

## ORIGINAL

# Desarrollo de un protocolo para la derivación de los pacientes con células atípicas en el sedimento urinario: experiencia del hospital de Móstoles<sup>☆</sup>

D. Lorence Prado<sup>a,\*</sup>, M.J. Fernández Aceñero<sup>b</sup>, L. Criado Gómez<sup>a</sup>, E. Aguirrecoica García<sup>a</sup>, A. Rodríguez Piñero<sup>a</sup>, J. Navarro Sebastián<sup>c</sup>, J. Borrega<sup>a</sup>, R. Barón<sup>a</sup> y A. Colomo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, España

<sup>b</sup>Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, España

<sup>c</sup>Servicio de Urología, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, España

Recibido el 1 de abril de 2008; aceptado el 25 de noviembre de 2008

Disponible en Internet el 20 de marzo de 2009

## PALABRAS CLAVE

Urianálisis;  
Células atípicas en el  
sedimento urinario;  
Citología

## Resumen

**Introducción:** El Servicio de Bioquímica del Hospital General de Móstoles (Madrid) ha diagnosticado durante muchos años la presencia de células atípicas en el sedimento urinario (CAS) y se ha limitado a exponerlo en el informe final del urianálisis.

**Material y métodos:** Desde el año 2004 implantamos un protocolo de actuación conjunta con el servicio de anatomía patológica para el estudio citológico de las muestras de sedimento urinario con CAS. En un primer estudio piloto se comprobó la validez del sedimento urinario para el análisis citológico a pesar de las diferencias en el procesamiento de las muestras. Tras confirmarla, se procedió a establecer el protocolo de actuación. Las muestras con CAS son llevadas al servicio de anatomía patológica para estudio citológico convencional.

**Resultados:** Cuarenta y uno de los casos remitidos fueron considerados positivos en el análisis citológico lo que supone un 44%, y 52 fueron negativos (56%). Un 48% de las muestras procedían de atención primaria y el 67% de los carcinomas correspondieron a pacientes con este origen. La edad media de los pacientes con neoplasias es de 70 años y el 70,8% son varones. En el 50% de los casos positivos los pacientes no presentaban sintomatología urológica.

<sup>☆</sup> Comunicación premiada en el I Congreso Nacional de Laboratorio Clínico celebrado en Sevilla del 17 al 20 de octubre de 2007.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [dulcelorence19@yahoo.es](mailto:dulcelorence19@yahoo.es) (D. Lorence Prado).

**Discusión:** Con esta nueva estrategia podemos confirmar directamente si las CAS corresponden a neoplasia urotelial o a otro proceso, lo que reduce el tiempo de diagnóstico de nuestros pacientes y evita estudios innecesarios en los casos negativos. © 2008 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Urinalysis;  
Atypical cells in urinary sediment;  
Cytology

#### Development of a protocol for the referral of patients with atypical cells in the urinary sediment: Experience of Móstoles (Madrid) hospital

#### Abstract

**Introduction:** The Department of Clinical Chemistry of Móstoles General Hospital (Madrid, Spain) has diagnosed the presence of atypical cells in the urinary sediment (ACUS) for many years, but this finding only led to a comment in the urinalysis final report, informing the clinician of this fact in case it was decided to perform further studies in these patients.

**Material and methods:** The Clinical Chemistry Department together with the Hospital Department of Surgical Pathology introduced a new protocol in 2004, according to which all the urinary sediment samples with ACUS are sent for cytological analysis. A preliminary pilot study was performed to confirm whether the urinary sediment would be suitable for pathological analysis.

**Results:** In our first 93 samples we had a confirmatory diagnosis of malignancy in 41 patients (44%). Forty-eight percent of all the samples and 67% of the positive ones were from primary care. The mean age of the patients with positive samples was 70 years and 70.8% were men. In 50% of the cases the reason for the urinary analysis was non-urological.

**Discussion:** With this new strategy we can directly diagnose whether the ACUS are associated with a carcinoma or another process, and this has allowed us to reduce time until diagnosis in our patients and also to avoid unnecessary studies in negative cases.

© 2008 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La neoplasia vesical es la cuarta más frecuente en el varón, lo que representa el 6,2% de todos los casos de cáncer. En la mujer supone un 2,5% de las lesiones tumorales malignas y su incidencia aumenta con la edad en ambos sexos. Los factores presuntamente relacionados con el desarrollo y la progresión incluyen: la exposición profesional a sustancias químicas, el tabaquismo, la ingesta de café, el uso de analgésicos o edulcorantes, y la presencia de infecciones bacterianas, micóticas o virales<sup>1</sup>.

