

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO FACULTAD DE MEDICINA HUMANA ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



EFICACIA DEL MÉTODO RÁPIDO Y ECONÓMICO DE TINCIÓN PAPANICOLAOU CON ÁCIDO ACÉTICO COMO ALTERNATIVA AL PAPANICOLAOU CONVENCIONAL EN DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO, EN CENTRO DE SALUD JOSÉ ANTONIO ENCINAS, PUNO 2021.

TESIS

PRESENTADA POR:

Bach, MARLON JAHIR DIAZ ESPINOZA

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
MÉDICO CIRUJANO

PUNO – PERÚ

2022



DEDICATORIA

Mi gratitud en primer lugar al maestro Jesucristo por ser siempre mi guía y mi fortaleza, por sanarme y renovarme en el camino.

A mi bella madre que es mi ángel en el cielo, por enseñarme a aprender las cosas por mí mismo, aspiro llegar a tener toda la dedicación que tenías al cuidado de tus pacientes.

A mis abuelitos por estar siempre a mi lado e inculcarme sólidos valores, es un honor tener la oportunidad de retribuirles todo su cariño.

Marlon Díaz Espinoza

UNIVERSIDAD
NACIONAL DEL ALTIPLANO
Repositorio Institucional

AGRADECIMIENTOS

A mi alma mater Universidad Nacional del Altiplano Puno, y a mi querida Facultad de

Medicina Humana.

Al Centro de Salud JAE, y a todas las buenas personas que allí conocí, por ser parte de

mi formación de internado, y abrirme las puertas en la realización de este trabajo. Un

agradecimiento póstumo al Dr. Silver Quispe Mamani por la excelente rotación en

medicina interna y por toda su experiencia compartida, siempre lo llevaremos presente.

A mi asesor de tesis Dr. Elías Aycacha por su tiempo, y a cada uno de los miembros de

mi jurado (Dr. Enrique Carpio, Dr. Eloy Enriquez, y Dr. Edgar Benavente), que ante

todo agradezco su faceta de maestros, gratos recuerdos en los salones de clase y en los

pasillos del hospital, gracias por sus enseñanzas y su dedicación, porque lo más valioso

que un maestro le regala a un alumno es su tiempo.

Quiero agradecer especialmente al Dr. Félix Garnica Alata, jefe del servicio de

Anatomía patológica del Centro de salud JAE, por brindarnos todas las facilidades de

su servicio, por su constante apoyo y excelente criterio en la realización de este trabajo;

e incentivarnos el interés hacia el apasionante mundo celular y molecular, porque un

buen diagnóstico nunca estará completo sin el apoyo y la visión de un patólogo.

Marlon Díaz Espinoza



ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTOS	
ÍNDICE GENERAL	
ÍNDICE DE TABLAS	
ÍNDICE DE FIGURAS	
ÍNDICE DE ACRÓNIMOS	
RESUMEN	12
ABSTRACT	13
CAPÍTULO I	
INTRODUCCIÓN	
1.1 JUSTIFICACIÓN	14
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	17
1.2.1 Problema General	17
1.2.2 Problemas Específicos	18
1.3 HIPÓTESIS	18
1.3.1 Hipótesis Nula	18
1.3.2 Hipótesis Alterna	19
1.4 OBJETIVOS	20
1.4.1 Objetivo General	20
1.4.2 Objetivos Específicos	20
CAPÍTULO II	
REVISIÓN DE LITERATURA	
2.1 ANTECEDENTES	22
2.1.1 Antecedentes internacionales	22
2.1.2 Antecedentes nacionales	27

2.1.3 Antecedentes locales
2.2 MARCO TEÓRICO Y DEFINICIONES CONCEPTUALES 28
2.2.1 Panorama general de la técnica de Papanicolaou
2.2.2 Virus de papiloma humano HPV
2.2.3 Oncoproteínas, cambios estructurales evidenciados bajo el microscopio. 31
2.2.4 Transmisión del virus de papiloma humano HPV, persistencia y
progresión
2.2.5 Citología de Papanicolaou en el cribado de cáncer de cérvix
2.2.6 Cribado combinado: citología cervical y DNA viral
2.2.7 Cribado de cáncer de cérvix en países en vías de desarrollo
CAPÍTULO III
MATERIALES Y MÉTODOS
3.1 TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN39
3.1.1 Ámbito y periodo de estudio:
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA39
3.2.1 Población
3.2.2 Muestra
3.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN40
3.3.1 Criterios de Inclusión
3.3.2 Criterios de exclusión
3.4 PROCEDIMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS41
3.5 HERRAMIENTA DE RECOLECCIÓN DE DATOS47
3.6 MÉTODO ESTADÍSTICO48
CAPÍTULO IV
RESULTADOS Y DISCUSIÓN
4.1 RESULTADOS53
4.2 DISCUSIÓN



