

La ecologización de la coloración del Papanicolaou en el diagnóstico del cáncer de cuello uterino

Víctor Rojas-Zumaran,^a Jeel Moya-Salazar^b

The ecologization of the Papanicolaou stain in the diagnosis of cervical cancer

Background: Cervical cancer is the fourth most common cancer worldwide among women.

Objective: To evaluate the implementation and efficiency of the Ecological Papanicolaou staining (Eco-Pap) in exfoliative cytology for the diagnosis of cervical cancer.

Methods: A prospective, experimental, cross-sectional research was performed at the Hospital Nacional Docente Madre-Niño "San Bartolomé" during 2015. Three strategies for controlling toxic reagents were used: the use of progressive Harris haematoxylin, polychromatic cytoplasmic solution and direct mounting. Cellular details were analyzed by using the Quality Index Staining, the Bethesda system and the Quality Program for External Evaluation of Cytology.

Results: We evaluated 72 901 cervical smears stained with Eco-Pap. The validation of Eco-Pap against the standard Papanicolaou staining had very good agreement ($\kappa = 0.89$), showing a sensitivity and specificity of 88.3 and 98.7%, respectively ($p < 0.05$). The Eco-Pap had a high diagnostic yield and reduced environmental pollution caused by xylene (72 liters), hydrochloric acid and ammonia (each one with six liters), as well as mercury oxide.

Conclusions: The Eco-Pap is a new, efficient and innovative method which eliminates the use of toxic-carcinogenic reagents, generating ecological performance in the diagnosis of cervical cancer.

Keywords

Uterine Cervical Neoplasms
Cytological Techniques
Papanicolaou Test
Polycyclic Aromatic Hydrocarbons
Hydrochloric Acid
Ammonia

Palabras clave

Neoplasias del Cuello Uterino
Técnicas Citológicas
Prueba de Papanicolaou
Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos
Ácido Clorhídrico
Amoníaco

Recibido: 25/07/2016

Aceptado: 02/01/2017

Los últimos reportes publicados por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), la agencia especializada de la Organización Mundial de Salud (OMS), indican que el cáncer de cuello uterino (CaCu) ocupa la cuarta posición en la lista de los cánceres más comunes que afectan a la población femenina a nivel mundial.¹ En países con bajo grado de desarrollo, como el Perú, ocurren aproximadamente 80% de las muertes por esta enfermedad, que constituye un importante problema de salud pública global y un reto para los programas sanitarios de todos los gobiernos del mundo.²

El virus del papiloma humano (VPH) o en inglés *human papillomavirus* (HPV) es el agente infeccioso implícitamente presente en la mayoría de los casos de CaCu y únicamente es diagnosticable con pruebas moleculares que proporcionan alta suficiencia clínica para su manejo, prevención y control.³ Aunque con periodicidad en diversas instituciones se ha transitado o se está transitando hacia la incorporación de una prueba molecular de VPH como tamizaje primario, la citología exfoliativa bajo la coloración de Papanicolaou constituye el método de tamizaje ginecológico más utilizado para el cribado de CaCu, principalmente por su trascendental costo-beneficio, facilidad de uso y fácil acceso, que representan una de las mejores inversiones en salud según la OMS.⁴

Los programas de tamizaje de CaCu basados en citología exfoliativa han tenido un éxito notable en los países con alto grado de desarrollo, pues han conseguido una disminución significativa de su incidencia;⁵ sin embargo, por diversos motivos (principalmente su baja sensibilidad y su elevado error interobservacional) no se han logrado resultados similares en países con bajo grado de desarrollo.^{6,7} Pese a todas esas limitaciones, la citología cervical continúa siendo el método estándar para el cribado de CaCu en el mundo.

Aquí presentamos la modificación ecológica de la coloración de Papanicolaou, demostramos su utilidad para el cribado de cáncer cervical y resaltamos su *performance* ambiental, que a diferencia de la mayoría de las modificaciones existentes de esta prueba, permite la substancial reducción y eliminación de reactivos tóxico-cancerígenos de alto grado de contaminación ambiental, como el xilol, el ácido clorhídrico y el amoniaco, que son usados convencionalmente en la coloración convencional del Papanicolaou.

^aHospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé, Servicio de Anatomía Patológica, Área de Citología. Lima, Perú

^bUniversidad Continental, Facultad de Ciencias de la Salud. Huancayo, Perú

Comunicación con: Jeel Moya-Salazar

Correos electrónicos:

jeelms@outlook.com, jeel.moya.s@upch.pe

Introducción: el cáncer de cuello uterino (CaCu) ocupa la cuarta posición en la lista de los cánceres más comunes que afectan a la población femenina a nivel mundial.

Objetivo: evaluar la aplicación y la eficiencia de la coloración ecológica de Papanicolaou (Eco-Pap) en citología exfoliativa para el diagnóstico de CaCu.

Métodos: se realizó una investigación de tipo experimental prospectiva de corte transversal en el Hospital Nacional Docente Madre-Niño "San Bartolomé" durante el 2015. Se utilizaron tres estrategias de control de reactivos tóxico-cancerígenos: el uso de hematoxilina progresiva de Harris, la solución policromática citoplasmática y el montaje directo. Los detalles celulares se analizaron mediante el Índice de Calidad de Tinción, el sistema Bethesda y el Programa de Evaluación Externa de la Calidad en Citología.

Resultados: se evaluaron 72 901 extendidos cervicales coloreados con Eco-Pap. La validación del Eco-Pap frente a la coloración convencional de Papanicolaou tuvo una concordancia muy buena ($\kappa = 0.89$), lo cual evidenció una sensibilidad y especificidad del método de 88.3% y 98.7%, respectivamente ($p < 0.05$). El Eco-Pap tuvo un alto rendimiento diagnóstico y redujo la contaminación ambiental producida por el xilol (72 litros), el ácido clorhídrico y el amoníaco (ambos con 6 litros) y del óxido de mercurio.