Llamamos células atípicas en el sedimento urinario (CAS) a las células con ciertos caracteres aberrantes como son: aumento de tamaño, polinucleosis, desproporción citoplasma/núcleo, presencia de mitosis y nucleolos que hacen sospechar su carácter tumoral (fig. 1a-e).

Hasta el año 2004, la detección de CAS en el servicio de bioquímica llevaba a la emisión de un informe notificando su presencia y recomendando una citología convencional para que el médico solicitante realizará estudios complementarios. Como muchos pacientes procedían de atención primaria (AP), se producían retrasos y riesgo de no realización de estos estudios.

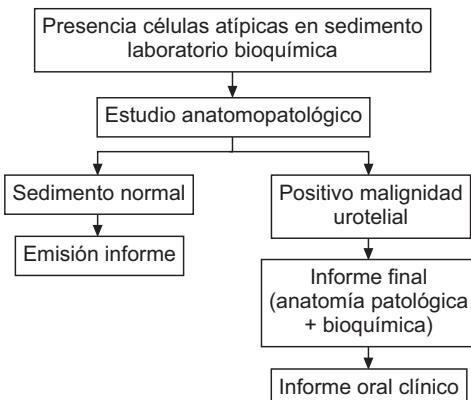


Figura 1 Diagrama de flujo del protocolo de colaboración entre los servicios de bioquímica y anatomía patológica.

## Material y métodos

Durante el período de octubre de 2004 hasta junio de 2007 se recopilaron los casos de CAS y se aplicó un protocolo de diagnóstico conjunto (fig. 2) con el servicio de anatomía patológica del hospital para tratar de determinar la significación de las células atípicas y dirigir directamente a los pacientes al servicio de urología, en caso de confirmarse el diagnóstico de malignidad en la muestra.

Este estudio lo realizamos con muestras de la rutina diaria procedentes del hospital y de AP. Se utilizaron orinas de la primera micción de la mañana. En el caso de pacientes hospitalizados el tiempo de observación no fue mayor de 2 h desde la emisión. En orinas procedentes del área de salud, el tiempo de observación fue mayor de 2 h debido al

