

## Reseña histórica de la citopatología y los orígenes del Papanicolaou

NERY ROMERO

*Hospital San Bartolomé. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos*

Leopold Koss, en la 3ª edición de su obra "*Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases*" señala que la citología es "el arte y la ciencia de la interpretación de las células del cuerpo humano, sean de descamación exfoliadas de las superficies epiteliales o bien obtenidas de los diferentes tejidos por procedimientos diversos" (1).

La historia de la citología, a nuestro entender, está íntimamente relacionada con la aparición de dos grandes creaciones, el microscopio y la definición del concepto de célula.

### El microscopio

Al parecer, el nombre de "microscopio" fue acuñado por los miembros de la primera "Accademia dei Lincei", Sociedad Científica a la que pertenecía Galileo, y su historia se inicia con la moderna reinvenición de lentes monoculares para anteojos, alrededor de 1280-1285, en Florencia, Italia; aunque se sabe que la invención de los lentes proviene de épocas muy remotas, tal como lo evidencia el descubrimiento por Lanyard de lentes que datan de 721-705 AC. (2).

Fueron Hans y Zacharías Janssen (3) quienes construyeron, en Middleburg, Holanda, el primer microscopio compuesto, al montar dos lentes en un tubo, una biconcava para el ocular y otra biconvexa para el objetivo (4); fue ésta una adaptación del telescopio de Galileo. A partir

de allí, el conocimiento sobre el microscopio se difundió rápidamente por el mundo y así, por ejemplo, Marcelo Malpighi, en 1660, lo usó para ver los capilares. Antoni van Leeuwenhoek, en 1673, perfeccionó el diseño de Janssen, combinando lentes para obtener aumentos cercanos a 275 veces (4), lo que le permitió hacer las primeras descripciones de protozoarios, bacterias y espermatozoides, a los que llamó "animálculos" (2). Hertel, en 1717, inventó el espejo de iluminación del microscopio.

Desde esa época, el microscopio se ha convertido en uno de los símbolos de la ciencia.

### La célula

Robert Hooke, en 1665, introdujo el término *cells* en su obra "Micrografía", pero sin el concepto adecuado (1) y Felipe Fontana en un dibujo, en 1780, mencionó la existencia del núcleo dentro de las células. Sin embargo, no fue hasta el siglo XIX que en Europa se logra definir el concepto de célula. Así encontramos que, en 1839, Theodor Friedrich Schwann inicia la teoría celular, con su obra "Investigaciones microscópicas sobre la coincidencia de los animales y las plantas en la estructura y crecimiento", y Jan Evangelist Purkinje, en 1840, propuso el nombre de protoplasma, exceptuando el núcleo. El término de citoplasma usado actualmente se debe a Albert von Kolliker, quien además demostró que el óvulo y el espermatozoide son células (1). Max Schultze, en 1861, definió a la célula como un protoplasma dotado de las propiedades de la vida, en la que existe el núcleo (1).

Se considera al fisiólogo alemán Johannes Muller como el verdadero iniciador de la citología clínica, publicando en 1838 su mo-

#### Correspondencia:

Dra. Nery Romero  
Facultad de Medicina - UNMSM  
Av. Grau 755. Lima 1, Perú  
E-mail: neryromero@hotmail.com

nografía sobre “la naturaleza y las características del cáncer”. Señaló que, en el cáncer, las células estaban libres y separadas unas de otras; así mismo diferenció los carcinomas de los sarcomas <sup>(4)</sup>. Julius Vogel, en 1843, fue el primero en hacer diagnóstico por medio de lo que se conocería un siglo después como citología exfoliativa; tomando muestras de un tumor ulcerado de mama observó la presencia de células diferentes al pus y los glóbulos rojos.

Alfred Donné, en 1849, describió por primera vez la presencia de *trichomonas* en secreción vaginal y Bennet fue el primero en examinar el líquido ascítico de una mujer con cáncer de ovario.

En 1850, Bruch publicó un libro sobre el diagnóstico de tumores malignos y W. H. Walshe, en 1851, en su libro “*Practical Treatise on the Diseases of the Lungs, and Heart, Including the Principles of Physical Diagnosis*” hizo una referencia a las características microscópicas del cáncer de pulmón, en su título “*If the cancer has softened, the microscopical characters of that product may be found sometimes in the sputa*”; pero no se encuentra aquí ilustraciones ni explicaciones de esa microscopia <sup>(5)</sup>. Donalson, en 1853, realizó una de las primeras comunicaciones en la literatura sobre observaciones citológicas, al describir la presencia de células atípicas en líquidos tumorales <sup>(1)</sup>. Lionel Beale, en 1854, incluyó un dibujo de células cancerosas no tejidas, en su libro “*The Microscope and its Application to Clinical Medicine*” <sup>(5)</sup>.