V. CONCLUSIONES	78
VI. RECOMENDACIONES	80
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82
ANEXOS	88

ÁREA: Ciencias Biomédicas

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: Ciencias Médicas Clínicas

FECHA DE SUSTENTACIÓN: 09 de junio de 2022



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1:	Recomendaciones actuales para el cribado de cáncer de cérvix de la Sociedad
	Americana de Cáncer (ACS), Guías clínicas para el cribado de cáncer cervical
	202036
Tabla 2:	Recomendaciones básicas para la selección y control de calidad para una
	muestra adecuada de citología cervical, basadas en el Sistema internacional
	de Bethesda 3ra edición – 2017
Tabla 3:	Proceso de coloración del Papanicolaou convencional. Secuencia de pasos.
Tabla 4:	Proceso de coloración del método REAP. Secuencia de pasos
Tabla 5:	Herramienta de validación de datos de investigación; para el método REAP y para el PAP convencional
Tabla 6:	Correlación de Kendall, regla de decisión:
Tabla 7:	Distribución muestral del total de láminas procesadas; PAP convencional y
	método REAP, en el centro de salud JAE, 202153
Tabla 8:	Distribución por rango de edades; láminas procesadas con el método de
	Papanicolaou convencional (PAP), en el centro de salud JAE, 202154
Tabla 9:	Distribución por rango de edades; láminas procesadas con el método de
	REAP, en el centro de salud JAE, 202155
Tabla 10:	Láminas procesadas por PAP convencional y método REAP con sus
	respectivos diagnósticos, en el centro de salud JAE, 2021
Tabla 11:	Distribución de frecuencias; Calidad citoplasmática del PAP convencional,
	en el centro de salud JAE, 2021
Tabla 12:	Distribución de frecuencias; Calidad Nuclear del PAP convencional, en el
	centro de salud JAE, 2021.
Tabla 13:	Distribución de frecuencias; Preservación de coloración (4 meses) del PAP
	convencional, en el centro de salud JAE, 2021
Tabla 14:	Distribución de frecuencias; Calidad citoplasmática método REAP, en el
	centro de salud JAE, 2021

Tabla 15:	Distribución de frecuencias; Calidad Nuclear del método REAP, en el centro de salud JAE, 2021
Table 16:	Distribución de frecuencias; Preservación de coloración (4 meses) del método
Tabla 10.	REAP, en el centro de salud JAE, 2021
Tabla 17:	Prueba de hipótesis entre el PAP convencional y el método REAP usando la
	prueba de Wilcoxon para evaluar calidad citoplasmática, en el centro de salud JAE, 2021
Tabla 18:	Grado de concordancia de tinción citoplasmática entre el PAP convencional y el método REAP, en el centro de salud JAE, 2021
Tabla 19:	Prueba de hipótesis entre el PAP convencional y el método REAP usando la prueba de Wilcoxon para evaluar calidad nuclear, en el centro de salud JAE, 2021
Tabla 20:	Grado de concordancia de tinción nuclear entre el PAP convencional y el método REAP, en el centro de salud JAE, 2021
Tabla 21:	Prueba de hipótesis entre el PAP convencional y el método REAP usando la prueba de Wilcoxon para evaluar la preservación de la coloración (4 meses), en el centro de salud JAE, 2021
Tabla 22:	Grado de concordancia de preservación de la coloración (4 meses), entre el PAP convencional y el método REAP, en el centro de salud JAE, 2021 66
Tabla 23:	Comparación de tiempos de coloración entre el método REAP y el PAP convencional, en el centro de salud JAE, 2021
Tabla 24:	Comparación de costos entre el PAP convencional y el método REAP, en el centro de salud JAE, 2021
Tabla 25:	Comparación de calidad de coloración entre varios autores internacionales y el presente trabajo
Tabla 26:	Comparación de tiempo de tinción y costo/lámina entre varios autores internacionales y el presente trabajo