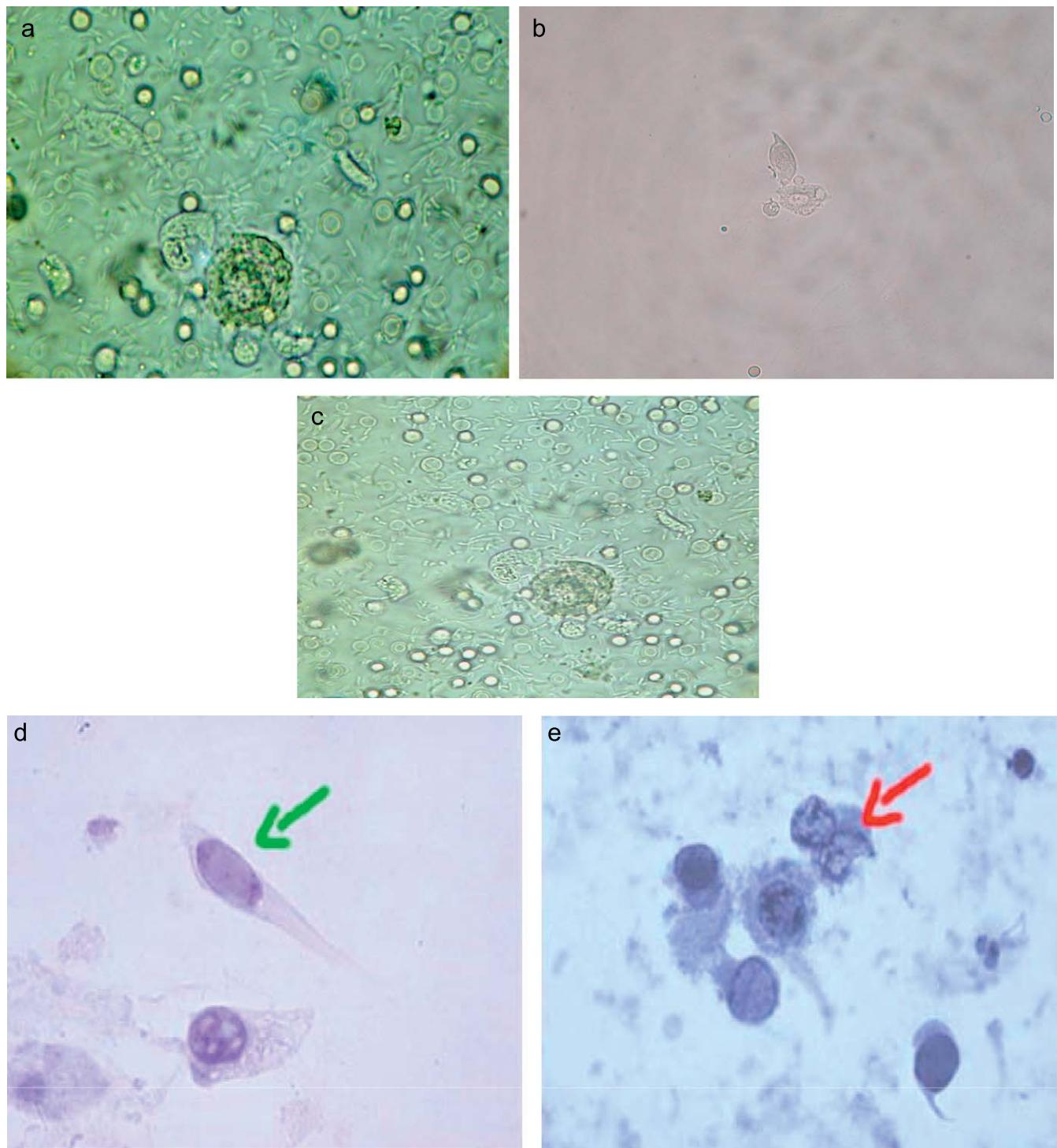


Figura 2 (a-e) Distintos ejemplos de CAS en muestras de sedimento urinario.

desplazamiento de las muestras hasta nuestro hospital. Ésta es la realidad de nuestro medio, como el de otros tantos centros que reciben muestras procedentes de centros periféricos más tarde de lo deseable, aunque es evidente el deterioro sufrido por las células, debido a fenómenos de apoptosis, entre otros, por todos conocido<sup>2</sup>; sin embargo, hay rasgos inmutables y reconocibles de las células tumorales como la desproporción de tamaño citoplasma/

núcleo y la polinucleosis, fenómenos que permanecen y no se generan de novo, aunque transcurra tiempo antes de su observación. El procesamiento del sedimento se realizó sin teñir y estandarizado: con idénticos volúmenes de orina de partida (10 ml); idéntica fuerza centrífuga aplicada (1.500 rpm); igual tiempo de duración del centrifugado de la muestra (5 min); volúmenes idénticos de resuspensión (1 ml); realización del análisis (portas excavados); reposo