Conclusiones: el Eco-Pap es un método eficiente, nuevo e innovador que elimina el uso de reactivos tóxico-cancerígenos y genera un performance ambiental en el diagnóstico del cáncer cervical.

Material y métodos

Se realizó una investigación de tipo experimental prospectiva de corte transversal en el Área de Citología del Servicio de Patología Clínica del Departamento de Ayuda al Diagnóstico del Hospital Nacional Docente Madre-Niño "San Bartolomé" (HONADOMANI SB) en Lima, Perú, durante el 2015. El estudio tuvo la aprobación del Comité de Ética e Investigación del Departamento de Apoyo a la Docencia e Investigación de la institución.

Las muestras fueron derivadas desde consultorios externos o de redes y micro redes de salud referidas por convenio con la institución. El HONADOMANI SB tiene convenios con cinco diferentes redes de salud: Red de Salud Lima, Microrred de Salud San Martín de Porres, Microrred de Salud Los Olivos, Microrred de Salud Rímac y la Red de Salud Túpac Amaru. El total de muestras procedentes de la institución representa aproximadamente un 10.6% del total anual.

Se incluyeron en el estudio todos los extendidos cervicales que cumplieran con los criterios de calidad de toma de muestra descritos en el manual de competencia técnica y procedimientos normalizados referidos por el Instituto Nacional de Salud (INS) del Perú, el manual de procedimientos operacionales estandarizados (POE) de la institución y además se incluyeron las consideraciones preanalíticas que exige el sistema Bethesda (TBS) 2001.^{8,9}

La recolección de datos y el procesamiento de la muestra se describen a continuación.

Etapa preanalítica

La recolección de muestras se realizó en cada centro de atención primaria de la salud con espátula de Ayre y citocepillo (*cervixbrush*) por las obstetras, enfermeras y, mínimamente, por médicos. Todos los extendidos fueron fijados inmediatamente en alcohol, polietilenglicol o una mezcla de estos. Así, las muestras fueron remitidas al Área de Citología donde se recibieron, codificaron y

preprocesaron. Todos los extendidos contenían una hoja de conducción con los datos clínico-patológicos de los pacientes, adjuntados mediante un clip con la lámina que tenía el código de procesamiento de la institución de referencia. Se verificó la coincidencia de las láminas con las hojas mediante el código de proceso y las iniciales y datos de cada paciente.⁹

Las muestras fueron colocadas en cestillos de metal, en posición diagonal, de manera contigua, con el lado que contenía la muestra hacia afuera y de 60 por canastilla de coloración convencional (cubetas de coloración modificadas de Schifferdecker). Se registró el código de ingreso de cada muestra en el Cuaderno de Registros de casos diarios siguiendo la numeración del servicio y en el Sistema de Gestión Hospitalaria (SIGOS) de la institución.

Etapa analítica

El procesamiento citológico se hizo por medio de citología exfoliativa convencional. Las cubetas con los extendidos pasaron en conjunto a un baño de alcohol de 96% durante 10 minutos, con la finalidad de eliminar el excedente de resina fijadora proveniente de laca-espary o de otros fijadores de polietilenglicol.¹⁰

Las muestras se procesaron bajo la coloración modificada de Papanicolaou, con estrategias de eliminación y reducción de reactivos tóxicos-cancerígenos con base en una ecologización de etapas. En la primera etapa, la fase de coloración nuclear, se reemplazó la hematoxilina de Harris convencional con una modificación progresiva. La hematoxilina progresiva de Harris no requiere el viraje ácido-álcali que utiliza ácido clorhídrico y solución amoniacal, mas por el contrario, la coloración progresiva permite la coloración en un solo punto, por lo que no necesita un diferenciador tradicional para remover el exceso de hematoxilina.¹¹ Durante la coloración citoplasmática se reemplazaron las fases de coloración con Orange G y EA-36 con solución policromática. Esta utiliza Orange G y EA (*light green*, eosina y pardo de Bismarck) en un solo paso, lo cual reduce la cantidad de alcoholes entre las fases.¹²

Finalmente, durante la fase de aclaramiento, se eliminaron los baños de xileno con el uso de resina de montaje rápido Entellan® (Merck, Darmstadt, Germany). Los acrilatos mixtos que componen esta resina permiten el aclaramiento completo y eficaz de los componentes citológicos en los preparados cervicales.¹³ La interpretación citológica se realizó según las recomendaciones del TBS 2001 (**cuadro I**).¹⁴

utilizó el Índice de Calidad de Tinción (ICT), que evalúa cinco parámetros principales: morfología celular, panorama general de la tinción, patrón cromático y tinción nuclear, continuidad de membranas y *background*, con un *score* de 0 a 6, en el que se asignan valores a cada parámetro, de los que el máximo *score* es el equivalente a la tinción más óptima.^{10,16} Se consideró

Cuadro I Protocolo de coloración de la modificación ecológica de Papanicolaou (Eco-Pap) para citología cervical

Fases	Reactivo	Tiempo
Hidratación	Agua de caño*	10 inmersiones
Coloración nuclear	Hematoxilina progresiva de Harris	1 a 3 minutos*
	Agua de caño	10 inmersiones
	Alcohol 96%	1 minuto
Coloración citoplasmática	Solución policromática	30 a 60 segundos*
	Alcohol 96%	1 minuto
Aclaramiento y montaje	Alcohol 96%	1 minuto
	Resina Entellan®	—