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Rol de los genes E6 y E7 del virus del papiloma humano en el proceso de
	carcinogénesis
Figura 2.	Distribución muestral del total de láminas procesadas; PAP convencional y método REAP, en el centro de salud JAE, 2021
Figura 3.	Distribución por rango de edades; láminas procesadas con el método de Papanicolaou convencional (PAP), en el centro de salud JAE, 2021 54
Figura 4.	Distribución por rango de edades; láminas procesadas con el método REAP, en el centro de salud JAE, 2021
Figura 5.	Distribución de frecuencias; Calidad citoplasmática del PAP convencional, en el centro de salud JAE, 2021
Figura 6.	Distribución de frecuencias; Calidad Nuclear del PAP convencional, en el centro de salud JAE, 2021
Figura 7.	Distribución de frecuencias; Preservación de coloración (4 meses) PAP convencional, en el centro de salud JAE, 2021
Figura 8.	Distribución de frecuencias; Calidad citoplasmática del método REAP, en el centro de salud JAE, 2021
Figura 9.	Distribución de frecuencias; calidad Nuclear del método REAP, en el centro de salud JAE, 2021
Figura 10.	Distribución de frecuencias; Preservación de coloración (4 meses) de láminas procesadas con método REAP, en el centro de salud JAE, 2021. 62
Figura 11.	Comparación de tiempos de coloración entre el método REAP y el PAP convencional, en el centro de salud JAE, 2021
Figura 12.	Comparación de costos entre el PAP convencional y el método REAP, en el centro de salud JAE, 2021
Figura 13.	Comparación de tiempo de tinción y costo/lámina entre varios autores internacionales y el presente trabajo
Figura 15.	Método REAP a 10x aumentos
Figura 14.	Citología cervical coloración con PAP convencional a 10x aumentos 71



Figura 16.	PAP convencional a 40x aumentos.	71
Figura 17.	Método REAP a 40x aumentos.	71



ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

REAP: Método rápido y económico de Papanicolaou con ácido acético (*Rapid*

Economic, Acetic Acid, Papanicolaou Stain)

PAP: Método Papanicolaou convencional

HPV: Virus de papiloma humano (*Human papilloma virus*)

hr-HPV: Virus de papiloma de alto-riesgo

PCR: Reacción en cadena de polimerasa (*Polymerase Chain Reaction*)

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*Food and*

Drugs administration)

NIC: Neoplasia intraepitelial cervical

OMS: Organización mundial de la salud

LEEP: Procedimiento de escisión con asa diatérmica (*Loop electrosurgical excision procedure*)

ACS: Sociedad americana del cáncer (*American Cancer Society*)

ASCCP: Sociedad americana de colposcopía y patología cervical (American Society for

Colposcopy and Cervical Pathology)