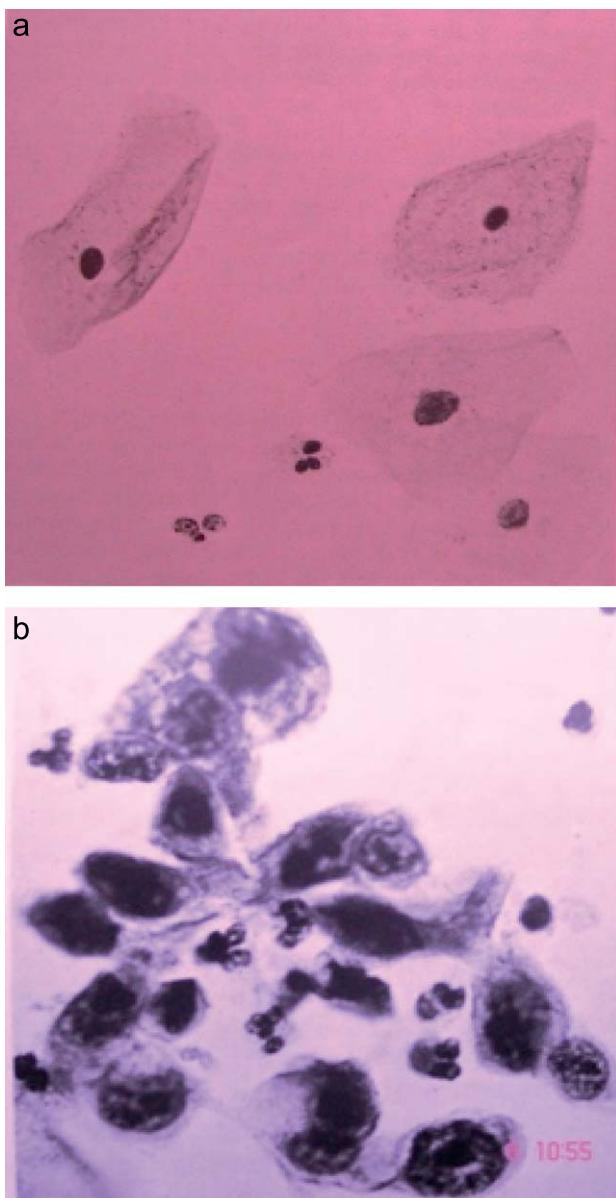
del sedimento (1 min); al menos observación microscópica de 10 campos ópticos por cada sedimento, y condiciones comparables del campo visual bajo el microscopio<sup>3</sup>. En el mismo día o al día siguiente (tiempo máximo de admisión) el resto sobrante del sedimento con el que se trabajó en bioquímica conservado en nevera, fue remitido al servicio de anatomía patológica, donde fue centrifugado a 2.000 rpm, durante 10 min, posteriormente decantado y resuspendido en solución balanceada, y centrifugado a 1.500 rpm, durante 10 min. Se tñó con tinción de Papanicolaou (**fig. 3a y b**), y se realizó citología convencional<sup>4</sup>, valorando el hipercromatismo nuclear y el aumento de la relación citoplasma/núcleo. Esta muestra resultó óptima, e incluso mejor que la convencional utilizada habitualmente por los patólogos, lo que se demostró tras la realización de un estudio piloto previo. Sólo en 4 casos la muestra fue rechazada por el servicio de anatomía patológica por

deterioro o por otras causas, como contaminación vaginal. Cuando la muestra no fue validada para estudio anatomo-patológico, se repitió la valoración de la muestra con orina nuevamente remitida.

Los datos fueron introducidos en una base de datos creada en el programa de análisis estadístico SPSS 11.0 para Windows. Se analizaron factores predictores de malignidad de las CAS con análisis bivariante, empleando el test de la  $\chi^2$  para las variables cualitativas y la t de Student para las cuantitativas; se procedió al análisis de la información con un nivel de significación de  $p < 0,05$  para todos los test.

## Resultados

Se procesaron 163.125 orinas en el período estudiado (3 años y 4 meses), de las cuales pasaron el tamiz de tiras reactivas para realizar el sedimento urinario 35.297 (21%). De ellas, 93 sedimentos fueron sospechosos de CAS lo que supone una incidencia del 0,26% de los sedimentos y el 0,05% de las orinas totales (hemos de recordar que por desgracia no todos los tumores uroteliales descaman). En la **tabla 1** se expone la clasificación de las neoplasias vesicales. En nuestra serie, 41 de los casos fueron considerados positivos en el análisis citológico (44%) y 52 fueron negativos (56%). Solamente en 20 de los casos positivos la citología fue repetida antes de la biopsia, y en 19 casos la nueva citología confirmó la naturaleza maligna de la lesión. Se realizaron biopsias en 16 de los casos positivos (39%) y se confirmó carcinoma urotelial en el 100% de los casos. El análisis citológico reveló un alto grado citológico de lesión en 12 casos (grado 3) (**fig. 4**), con grado 2 en 3 tumores y 1 carcinoma in situ (**tabla 2**). Cinco de los pacientes presentaban un tumor estadio pT2 y el resto fueron pT1 (**fig. 5**). Salvo uno de los pacientes que requirió cistectomía parcial, en el resto se realizó resección transuretral como tratamiento quirúrgico. Un 48% de las muestras procedían de AP, y el 67% de los carcinomas tuvieron este origen; el 26% procedían de pacientes hospitalizados, y el 26%, de las consultas del hospital. En el análisis bivariante encontramos la correlación significativa entre la presencia de CAS en el uranálisis y la naturaleza maligna de la lesión ( $p = 0,029$ ); fue estadísticamente significativa la asociación de la presencia de leucocitos polimorfonucleares y la naturaleza no maligna de la lesión ( $p = 0,003$ ). La identificación de un