*Tiempos de acuerdo con la preparación y el uso de reactivos con base en el control de calidad diario

Etapa postanálítica

Los resultados fueron registrados en el libro de reportes del servicio, en el sistema SIGOS y en la Matriz Epidemiológica de Resultados del Servicio (MERS) en MS-Excel 2010 (Redmond, USA), previa validación del personal de laboratorio (citotecnólogos y citopatólogos); más tarde, fueron entregados a las pacientes (a través de los coordinadores de las redes de salud) en los tiempos estipulados.¹⁵

Análisis estadístico

En principio se utilizaron todos los criterios de la prueba diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, proporción de falsos negativos y positivos) y el coeficiente kappa de Cohen para la evaluación de la concordancia diagnóstica entre la coloración convencional de Papanicolaou y su modificación ecológica. Para la evaluación citológica se

un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. El análisis estadístico utilizado fue mediante IBM SPSS v 20.0 (Armonk, USA) para Windows.

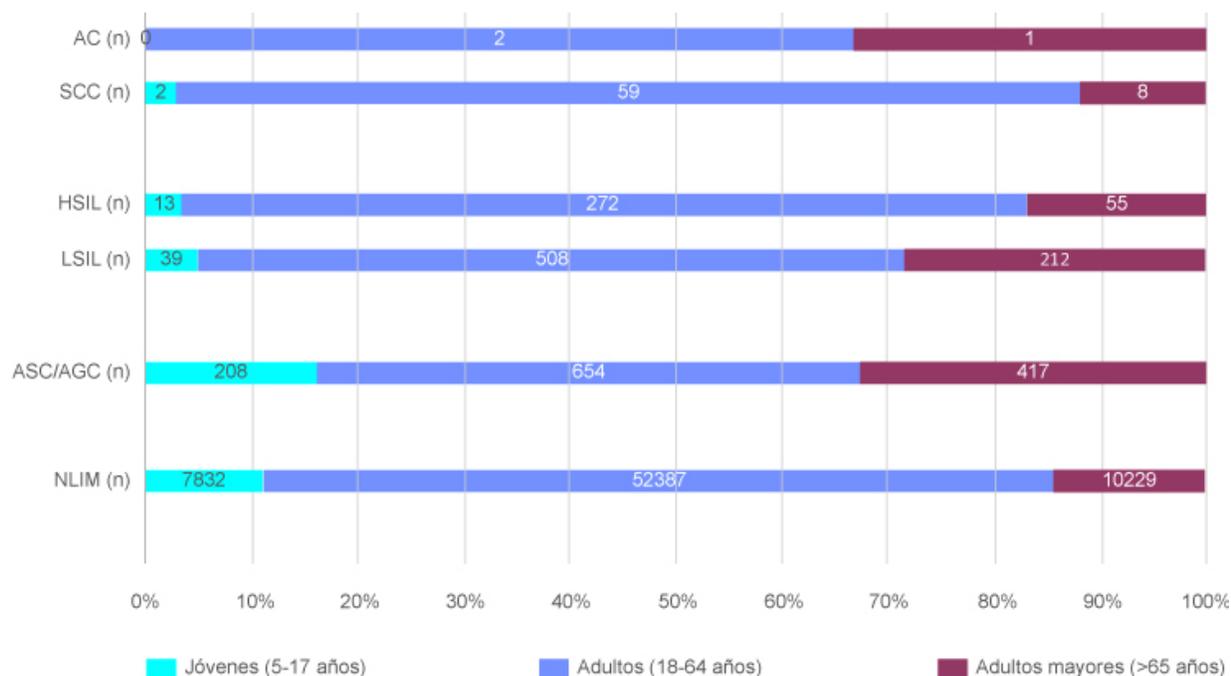
Resultados

Se incluyeron un total de 75 162 extendidos cervicales, de los cuales 2261 fueron considerados muestras inadecuadas al no cumplir con los requerimientos mínimos de calidad descritos en el POE y en el TBS.¹⁴ Los hallazgos citológicos correspondieron a 72 901 extendidos cervicales, de los cuales 96.6% (70 448) fueron resultados negativos para lesión intraepitelial o malignidad (NLIM) y 3.3% (2453) tuvieron lesión intraepitelial escamosa (SIL) y glandular; de estos, 0.1% (72) fueron identificados como carcinoma de células escamosas (SCC) y glandulares, atipias escamosas de significado indeterminado (ASCUS), atipias glandulares de significado indeterminado (AGUS). De las ASCUS en las que no se podía descartar

malignidad (ASC-H), 1279 (1.75%) correspondieron a resultados indeterminados escamosos y glandulares y 1099 (1.5%) a lesiones escamosas de alto y bajo grado (figura 1).

suprimieron los detalles citológicos, por lo que se consiguió una alta tasa de concordancia diagnóstica ($\kappa = 0.89$, IC95% = 0.87-0.92). Esto se evidencia en las fotomicrografías.