Rudolf Virchow, en 1855, trasladó la teoría celular al campo de la patología, con su frase célebre “*omnis cellula e cellula*”, defendiendo su teoría de que toda enfermedad expresa en definitiva una disfunción celular. Posteriormente, publicó su famoso tratado “La patología celular”.

En 1856, Lambl reconoció un cáncer de vejiga en una muestra de orina y, en 1861, Lionel Beale, usando la citología exfoliativa para diagnosticar un tumor faríngeo, hizo el hallazgo de

células cancerosas exfoliadas, comparándolas con aquellas obtenidas del tumor en la autopsia. Dicho reporte llevó el título “*Results of the chemical and microscopic examination of solid organs and secretions: Examination of sputum from a case of cancer of the pharynx and the adjacent parts*”, publicado en Arch Med (London) 1861;2:44-6 <sup>(5,6)</sup>. En Suiza, Lebert publicó ilustraciones de células neoplásicas en su Atlas “*Traité d’anatomic pathologique des altérations morbides tant liquides que solides, observes dans le corp humain*” <sup>(5)</sup>; y Wilhelmm Waldeyer, en 1878, descubre los cromosomas.

Paul Erlich, en 1882, describió la tinción de extensiones secas <sup>(7)</sup>, identificando células malignas en líquido pleural. Fue Friendlander quien, en 1886, recomendó utilizar pequeños trozos de tejido en caso de duda, procedimiento que ahora se conoce como biopsia y Bahrenberg, en 1896, introdujo la técnica del *block cell* para el examen de líquidos.

### Los orígenes del Papanicolaou

En 1917, George Nicholas Papanicolaou (1883-1962), médico griego nacido en Coumi, quien había obtenido su grado de doctor en el Instituto Hertig de Biología Experimental de Munich, en Alemania <sup>(4,7,8)</sup>, realizó investigaciones en la Universidad de Cornell de Nueva York, utilizando el frotis vaginal para estudiar la fisiología del ciclo menstrual en animales. Posteriormente haría estos estudios en mujeres, publicando en 1933 “*The sexual cycle in the human female as revealed by vaginal smears*” (Am J Anat 1933;52(3):519-637) <sup>(9)</sup>. En 1925, Papanicolaou inicia el estudio de la citología hormonal, al descubrir las células naviculares en la gestante.

La aplicación de la citopatología se dio en el diagnóstico del cáncer y, en especial, del cáncer de cuello uterino; y el 11 de abril de 1928 el patólogo rumano Aurel Babes (1886-1962) publica en La Presse Medicale un artículo titulado “*Diagnostic du cancer du col utérin par les frottis*” (Diagnóstico del cáncer de cuello uteri-

no por frotis); este trabajo había sido presentado el 23 de enero y el 10 de abril de 1927 en las Sesiones de la Sociedad de Ginecología de Bucarest <sup>(10,11)</sup>.

Al mes siguiente, mayo de 1928, ante la *Third Race Betterment Conference* de Michigan, George Papanicolaou presentó su trabajo "*New Cancer Diagnosis*", que contenía sus observaciones de que las células cancerosas derivadas del cérvix uterino pueden ser observadas en un frotis vaginal. Este trabajo no fue bien recibido por la comunidad científica de entonces.

En la línea del estudio del cuello uterino, Hans Hinselmann, en 1925, en Alemania, inventa el colposcopio y Schiller, en 1933, introdujo la prueba de lugol en el examen del cérvix uterino.

Pese a la poca aceptación de sus primeros reportes, Papanicolaou continúa sus investigaciones, en colaboración con Herbert Traut y, en 1941, publica en el *American Journal of Obstetrics and Gynecology* la identificación de células cancerosas del cuello uterino y del endometrio en extendidos vaginales de pacientes que no tenían sospecha de cáncer y, en 1943, publica su monografía "*Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear*" (Diagnóstico del cáncer uterino por el extendido vaginal) <sup>(7)</sup>, que produjo gran impacto. Sus hallazgos fueron luego corroborados por numerosos investigadores, dándose el nombre de "Papanicolaou" a este examen.