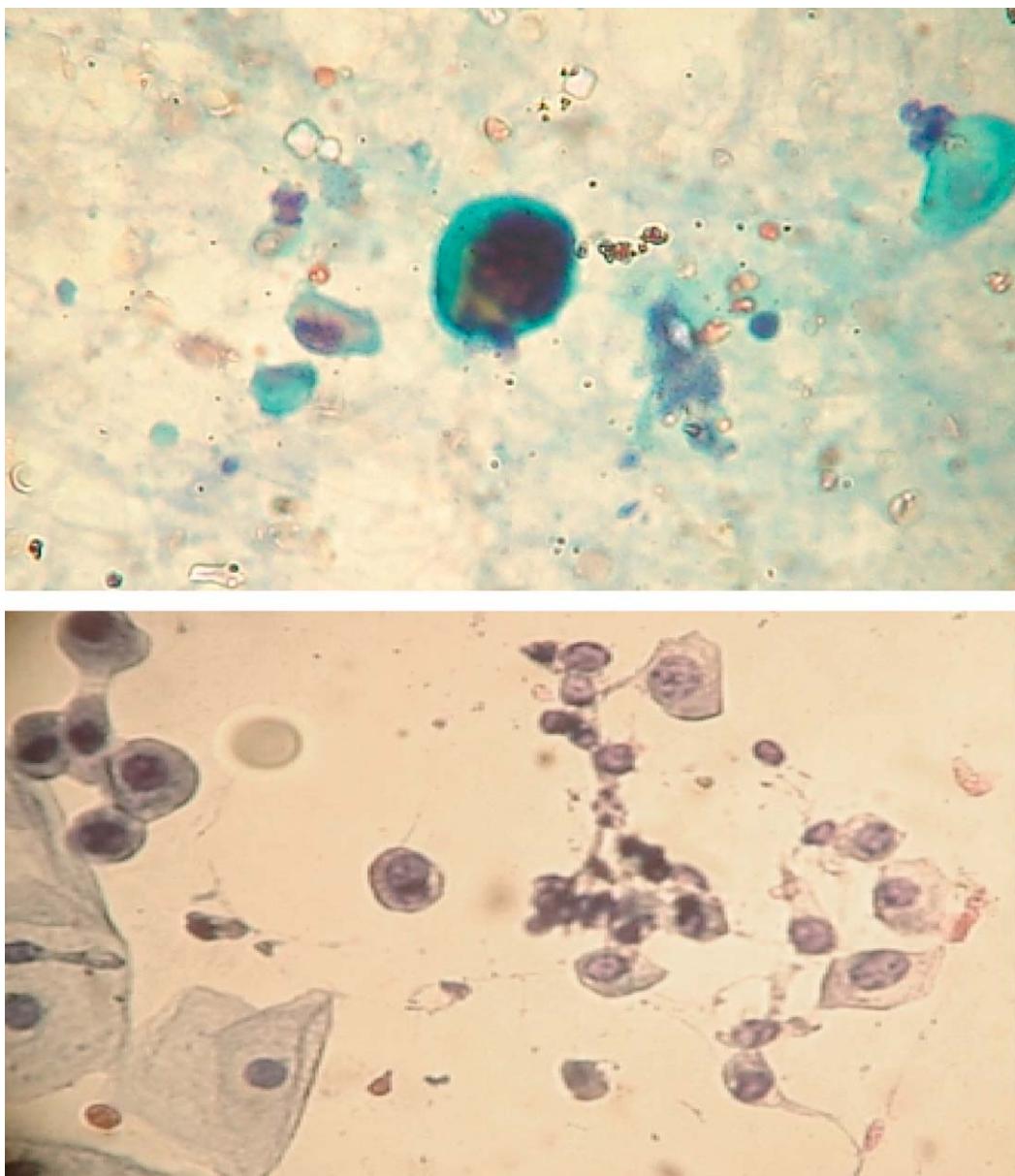


**Figura 3** (a, b) Tinción de Papanicolaou de células tumorales y normales.

**Tabla 1** Clasificación de las neoplasias uroteliales

A. *Superficiales*. Se clasifican en Ta (infiltran mucosa) y T1 (infiltran submucosa). En general son de bajo grado, bien diferenciados, descaman menos y sus células se asemejan al urotelio normal. Tienen elevadas posibilidades de recidivar y poca tendencia a metastatizar

B. *Infiltrantes*. Descaman más y suelen ser de alto grado. T2a invade la mitad del músculo de la pared vesical; T2b, más de la mitad de músculo vesical; T3 infiltra la grasa perivesical, y T4, órganos vecinos (huesos pélvicos, recto, próstata). Tienen un alto potencial de metástasis y una alta mortalidad