RESUMEN

El cáncer de cérvix sigue siendo el cáncer prevenible más común en mujeres. Siendo la técnica de Papanicolaou el cribado universal para cáncer de cérvix, sin embargo, ha experimentado diversas modificaciones a lo largo de los años. Y una de estas es el método Rápido y económico de tinción Papanicolaou con ácido acético, de sus siglas en ingles REAP (Rapid Economic, Acetic Acid, Papanicolaou Stain); que se caracteriza por reemplazar el alcohol del método convencional por ácido acético al 1% como agente deshidratante celular. Objetivo: Evaluar la eficacia del método REAP como una alternativa al PAP convencional. **Métodos:** el tesista investigador planteó la utilización del método REAP desarrollado en la India para adaptarlo en nuestro medio, y de esta forma medir las variables de estudio, el cual fue ejecutado por el equipo de citodiagnóstico del C.S JAE mediante un estudio de tipo prospectivo, observacional, comparativo; de corte transversal, entre octubre a diciembre de 2021. Con una muestra total de 210 pacientes las cuales se dividieron en dos grupos simétricos de forma aleatoria, en donde 105 láminas fueron procesadas con el PAP convencional y las otras 105 con el método REAP. Comparando ambas técnicas en términos de calidad de tinción nuclear y citoplasmática, duración del procedimiento, comparación de costos, y preservación de la coloración luego de un periodo de 4 meses. Para el análisis de resultados se utilizó distribución de frecuencias, mientras que para la prueba de hipótesis se recurrió a la prueba de rangos de Wilcoxon, y para el grado de concordancia entre métodos se utilizó la prueba de correlación de Kendall para variables ordinales. Resultados: El estudio mostró que el tiempo de coloración del método REAP tomó una media de 10 minutos, mientras que el PAP convencional tomó una media de 30 minutos. El costo de usar alcohol en el PAP convencional fue de s./164 soles (costo/lámina de s./1.60), y el costo por el uso de ácido acético en el método REAP fue de s./40 soles (costo/lámina de s./0.40 céntimos). En coloración citoplasmática el REAP obtuvo un porcentaje de eficacia de 85% (PAP= 90% eficacia), coeficiente tau de Kendall = 0.78 que corresponde a una concordancia "muy alta" entre ambos métodos. Para coloración nuclear el REAP obtuvo 81% eficacia (PAP= 86% eficacia), coeficiente tau = 0.58 que equivale a una "alta" correlación en tinción nuclear. Igualmente ambos métodos obtuvieron óptima preservación en la mayoría de láminas luego de 4 meses. Conclusión: el REAP es un método más simple, rápido y de bajo costo; que puede usarse como alternativa al PAP convencional en citología cervical, sin comprometer la calidad del diagnóstico.

Palabras Clave: Papanicolaou, Citología cervical, Método REAP, PAP convencional.



ABSTRACT

Cervical cancer still being the most common preventable cancer in women. Papanicolaou technique has been the universal screening used for years, however has undergone various modifications over the years. And one of these is the Rapid Economic, Acetic Acid, Papanicolaou Stain (REAP), characterized by replacing alcohol from conventional PAP with 1% acetic acid that works as cell dehydrating agent. **Objective:** Evaluate the effectiveness of REAP method as an alternative to conventional PAP. **Methods:** The thesis researcher proposed the use of the REAP method developed in India to adapt it in our environment, and in this way measure the study variables, which was carried out by the C.S JAE cytodiagnosis team through a prospective, observational, comparative study; cross-sectional type, during October to December 2021. With a total sample of 210 patients who were divided into two symmetric groups randomly, where 105 slides were processed with the conventional PAP and the other 105 with the REAP method. Comparing both techniques in terms of quality of nuclear and cytoplasmic staining, duration of the procedure, cost comparison, and preservation of staining after a period of 4 months. For the analysis of results, frequency distribution was used, while for the hypothesis test, the Wilcoxon rank test was used, and for the degree of agreement between methods, the Kendall correlation test for ordinal variables was used. Results: The study showed that the staining time of the REAP method took an average of 10 minutes, while the conventional PAP took an average of 30 minutes. The cost of using alcohol in the conventional PAP was s./164 soles (cost/slide of s./1.60), and the cost of using acetic acid in the REAP method was s./40 soles (cost/slide of s./0.40 cents). In cytoplasmic staining, REAP obtained an efficiency percentage of 85% (PAP= 90% efficiency), Kendall's tau coefficient=0.78, which corresponds to a "very high" concordance between both methods. For nuclear staining, REAP obtained 81% efficacy (PAP= 86% efficacy), tau coefficient = 0.58, which is equivalent to a "high" correlation in nuclear staining. Likewise, both methods obtained optimal preservation in most slides after 4 months. Conclusion: REAP is a simpler, faster and lower cost method; that can be used as an alternative to conventional PAP in cervical cytology, without compromising the quality of diagnosis.

Keywords: Papanicolaou, Cervical cytology, REAP method, PAP method



CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1 JUSTIFICACIÓN

El cáncer de cuello uterino es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, estimándose aproximadamente unas 275 000 muertes al año; esto significa que una mujer muere cada dos minutos por cáncer de cérvix¹.

Existiendo varios factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer cervical, que incluyen el virus de papiloma humano (HPV) especialmente los de alto riesgo (hrHPV), la edad, el hábito tabáquico, el parto, uso de contraceptivos orales y la dieta; siendo el factor más importante para el desarrollo de cáncer cervical, la infección persistente con virus de papiloma humano de alto riesgo (hrHPV)^{1,2}.