Figura 1 Epítome de hallazgos no neoplásicos, anomalías cervico-uterinas y cáncer cervical durante el 2015 procesados con la coloración modificada de Papanicolaou (Eco-Pap)



NLMI = negativo para lesión intraepitelial o malignidad; ASC/ASG = células escamosas y glandulares atípicas (ASCUS, ASC-H y AGUS); LSIL = lesión intraepitelial de bajo grado; HSIL = lesión intraepitelial de alto grado; SCC = carcinoma de células escamosas; AC = adenocarcinoma

La valoración citológica con base en el ICT global fue de 0.94 (con un ideal de 1), con valores de morfología celular (ICT = 0.97), panorama general de la tinción (ICT = 0.91), patrón cromático y tinción nuclear (ICT = 0.95), continuidad de membranas (ICT = 0.94) y *background* (ICT = 0.92). Todos los detalles celulares descritos por el TBS fueron coincidentes entre ambos métodos ($p < 0.005$). Asimismo, el Eco-Pap tuvo una sensibilidad de 88.3% (intervalo de confianza al 95% [IC95%] = 85.1-90.0%), una especificidad de 98.7% (IC95% = 98-99.2%), un valor predictivo positivo (VPP) de 95.4% (IC95% = 93-97%), un valor predictivo negativo (VPN) de 96.5% (IC95% = 95.5-97.3%), una proporción de falsos negativos de 11.7% (IC95% = 9.1-14.9%), una proporción de falsos positivos de 1.3% (IC95% = 0.8-2.0%) y una exactitud de 96.3% (IC95% = 95.3-97%).

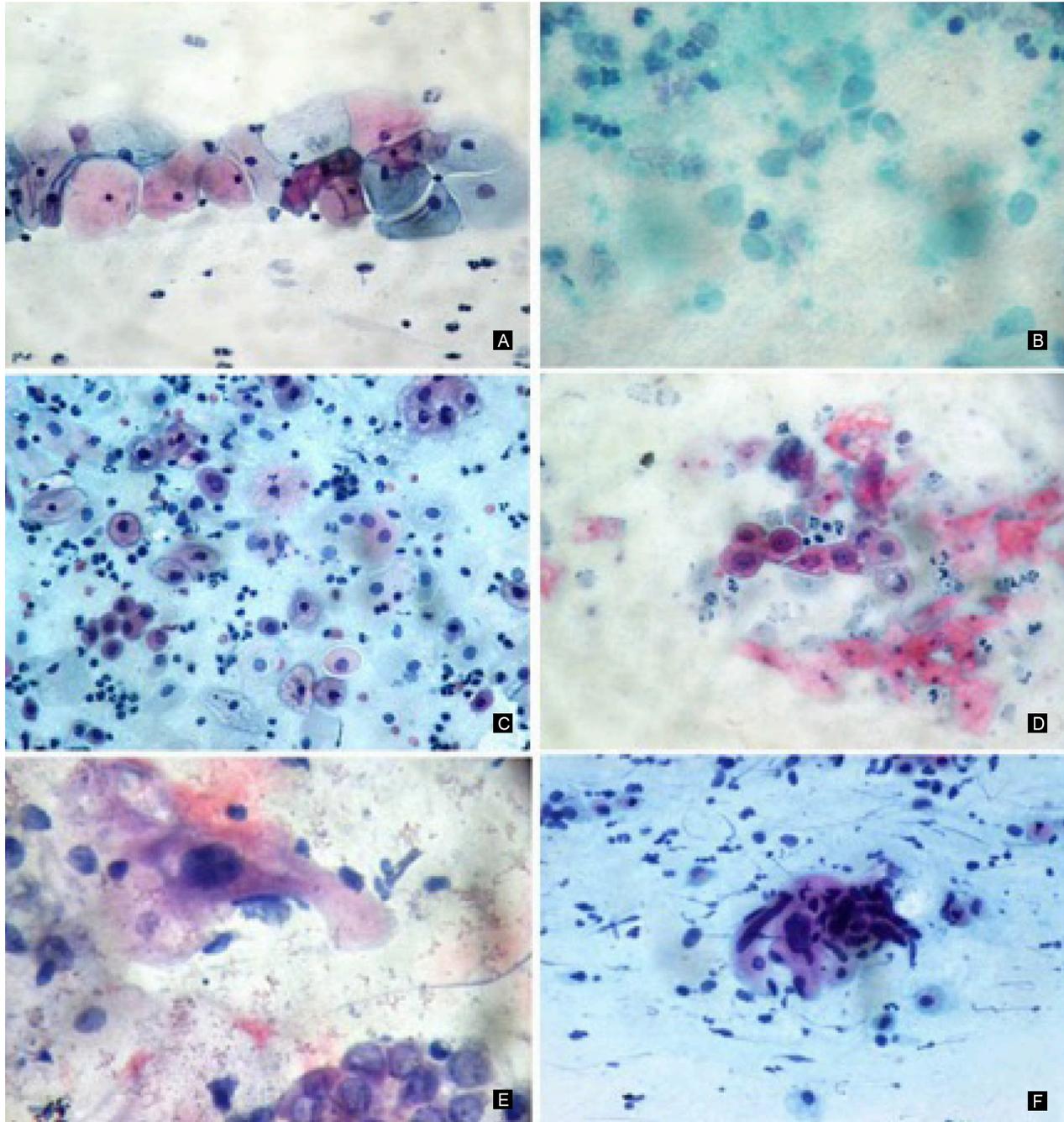
En cuanto a los detalles citológicos, se evidenciaron todas las características celulares correspondientes con hallazgos no neoplásicos (citología normal, NLIM), infecciosa e inflamatoria, anomalías cervico-uterinas (SIL, citología reactiva y hallazgos escamosos y glandulares indeterminados) y CaCu (SCC y adenocarcinoma) con el Eco-Pap (figuras 2 y 3). En general, las modificaciones efectuadas en el Eco-Pap no distorsionaron, modificaron o

Hemos analizado la reducción de reactivos tóxicos-cancerígenos de alto grado de contaminación ambiental a partir de una comparación entre frecuencia de uso entre ambos métodos durante el 2014 (Papanicolaou convencional) y 2015 (Eco-Pap) en tamaños muestrales similares (diferencia entre años: 3021 extendidos cervicales) (figura 4).