**Figura 4** Tinción de células tumorales de alto grado y células uroteliales normales.

**Tabla 2** Resultados de anatomía patológica

	GRADOS		ESTADÍOS TUMORALES
BIOPSIAS 16 CASOS	GRADO 1	0	pT1 pT1 in situ
	GRADO 2	3	pT2
	GRADO 3	12	pT3
	IN SITU	1	

gran numero de hematíes indica la tendencia a la naturaleza maligna de la muestra (fuerte asociación de la hematuria con las neoplasias uroteliales vesicales). A su vez, encon-

tramos una correlación significativa del sexo y la naturaleza maligna de las CAS (32 casos de varones y 9 mujeres;  $p = 0,002$ ). De los casos negativos, el 44% presentaba alguna

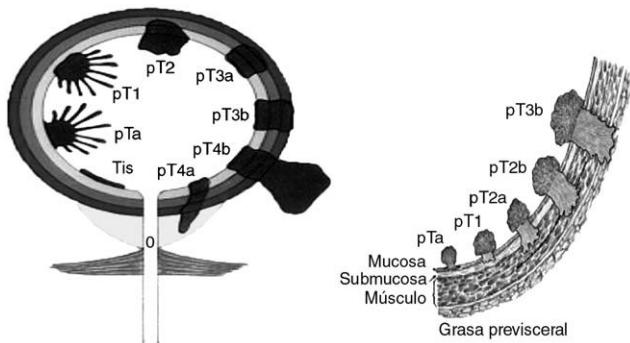


Figura 5 Estadios de tumores vesicales. Clasificación.

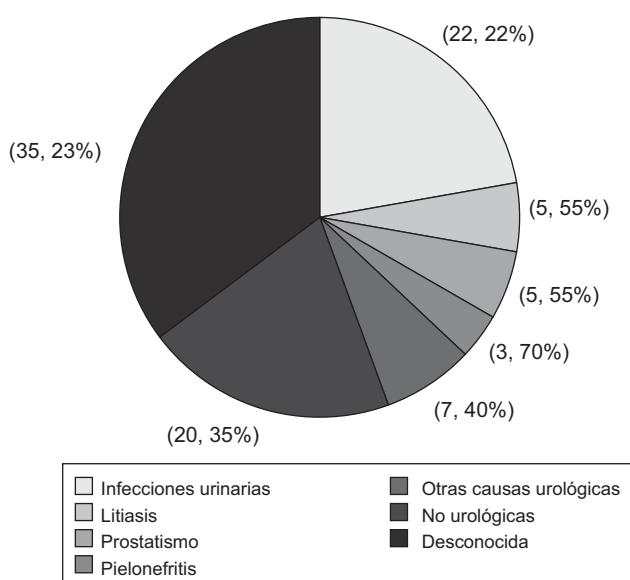


Figura 6 Casos negativos para células tumorales. Enfermedad que presentaron.

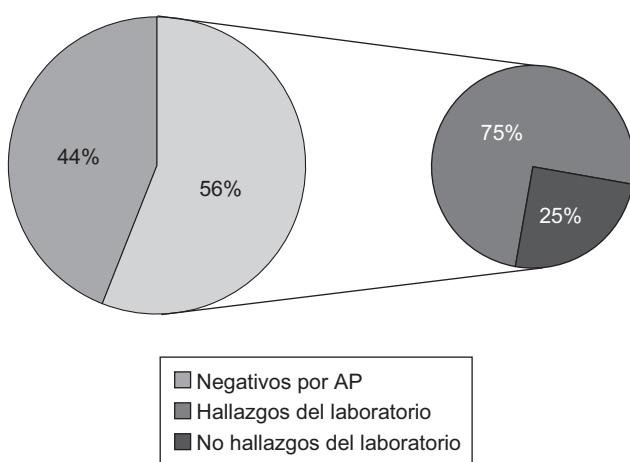


Figura 7 Casuística de los hallazgos del laboratorio.

enfermedad urológica: infecciones urinarias, litiasis, prostatismo, pielonefritis, etc. frente al (56%) que no la presentaron (fig. 6). No obstante, en la mitad de los casos

positivos los pacientes tampoco presentaron sintomatología urológica (20/41). Finalmente, hubo diferencia estadísticamente significativa en la media de edad entre pacientes con muestra positiva y la negativa (70,9 frente a 50,6 años;  $p = 0,000$ ). La media de tiempo transcurrida en los pacientes con muestra positiva y su intervención quirúrgica fue de 100 días (rango, 16–258 días). El 75% de los casos positivos fueron *hallazgo del laboratorio* (fig. 7), por no estar orientado hacia esta afección el clínico peticionario.