Se considera al virus HPV como una causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de cáncer cervical³, y puesto que la mayoría de mujeres se infectan con el virus en algún momento de su vida, especialmente de forma temprana en el inicio de las relaciones sexuales, siendo la mayoría de estas resueltas espontáneamente dentro de los dos años; sin embargo en las infecciones persistentes y/o con virus de alto riesgo, las células epiteliales podrán experimentar cambios premalignos, y eventualmente evolucionar a carcinoma y disrupción de la membrana basal^{3,4}.

A la fecha se han identificado 216 subtipos de HPV categorizados como de bajo, medio y alto riesgo¹; dentro de los subtipos de virus más oncogénicos, es decir que tienden a persistir en el tiempo y promueven la transformación neoplásica están los subtipos HPV 16 y 18 responsables de hasta de 70% de cánceres cervicales, siendo además productoras de las oncoproteínas E5, E6 y E7 codificadas por el genoma viral y reconocidas como las



principales impulsoras de la oncogénesis en el epitelio cervical normal^{1,5}; además se agregan otros subtipos comunes como son el 31, 33, 35, 45, 52 y 58, responsables de hasta un 20% de cánceres restantes; todos estos con menor probabilidad de resolver de forma espontánea⁶.

En territorio peruano se estima que cada 5 horas muere una mujer por cáncer cervical, siendo el cáncer más notificado en mujeres; constituyendo así una amenaza para la salud y un problema de salud pública, esto principalmente a que se realiza un diagnóstico tardío, es decir en estadios avanzados, lo cual también condiciona una pobre supervivencia de las pacientes y a tratamientos cada vez más complejos y costosos⁴.

Con el aumento del conocimiento de la enfermedad se disponen de varias herramientas y recursos a nivel global como son la prevención, el diagnóstico temprano o *screening*, y la mejora de la terapéutica; las cuales instaurándose de manera apropiada podrían traducirse en una mejoría de la supervivencia de mujeres con cáncer cervical².

Rol del cribado o diagnóstico temprano mediante citología del Cáncer del cuello uterino. La Organización mundial de la salud (OMS) estima que si se instauran métodos de cribado de rutina, podrían prevenirse al menos 40% de casos de cáncer de cuello uterino; por esto es imprescindible redoblar esfuerzos que posibiliten la identificación de casos nuevos en los estadios iniciales de la enfermedad, que son susceptibles de ser detectadas como lesiones premalignas, de lenta y progresiva evolución; las cuales pueden originar un carcinoma in situ que se encuentra confinado al epitelio, o a un carcinoma invasor en el cual las células malignas ya rebasan el límite de la membrana basal^{4,6}.

Un aspecto a destacar es que en los estadios tempranos de la infección con virus de alto riesgo para cáncer de cérvix, desarrollan un cuadro completamente asintomático. Por tanto los virus de alto riesgo hrHPV, pueden permanecer sin detectar, sino se



proceden con programas de cribado o *screening* instaurados de manera apropiada y a tiempo, existiendo un elevado riesgo de que el virus propicie transformación oncogénica que terminará en el desarrollo de cáncer de cérvix⁷.

El Papanicolaou convencional (PAP) es utilizado comúnmente para detectar cambios premalignos y malignos en la citología exfoliativa del cérvix, y como método de cribado es altamente efectivo en la prevención de cáncer cervical ya que la mayoría de malignidades están precedidas por lesiones precancerosas de larga evolución, las cuales pueden existir durante varios años y mostrar células anormales susceptibles a ser detectadas^{8,9}.

La citología cervical o Papanicolaou cuya sensibilidad se estima en un 50% es un examen auxiliar que consiste en el "raspado" con un cepillo o espátula la zona de transformación, enseguida se realiza el extendido en una lámina y luego de fijarla, se procede a la técnica de coloración Papanicolaou, para finalmente examinar las células por personal entrenado bajo un microscopio. Es una técnica consolidada en el cribado de cáncer de cérvix por su sencillez, sin embargo susceptible a fallos que pudieran ocurrir, desde la toma de muestra, la técnica de coloración que es un proceso que requiere tiempo, o finalmente su lectura⁴.