Discusión

Los resultados obtenidos permiten inferir una alta concordancia diagnóstica entre la modificación ecológica de Papanicolaou y la coloración convencional por los valores del índice de correlación ($\kappa = 0.89$) y los índices de exactitud diagnóstica (sensibilidad y especificidad de 88.3% y 98.7%, respectivamente). Nuestros resultados son superiores a los de evaluaciones anteriores, como la coloración de Cytocolor (ICT = 0.88), la modificación de Gachie *et al.*, la modificación REAP de Papanicolaou (20% de resultados subóptimos) y la modificación con reducción de alcoholes.^{16,17,18,19}

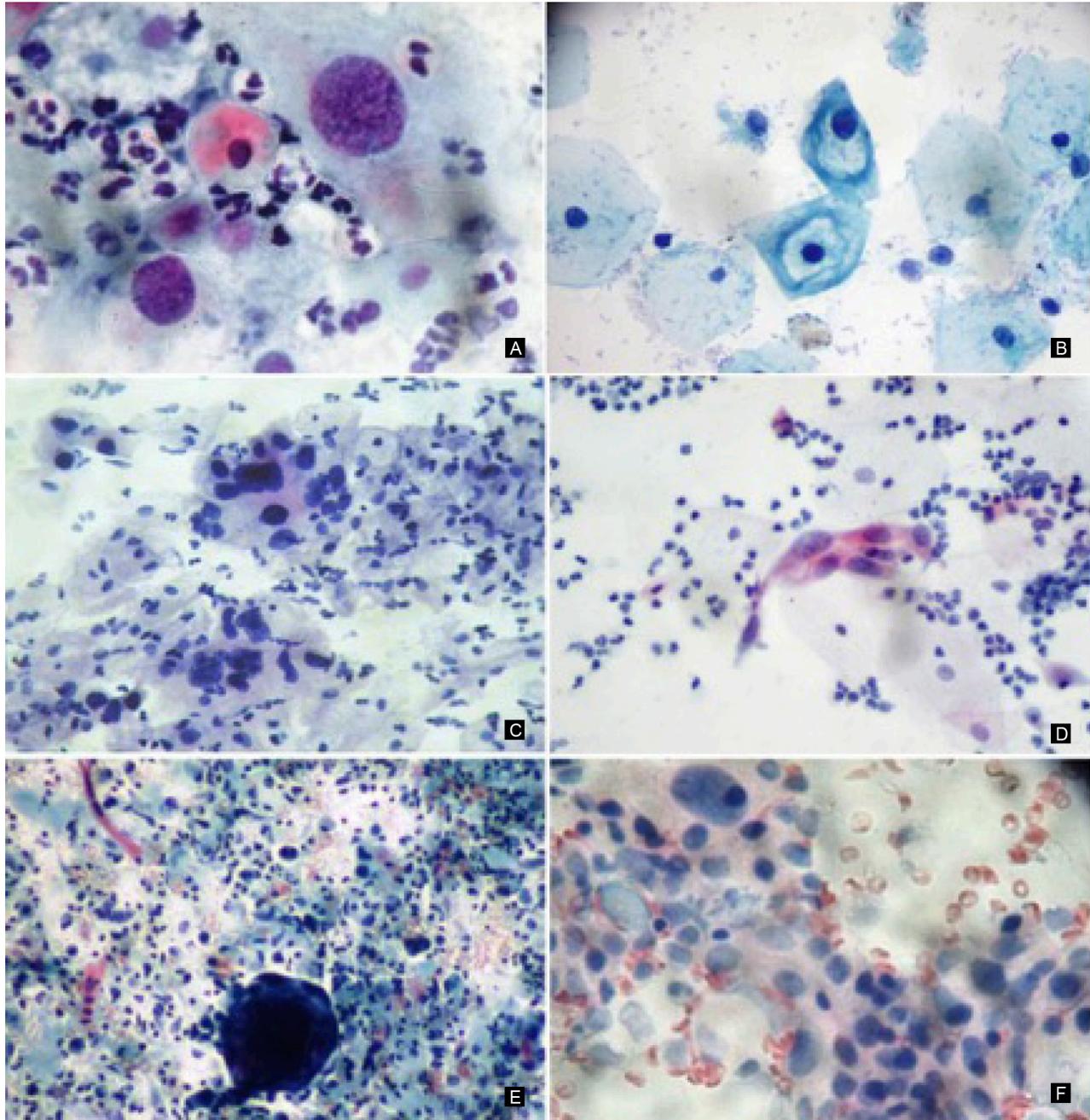
Figura 2 Detalles citológicos coloreados con el Eco-Pap (citología convencional). **A.** Negativo para lesión intraepitelial o malignidad (NLIM). **B.** Cambios compatibles con vaginosis bacteriana y *Trichomonas vaginalis*. **C.** Atrofia. **D.** Metaplasia escamosa reactiva. **E.** Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS). **F.** Células escamosas atípicas de significado indeterminado en las que no se puede descartar lesión escamosa intraepitelial de alto grado (ASC-H)



Asimismo, nuestros resultados concuerdan con valores de rendimiento de la coloración ultrarrápida de Papanicolaou (índice de calidad muy bueno), la modificación prolongada de Papanicolaou (ICT = 0.94) y con la coloración corta eosina-tiazina de Papanicolaou,^{10,20,21} sin embargo, en ninguno de los anteriores estudios se evaluó la importancia del impacto medioambiental y el riesgo laboral de los reactivos tóxico-cancerígenos en la citología cervical.