El gran mérito de George Papanicolaou y su escuela fue haber sistematizado una técnica de diagnóstico con métodos de toma de muestra, fijación en fresco, tinción y nomenclatura de los diferentes tipos de alteración citológica relacionadas con el cáncer cérvicouterino (Citología tipo I, II, III, IV y V), dando así comienzo a la citología clínica moderna. En 1954, Papanicolaou publica su "*Atlas de Exfoliative Cytology*", con las bellas ilustraciones del artista Hashime Muruyama <sup>(8)</sup>.

Posteriormente siguieron eventos y descubrimientos muy importantes, como las de Ernest Ayre que, en 1947, en Canadá, inventa una es-

pátula de madera para la toma de muestra del cuello uterino <sup>(10,12)</sup> y, en 1949, en el *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, hace la primera descripción e ilustración de lo que actualmente conocemos como coilocito (*The vaginal smear: Precancer' cell studies using a modified technique*) <sup>(13)</sup>. Pero, fue Leopold Koss, en 1956, quien le dió el nombre de "coilocito" a dicha célula y Alexander Meissels, en 1970, afirmó que esta célula es patognomónica de la infección por papilomavirus (PVH) <sup>(13)</sup>. Naib, en 1961, describe células con inclusiones intranucleares, que posteriormente serían conocidas como causadas por virus herpes tipo II.

Otro aspecto importante a considerar es la evolución de la terminología del reporte citológico del cáncer uterino, que ha presentado variación en estas últimas décadas; así James Reagan, en 1958, introduce el término de displasias, discriminándola en leve, moderada y severa y Richard, en 1967, propone el término de NIC (neoplasia escamosa intraepitelial), igualando el NIC I para la displasia leve, NIC II para la displasia moderada y NIC III para la displasia severa y el carcinoma *in situ*.

En 1988, el Instituto Nacional del Cáncer de EU de A, en Bethesda, patrocina un Seminario Taller, a fin de proveer una terminología uniforme o estandarizada, la cual es llamada "Sistema Bethesda", en la que se introduce una nueva denominación, la "lesión escamosa intraepitelial" (LEI), diferenciándola en LEI de grado bajo y grado alto <sup>(14)</sup>. Posteriormente, en 1991 y mayo de 2001, se realizó sendas reuniones para evaluar el impacto de dicho Sistema en la práctica clínica <sup>(15,16)</sup>.

La OMS, en 1977, publicó un folleto de orientación de los laboratorios de citología, en el cual se indica el valor del método de Papanicolaou; y A B Miller, en 1993, en documento publicado también por la OMS, señaló que en la lucha contra el cáncer cérvicouterino sólo se dispone actualmente de una estrategia probada, esto es, la detección citológica precoz con el tratamiento adecuado. Existen numerosas publicaciones

