completely Replace Conventional Pap Smear in Developing Countries. *J Obstet Gynaecol India*. 2019;69(1):69-76; dio: 10.1007/s13224-018-1123-7.
30. Kitchener HC, Gittins M, Desai M, Smith JHF, Cook G, Roberts C, Turnbull L. A study of cellular counting to determine minimum thresholds for adequacy for liquid-based cervical cytology using a survey and counting protocol. *Health Technol Assess*. 2015;19(22):i-xix, 1-64. doi: 10.3310/hta19220.
31. Wilbur DC, Chhieng DC, Guidos B, Mody DR. En: Nayar R, Wilbur DC. *Epitelial abnormalities: glandular*. En *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. 3ed. Springer. 2015. p.193-211. ISBN 978-3-319-11074-5.
32. Toro de Méndez M, López de Sánchez M. Infección por virus papiloma humano en pacientes con citología de cuello uterino negativa. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2017;77(1):11-20.