En lo que se refiere a la valoración citológica, el Eco-Pap demostró que las modificaciones realizadas en el protocolo de coloración no alteraron ninguno de los detalles celulares (figuras 2 y 3). En 72 901 extendidos cervicales se observó que las características citológicas correspondían con los estadios de la enfermedad; asimismo, todas las imágenes coloreadas coincidieron con la coloración convencional de Papanicolaou por las siguientes características: citoplasma

Figura 3 Detalles citológicos coloreados con el Eco-Pap (citología convencional). **A.** Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL). **B.** Células con diagnóstico de koilocitosis característico de LSIL; las células tienen una definida cavidad perinuclear, condensación del citoplasma alrededor de la periferia e irregularidad de membrana y alteración nuclear. **C.** Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL). **D.** HSIL. **E.** Carcinoma de células escamosas (SCC). **F.** SCC microinvasivo



cianófilo (verde azulado) (figura 2A), citoplasma acidófilo (rosa) (figura 2D), citoplasma queratinizado o queratina (anaranjado aleonado) (figura 3E), núcleo celular (azul/violáceo, negro, pardo) (figuras 2E, 3A, 3C, 3F), microorganismos (violeta azulado) (figura 2B) y eritrocito (rojo) (figura 3F). Habitualmente en citología se considera como patrón de referencia de la calidad de tinción nuclear el núcleo de los leucocitos polimorfonucleares (figura 3D). Esto es importante dado que el núcleo (cromatina y membrana

nuclear) juega un rol trascendental y excluyente para considerar y categorizar la magnitud de las anomalías cérvico-uterinas durante la evaluación oncológica cervical.^{22,23} Asimismo, las evaluaciones del fondo, los componentes macro (disposición celular) y la diferenciación citoplasmática (depende del EA) son de cuantiosa valía en el aseguramiento de la calidad del diagnóstico, en el que los resultados falsos negativos dependen ineludiblemente de la coloración (por ejemplo, en el caso de sincitios del carcinoma *in situ*, donde hallan células

monomórficas que den la apariencia de artefactos de coloración o muestreo).²⁴ La valoración de estas características citológicas se evidenció con el ICT que fue, de manera global, óptimo (ICT = 0.94), lo cual demostró una alta congruencia con la coloración *gold standard* del Papanicolaou.^{10,16}

Además, el Eco-Pap redujo el costo por prueba, la cantidad de insumos, el tiempo de procesos y por consiguiente las horas/hombre de trabajo, por lo que fue de gran importancia su aplicación en el laboratorio de Citopatología del Hospital San Bartolomé. Los análisis posteriores y previos a la intervención de costo-beneficio, horas/hombre y contaminación ambiental deben ser evaluados en trabajos futuros. La coloración inicial del Papanicolaou fue propuesta con 24 pasos, procedimiento que se completaba a los 25 minutos aproximadamente.²⁵ Las modificaciones realizadas en el Eco-Pap permitieron que la coloración reduzca el tiempo a ≤ 7 minutos en ocho pasos (**cuadro I**).¹³ Así, se disminuyeron el número de baños de alcoholes de 14 baños a solamente tres, los tres colorantes a dos (hematoxilina progresiva de Harris y solución policromática) y se eliminó el uso de agua destilada entre alcoholes.

Uno de los aspectos más importantes del Eco-Pap fueron las estrategias de eliminación y reducción de reactivos tóxico-cancerígenos, lo cual permitió prescindir en su totalidad de estos reactivos durante la coloración nuclear y citoplasmática, así como la dramática reducción de hidrocarburos policíclicos aromáticos en la última fase de la coloración (**figura 4**). La resina de montaje rápido Entellan[®] demostró un gran rendimiento de difracción óptica y de índice de refracción durante el aclaramiento/montaje de los extendidos cervicales en un solo paso, y mantuvo un *performance* ambiental adecuado, como lo señalan diversas instituciones sobre los límites permisibles de exposición ambiental.^{13,26,27}

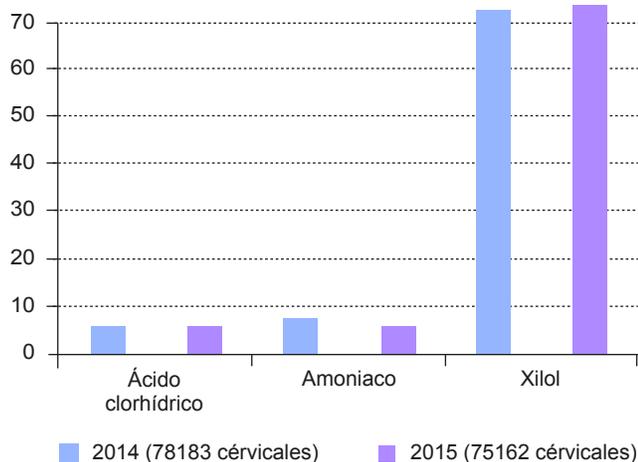


Figura 4 Reducción distributiva de reactivos tóxico-cancerígenos de alto grado de contaminación ambiental (ácido clorhídrico, amoniaco y xilol) durante el 2015, en comparación con el 2014 (coloración convencional). Se incluyeron todos los extendidos cervicales anuales. Cantidades en litros (L)