## Discusión

El diagnóstico de la neoplasia urotelial vesical y el citodiagnóstico es bien conocido, especialmente en lesiones de alto grado<sup>5</sup>. El análisis del sedimento urinario en la literatura médica se ha designado como una valiosa herramienta en ciertas enfermedades, como la necrosis aguda tubular después del trasplante<sup>6</sup> y otras, pero no hemos encontrado referencias bibliográficas de la observación del sedimento urinario cuando aparecen en él células atípicas y son reconocidas por el analista en un análisis de rutina. En este sentido, consideramos que nuestro estudio es el primero emitido en la literatura médica<sup>7-10</sup>. En nuestro medio hospitalario, y en general en España, los laboratorios están separados, y antes de establecer este protocolo hubiera sido difícil establecer el significado diagnóstico de CAS.

En la mayoría de los casos de nuestra serie la neoplasia urotelial ha sido un hallazgo del laboratorio. Un importante aspecto de nuestros resultados es que al menos en el 50% de los pacientes el uranálisis fue pedido rutinariamente y no presentaba sintomatología urológica. Es importante que el diagnóstico tumoral se haga precozmente en un estadio tumoral bajo, pero en los casos de nuestra serie las lesiones tumorales fueron de alto grado G3, en gran parte en estadios T1 o T2, debido a que por desgracia los tumores más superficiales y menos agresivos descaman menos (véase cuadro de clasificación tumoral en la tabla 1). Nuestra conclusión es que el pronóstico de los pacientes de nuestro estudio ha sido mejor por haber contribuido a un diagnóstico más rápido gracias a la implantación de nuestro protocolo. Claramente, estos pacientes se han beneficiado, puesto que el diagnóstico se ha realizado antes incluso de que se desarrollen los síntomas. Nuestros resultados confirman la alta prevalencia de la neoplasia urotelial vesical en el varón y en personas de edad avanzada; ambos factores predicen en nuestra serie la probabilidad de que las muestras sospechosas con CAS tengan realmente una lesión maligna.

Consideramos que nuestros resultados son útiles, primero, porque hemos detectado 41 muestras positivas y se han beneficiado estos pacientes del diagnóstico y tratamiento de neoplasia vesical con una media de retraso de 100 días. Como nuestras muestras fueron informadas directamente por el patólogo, el paciente pudo ser remitido directamente al urólogo para su diagnóstico definitivo y para que se le pudieran aplicar las medidas terapéuticas oportunas. De hecho, sólo el 50% de las muestras positivas fueron repetidas una segunda vez. Esto hizo que se redujeran las pruebas complementarias con el consiguiente coste y demora que ello conlleva. En segundo lugar, este protocolo es muy fácil de aplicar; el sedimento se realiza en fresco sin ningún tipo

de tinción previa. El análisis citológico por parte de los patólogos añade un pequeño coste y no resulta molesto para el paciente puesto que se trata de la misma muestra para ambos estudios.

No hemos encontrado precedente en la bibliografía de este protocolo de actuación en el que el servicio de análisis clínicos sea el que remita el hallazgo de células presuntamente tumorales en el sedimento urinario de rutina al servicio de anatomía patológica para su confirmación<sup>7-10</sup>. La mayoría de autores refieren técnicas más sofisticadas de detección de células neoplásicas<sup>11-23</sup>, siguiendo el circuito clásico de estudio de citología urinaria por el servicio de anatomía patológica directamente.

Hemos evaluado en nuestro estudio hallazgos de interés surgidos de una observación microscópica cuidadosa y con detenimiento del sedimento urinario que consideramos que no ha perdido su actualidad y conserva toda su vigencia.

La creación de este protocolo conjunto aplicado a los sedimentos con CAS optimiza el manejo de los pacientes con esta sospecha. La colaboración de los 2 laboratorios decrece el coste y reduce el tiempo de diagnóstico de las neoplasias uroteliales vesicales en gran parte de pacientes asintomáticos.