C I T O L O G Í A  
BREVE CRONOLOGÍA

- 
- 1590 Hans Z. Janssen construyó el primer microscopio. Adaptación del telescopio de Galileo.
- 1673 Leewenhoek perfecciona el diseño de Janssen, combinando lentes para obtener aumentos cercanos a 275 veces.
- 1717 Hertel inventa el espejo de iluminación del microscopio.
- 1838 Johannes Muller, fisiólogo, profesor de Virchow, es considerado el iniciador de la citología exfoliativa. Publicó monografías sobre la naturaleza y características del cáncer. Señaló que las células del cáncer se encontraban libres y estableció la diferencia entre carcinomas y sarcomas.
1. Schwan publicó su obra "Investigaciones microscópicas sobre la coincidencia de los animales y las plantas en la estructura y crecimiento".
  2. Julius Vogel fue el primero en diagnosticar a través de lo que posteriormente se llamaría la citología exfoliativa.
- 1843-1849 Alfred Donne fue el primero en observar la presencia de *trichomonas* en secreción vaginal.
- 1849 Bennet fue el primero en examinar el líquido ascítico de una mujer con cáncer de ovario.
- 1850 Bruch publica un libro sobre diagnóstico de tumores malignos.
- 1850 Beale usó la citología exfoliativa en el diagnóstico del cáncer faríngeo; fue el primero en comparar las células exfoliadas con aquellas obtenidas del tumor en la autopsia.
- 1853 Donaldson describe la presencia de células atípicas en líquidos tumorales.
- 1855 Rudolf Virchow declaró que toda enfermedad expresa una disfunción celular: "omnis cellula e cellula". Posteriormente publicó su famoso tratado "La patología celular".
- 1856 Lambl reconoció un cáncer de vejiga en una muestra de orina.
- 1878 Wilhelm Waldeyer descubrió los cromosomas.
- 1882 Paul Erlich identifica células malignas en líquido pleural.
- 1886 Friendlander recomendó utilizar pequeños trozos de tejido en caso de dudas, procedimiento que ahora se conoce como biopsia.
- 1917 George Papanicolaou utiliza el frotis vaginal para estudiar la fisiología del ciclo menstrual en animales. Posteriormente lo hizo en mujeres.
- 1925 Hinsemann introdujo el colposcopio.
- 1925 Papanicolaou inicia la citología hormonal, descubriendo las células naviculares en la gestante.
- 1928 Papanicolaou presentó su trabajo en Michigan, con ilustraciones y texto, con errores tipográficos.
- 1933 Schiller introdujo la prueba de lugol.
- 1939 Papanicolaou y Traut identifican en extendidos vaginales, células cancerosas del cuello y endometrio, en pacientes que no tenían sospecha de cáncer.
- 1941 Papanicolaou publica su monografía "Diagnóstico del cáncer uterino por el extendido vaginal".
- 1947 Ayre, en Canadá, demostró la obtención de una muestra directamente del cuello uterino con una espátula de madera, procedimiento más fácil y eficiente.
- 1956 Koss da el nombre de coilocito a lo que después se conocería como célula con cambios por el PVH.
- 1961 Naib describe las células con inclusiones intranucleares causadas por virus herpes tipo II.
- 1970 Meisels afirmó que el coilocito es patognomónico de la infección por papilomavirus.
- 1967 Richard da el término de NIC y señala su historia natural, que es un proceso continuo y precursor del cáncer.
- 1977 La OMS publicó un folleto de orientación de los laboratorios de citología, en el cual se indica el valor del método de Papanicolaou.
- 1993 Miller AB, en documento publicado por la OMS, señaló que, en la lucha contra el cáncer cérvicouterino, se dispone de una estrategia probada, esto es, la detección citológica con el tratamiento adecuado.
-

que indican que esta estrategia ha reducido la muerte por cáncer de cérvix uterino, entre 60% y 90% en los países que la han tomado como parte de una política de salud <sup>(17)</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1) **Fernández-Cid Fenollera A, López-Marín L.** Citopatología Ginecológica y Mamaria, 2a. Edición, Edit Masson – Salvat Medicina. 1993:3-11.
- 2) **Jones TE.** History of the Light Microscope. March 12, 1995.
- 3) **Westbroek G.** Microscope History. Utah Science Homepage; October 15, 1998.
- 4) **Saumann A.** Los orígenes del Papanicolaou. Rev Chil Obst Ginecol 1992; 57(6):461-3.
- 5) **Naylor B.** The century for cytopathology. Acta Cytol 2000; 44:709-25.
- 6) **Naylor B.** Perspectives in cytology: From Battle Creek to New Orleans. Acta Cytol 1988; 32(5):613-21.
- 7) **Marchetti A.** Biographic and personal recollections of George Papanicolaou. Obst Gynec Survey 1969; 24:680-4.
- 8) **Koss L.** The Papanicolaou test for cervical cancer detection: A triumph and a tragedy. JAMA 1989; 261(5):737-44.
- 9) **Papanicolaou GN.** Atlas of Exfoliative Cytology. Commonwealth Fund Harvard University Press. 1963.
- 10) **Douglass LE.** A further comment on the contributions of Aurel Babes to cytology and pathology. Acta Cytol Vol 11(3):217-24.
- 11) **Cohen MB, Parslow TG, Parslow MA, Laky D, Molnar JJ, Miller TR.** Classics in cytology: II. The diagnosis of cancer of the uterine cervix in smears. Acta Cytol 1987; 31(5):642-3.
- 12) **Koss LG.** Papanicolaou's 100<sup>th</sup> birthday. Acta Cytol 1983; 27(3):217-9.
- 13) **Meisels A.** The story of a cell: The George N. Papanicolaou Award Lecture. Acta Cytol 1983; 26:584-98.
- 14) National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytology diagnosis. JAMA 1989; 262(7):931-4.
- 15) The Revised Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytology diagnosis: Report of the 1991. Bethesda Workshop. Acta Cytol 1992; 36(3):273-6.
- 16) **Luff RD.** The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytology diagnosis: Report of the 1991 Bethesda Workshop. Human Pathol 1992; 23:279-21.
- 17) **Miller AB.** Programas de Detección del Cáncer Cervicouterino: Directrices de Gestión. Organización Mundial de la Salud, 1993.