Si evaluamos las implicancias que para la salud tiene la prueba convencional de Papanicolaou, nos enfrentamos a una realidad poco considerada pero que pudiera, quizás, destruir lo valioso e importante que tiene este proceso. A este respecto debemos mencionar que, al igual que otras áreas de laboratorio clínico, los procesos normales de diagnóstico clínico involucran la utilización de productos, insumos y reactivos tóxicos y contaminantes, como el xilol, el ácido clorhídrico, el amoniaco y el óxido de mercurio en la prueba de Papanicolaou.^{13,25,26} Surge ahora una singular interrogación acerca de cuáles son las manifestaciones clínicas ocasionadas por la exposición diaria, prolongada y tenaz de estos reactivos en los trabajadores del laboratorio de citología. Por ejemplo, la inhalación de xileno puede ocasionar irritación de las membranas mucosas de la nariz y la garganta, y en altas concentraciones puede provocar náuseas, vómitos, cefalea, disnea graves anomalías cardíacas, proteinuria y hematuria,^{28,29} además de que está relacionada con trastornos neurológicos, cáncer y leucemia en los casos de exposición crónica, y altas concentraciones durante un periodo prolongado, como se ha reportado con aterosclerosis.^{26,30} De la misma manera, el ácido clorhídrico y el amoniaco son sustancias que provocan intoxicación.³¹ Las manifestaciones de intoxicación por estos reactivos son heterogéneas, pero afectan los principales sistemas corporales, como el sistema respiratorio (tos, asfixia, disnea, sibilancias, afecciones broncopulmonares, etcétera), el nervioso (estupor, confusión, falta de coordinación, dificultad para caminar, etcétera), el sistema gastrointestinal (vómitos, dolor abdominal, hemoptisis, etcétera), entre otros.^{13,32,33,34}

En el ambiente, el xileno puede causar la contaminación del aire debido a la liberación de gases tóxicos cuando se descompone térmicamente, con lo cual contamina el agua, el suelo y las aguas subterráneas.³⁵ En general, los reactivos usados durante la coloración nuclear (ácido clorhídrico, amoniaco y óxido de mercurio) son eliminados por el fregadero, con lo cual se contaminan todas las aguas que estén en contacto y se tiene como resultado contaminantes de agua de manera masiva y diaria.^{13,25} En ese sentido, las propuestas para mitigar estos contaminantes (como se señala en el Eco-Pap) serían prescindir del proceso de regresión de la "hematoxilina regresiva" a través de hematoxilas modificadas (**cuadro I**); además, con el uso de sucedáneos de xileno y solventes de características similares se excluye la necesidad del uso de este hidrocarburo policíclico aromático.³⁶ Con esto se consigue disminuir el riesgo diario de contaminación laboral en el laboratorio de Citopatología.

Incluso en el siglo XXI los sistemas sanitarios del Perú y otros países no han tenido una renovación completa, progresiva, sustentable y sostenible de los métodos y dispositivos diagnósticos del cáncer. Actualmente y durante el periodo en que se hizo el estudio, es lamentable que no se hayan podido implementar mejoras de los métodos que, por ejemplo, utilicen sistemas de citología en base líquida (LBC), medios de transporte y recolección (SurePath[™], ThinPrep[®]) de muestras que brinden un mejor rendimiento diagnóstico.^{37,38} Bajo este panorama resulta poco probable en el corto plazo inmediato la transición hacia pruebas moleculares (testaje de VPH, marcadores moleculares, etcétera). Asimismo, la organización de los sistemas

sanitarios (dificultad de organización de laboratorios citológicos, reducido número de citotecnólogos, imposibilidad de estudios cérvico-uterinos en zonas periurbanas, entre otros) presenta una dificultad para el desarrollo de estos procesos. Se deben potenciar entonces tecnologías convencionales de bajo costo, que tengan alto alcance, sean de fácil realización e implementación en áreas de difícil acceso, proporcionada sustentabilidad y sostenibilidad, lo cual facilitará el cribado cervical de CaCu, principalmente en países en desarrollo, en los que se reportan altas tasas de morbimortalidad por esta enfermedad.¹

El Eco-Pap afronta esta contingencia como un método simple, ecológico y eficiente en beneficio de la salud pública global, que promueve la eliminación de reactivos tóxico-cancerígenos de alto grado de contaminación ambiental dentro del cribado de cáncer cervical como un ideal para todos los laboratorios de la región y del mundo, a

los cuales les pedimos que lo usen en beneficio de la salud ambiental global.