## Bibliografía

1. Messing E. Tumores uroteliales del tracto urinario. En: Wein A, Vaughan D, Retik A, Walsh PC, editores. Campbell. Urología. 8.<sup>a</sup> ed. Filadelfia: Panamericana; 2005. p. 2983–90.
2. Dalet F. Sedimento urinario. Tratado y atlas. Madrid: AEFA; 2000.
3. Hoflmayr J. Estandarizacion del sedimento urinario; progreso en el urianalisis. Urologe. 1981;21:295.
4. Gaston KE, Pruthi RS. Value of urinary cytology in the diagnosis and management of urinary tract malignancies. Urology. 2004; 63:1009–16.
5. Shenoy UA, Schumann GB. Reliability of urinary cytodiagnosis in urothelial neoplasia. Cancer. 1985;56:2041–5.
6. Grzetic MS, Prodan Z, Vukasanovic SZ, Vuksanovic S, Zivcic S. Value of urinary sediment cytology in evaluation of acute tubular necrosis after kidney transplantation. Acta Med Croatica. 2004;58:19–23.
7. Chauvin HF, Bonneau H, Calas R, Sommer D. Possibilities of urinary cytology in the diagnosis of renal and vesical cancer; 84 cases. Mars Chir. 1957;9:711–5.
8. Murphy WM. Current status of urinary cytology in the evaluation of bladder neoplasms. Hum Pathol. 1990;21:886–96.
9. Netto Júnior NR, Hernandez AJ, Lemos GC, Franca LC. The value of urinary cytology in vesical carcinoma. AMB Rev Assoc Med Bras. 1981;27:200–2.
10. Albert L, Ebert W, Arndt J, Dietze B, Ulitzsch C. Urine cytology studies in bladder tumors. Z Urol Nephrol. 1977;70:231–6.
11. Fernández JM, García J, Escaf S, Raigoso P, et al. Urinary BTA-TRAK in the follow-up of superficial transitional-cell bladder carcinoma. Arch Esp Urol. 2002;55:41–9.
12. Koenig F, McGovern FJ, Larne R, Enquist H, Schomacker KT. Diagnosis of bladder carcinoma using protoporphyrin IX fluorescence induced by 5-aminolevulinic acid. BJU Int. 1999;83: 129–35.
13. Schneider A, Borgnat S, Lang H, Régine O, et al. Evaluation of microsatellite analysis in urine sediment for diagnosis of bladder cancer. Cancer Res. 2000;60:4617–22.
14. Olsson H, Zackrisson B. ImmunoCyt a useful method in the follow-up protocol for patients with urinary bladder carcinoma. Scand J Urol Nephrol. 2001;35:280–2.
15. Zaak D, Frimberger D, Stepp H, Wagner S, et al. Quantification of 5-aminolevulinic acid induced fluorescence improves the specificity of bladder cancer detection. J Urol. 2001;166: 1665–8.
16. Babjuk M, Dostirava M, Mudra K, Pecher S. Qualitative and quantitative detection of urinary human complement factor H-related protein (BTA stat and BTA TRAK) and fragments of cytokeratins 8, 18 (UBC rapid and UBC IRMA) as markers for transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol. 2002; 41:34–9.
17. Zaak D, Stepp H, Baumgartner R, Schneede P, et al. Ultraviolet-excited (308 nm) autofluorescence for bladder cancer detection. Urology. 2002;60:1029–33.
18. Mansoor I. Analysis of urine cytology at a community hospital. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2003;15:20–3.
19. Eissa S, Labib RA, Mourad MS, Kamel K. Comparison of telomerase activity and matrix metalloproteinase-9 in voided urine and bladder wash samples as a useful diagnostic tool for bladder cancer. Eur Urol. 2003;44:687–94.
20. Jaganath R, Angeletti C, Levenson R, Rimm DL. Diagnostic classification of urothelial cells in urine cytology specimens using exclusively spectral information. Cancer. 2004;102: 186–91.
21. Davies B, Chen JJ, McMurry T, Landsittel D, et al. Efficacy of BTA stat, cytology, and survivin in bladder cancer surveillance over 5 years in patients with spinal cord injury. Urology. 2005;66: 908–11.
22. Franpton JE, Plosker GL. Hexyl aminolevulinate: in the detection of bladder cancer. Drugs. 2006;66:571–8.
23. Helmy A, Hammam OA, El Lithy TR. The role of TGF-beta-1 protein and TGF-beta-R1 receptor in immune escape mechanism in bladder cancer. Med Gen Med. 2007;9:34.