Agradecimientos

Expresamos nuestro agradecimiento a todo el equipo de Citología del Servicio de Anatomía Patológica del HONADOMANI SB, al Colegio de Tecnólogos Médicos del Perú y a la Asociación Peruana de Citotecnólogos por su importante soporte científico.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. IARC, Cancer Base No.11. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013. 2
2. Basen-Engquist K, Paskett ED, Buzaglo J, Miller SM, Schover L, Wenzel LB et al. Cervical Cancer Behavioral Factors Related to Screening, Diagnosis, and Survivors' Quality of Life. *Cancer*. 2003;S98(9):2009-14.
3. Huh WK, Williams E, Huang J, Bramley T, Poulos N. Cost effectiveness of human papillomavirus-16/18 genotyping in cervical cancer screening. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13(1):95-107.
4. World Health Organization. Boletín de la Organización Mundial de la Salud. Recopilación de artículos. Geneva; 2011;89(9):621-700.
5. Cramer DW. The role of cervical cytology in declining morbidity and mortality of cervical cancer. *Cancer*. 1974;34:2018-27.
6. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(16):1579-88.
7. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA*. 2001;285(11):1500-5.
8. Instituto Nacional de Salud (INS). Manual de procedimientos para el diagnóstico en citología cérvico-uterina. Serie de normas técnicas. Vol. 43. Lima: MINSA; 2005.
9. Moya-Salazar J, Rojas-Zumaran V, Torres-Martínez R, Rosas-Vargas L. [Quality of Cervical-uterine smears within Pap staining for cervical cancer screening in Lima, Peru]. *Rev Esp Patol*. 2016;49(1):7-18.
10. Moya-Salazar J, Rojas-Zumaran V. Validation of the modification of the prolonged Papanicolaou stain for the diagnosis of cervical cancer. *Acta Cytol*. 2016; 60(1):79-84.
11. Culling CFA. Handbook of Histopathological and Histochemical Techniques. 3th edition. London: Butterworth; 1974. pp. 489-90.
12. Tamburini E, Fernández A, Sánchez G, Odorico C, Rojas V. Evaluación del screening colposcópico en un periodo de dos años. (Unidad Móvil Genito-Mamaria y Hospital Penna) nueva estrategia de Atención Primaria. Poster. 25 Noviembre, 2001 Foyer. Congreso Internacional de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia. Buenos Aires, Argentina: Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia; 2001.
13. Moya-Salazar J, Rojas-Zumaran V. Environmental Performance of xylene, hydrochloric acid and ammonia solution during Pap stain for diagnosing cervical cancer. *J Health Pollution*. 2016;6(11):58-65.
14. Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 2nd Ed. New York: Springer Science & Business Media; 2004.
15. Moya-Salazar J, Rojas-Zumaran V. Control de calidad postanalítico en citología exfoliativa cervical en Lima, Perú. *Rev Esp Patol*. 2017;50(4):207-17 - DOI: 10.1016/j.patol.2017.05.002
16. Acuña CR, Falla PA, Romaní RM. Evaluación de la técnica de tinción rápida CytoColor versus la tinción Papanicolaou en citología cérvico-vaginal. [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Federico Villarreal. Facultad de Tecnología Médica; 2006.
17. Izhar S, Kaur, Masih K. Efficacy of rapid, economical, acetic acid, Papanicolaou stain in cervical smears as an alternative to conventional Papanicolaou stain. *J Cytol*. 2014;31(3):154-7.
18. Gupta S, Chachra KL, Bhadola P, Sodhani P. Modified Papanicolaou staining protocol with minimum alcohol use: a cost-cutting measure for resource-limited settings. *Cytopathology*. 2010;21(4):229-33.
19. Gachie RN, Muchiri LW, Ndungu LR. A comparison of modified and standard Papanicolaou staining methods in the assessment of cervical smears at Kenyatta National Hospital. *East Afr Med J*. 2011;88(7):244-50.
20. Choudhary P, Sudhamani S, Pandit A, Kiri VM. Comparison of modified ultrafast Papanicolaou stain with the standard rapid Papanicolaou stain in cytology of various organs. *J Cytol*. 2012;29(4):241-5.
21. Walter J, Klein C, Wehrend A. Comparison of eosin-thiazin and Papanicolaou-Shorr staining for endometrial cytologies of broodmares. *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere*.

- 2011;39:358-62.
22. Takahashi M. Color Atlas of Cancer Cytology. 3th Ed. Alphen aan den Rijn: Kluwer; 2000.
 23. Nauth HF. Gynecological Cytology. Stuttgart: Thieme Publishers Series; 2007.
 24. Koss LG. Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases. 3th edition. Philadelphia: JB Lippincott; 1979.
 25. Papanicolaou G, Traut H. The diagnostic value of vaginal smear in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1941;42:16.
 26. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Occupational Health Guideline for Xylene. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Services, Centers for Disease Control; 1978.
 27. Cibas SE. Laboratory Management. In: Cibas SE, Ducatman SB (eds). *Cytology: Diagnostic principles and clinical correlates.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. pp. 495-522.
 28. Riihimäki V, Savolainen K, Pfäffli P, Pekari K, Sippel W, Laine A. Metabolic interaction between m-xylene and ethanol. *Arch Toxicol.* 1982;49(4):253-63.
 29. Dergovics F, Moura P, Shirata N, Pereira S. Valuation of performance of solution varnish/xylene in the diaphanization of citopatología slides stained with Papanicolaou's technique. *RBAC.* 2012;44(1):35-8.
 30. Araya JC, Fuente A, Gallegos G. Hipoacusia por solventes orgánicos: enfermedad profesional inducida por la acción ototóxica de xilol & toluol: reporte de caso en Chile. *Rev Chil Tecnol Medica.* 2007;27(1):1331-8.
 31. Kuling K. General approach to the poisoned patient. In: Marx J, (ed.). *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice.* 8th Edition. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2013.
 32. Agency for Toxic Substances & Disease Registry (ATSDR). *Medical Management Guidelines for Hydrogen Chloride.* Atlanta, GA: ATSDR; 2014.
 33. Levine M, Zane R. Chemical injuries. In: Marx J (ed). *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice.* 8th edition. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2013.
 34. Viccellio P. *Handbook of Medical Toxicology.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1992.
 35. World Health Organization (WHO). *International Programme on Chemical Safety: WHO Environmental Health Criteria.* Geneva: WHO; 1997.
 36. Rojas-Zumaran VA, Moya-Salazar JJ. From the Cytocolor towards ecological Pap test: Origins. *Patología Rev Latinoam.* 2016;54(3):66-75.
 37. De Bekker-Grob EW, de Kok IM, Bulten J, van Rosmalen J, Vedder JE, Arbyn M, et al. Liquidbased cervical cytology using ThinPrep technology: weighing the pros and cons in a cost-effectiveness analysis. *Cancer Causes Control.* 2012;23:1323-31.
 38. Klug SJ, Neis KJ, Harlfinger W, Malter A, König J, Spieth S, et al. A randomized trial comparing conventional cytology to liquid-based cytology and computer assistance. *Int J Cancer.* 2013;132:2849-57.

Cómo citar este artículo:

Rojas-Zumaran V, Moya-Salazar J. La ecologización de la coloración del Papanicolaou en el diagnóstico del cáncer de cuello uterino. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018;56(3):217-25.