Los frotis cervicales son normalmente recolectados y sometidos a tinción por el método Papanicolaou convencional, pasando por varias estaciones de tinción y agentes reactantes, usando alcohol de forma característica en diversos grados de concentración en varios de los pasos; añadiéndole así un adicional en términos de costos, y en términos de tiempo constituyendo así un aproximado de 30-40 minutos de duración de todo el procedimiento^{4,9}.



Para superar estas desventajas del método convencional se realizaron varios métodos alternativos que a la vez sean más rápidos de realizar y accesibles en el factor de costos, pero a su vez que no comprometan la calidad de la tinción y los resultados diagnósticos. Uno de los métodos más resaltantes lo constituye el Método rápido y económico de tinción Papanicolaou con ácido acético (REAP – *Rapid Economic Acetic Acid Papanicolaou Stain*) el cual reemplaza al alcohol en varios de los pasos convencionales, introduciendo el ácido acético como agente deshidratante, optimizando así los costos y mejor aún el fator tiempo en el proceso de tinción⁸.

La tinción REAP no usa alcohol y lo reemplaza por ácido acético el cual es más barato y facilita el proceso de coloración sin sacrificar la calidad de la tinción ni los resultados diagnósticos^{8–10}. El presente estudio pretende establecer que el método REAP es una alternativa viable y apropiada frente al PAP convencional de rutina; ya que con base a varios estudios comparativos y sus óptimos resultados, el método REAP se perfila de forma prometedora en el cribado de cáncer de cuello uterino sobre todo en países en desarrollo como en India donde se planteó por primera vez el método, así como también en Perú y nuestra región altiplánica, donde existe poca o ninguna experiencia con la técnica, y donde se vería enormemente beneficiada por un procedimiento más rápido y barato, con óptimos resultados de calidad de coloración, y que no comprometa la interpretación diagnóstica.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1 Problema General

• ¿Es comparable el método planteado que hace uso del ácido acético (REAP) como alternativa al método de Papanicolaou convencional (PAP) como método de cribado



de cáncer de cérvix en el Centro de salud José Antonio Encinas en el periodo octubre a diciembre 2021?

1.2.2 Problemas Específicos

- ¿Son equiparables en términos de calidad de coloración citoplasmática los métodos de PAP convencional y el método REAP en el cribado de cáncer de cérvix, en el Centro de salud José Antonio Encinas en el periodo octubre a diciembre 2021?
- ¿Son comparables en términos de calidad de tinción nuclear los métodos de PAP convencional y el método REAP en la citología cervical, en el Centro de salud José Antonio Encinas en el periodo octubre a diciembre 2021?
- ¿Cómo será la preservación de la tinción en el tiempo, entre el PAP convencional y el método REAP, en el Centro de salud José Antonio Encinas en un periodo de cuatro meses?
- ¿Cuánto es la duración del proceso de tinción de láminas de citología cervical, entre el PAP convencional y el método REAP, en el Centro de salud José Antonio Encinas en el periodo octubre a diciembre 2021?
- ¿Cuáles son los costos entre ambos métodos, y el porcentaje de ahorro que se obtiene al remplazar el alcohol del PAP convencional por el ácido acético del método REAP, en el Centro de salud José Antonio Encinas en el periodo octubre a diciembre 2021?

1.3 HIPÓTESIS

1.3.1 Hipótesis Nula

<u>Hipótesis nula</u> (H₀): El método rápido y económico de Papanicolaou con ácido acético (REAP) no es equiparable al Papanicolaou convencional (PAP) en



citología cervical, en el Centro de salud José Antonio Encinas en el periodo octubre a diciembre 2021.

1.3.2 Hipótesis Alterna

Hipótesis de investigación (Hi): El método rápido y económico de Papanicolaou con ácido acético (REAP) es equiparable al Papanicolaou convencional (PAP) en citología cervical, en el Centro de salud José Antonio Encinas en el periodo octubre a diciembre 2021.

1.3.3 Hipótesis específicas

- En coloración citoplasmática el método rápido y económico de Papanicolaou con
 ácido acético (REAP) es equiparable al Papanicolaou convencional (PAP), sin
 sacrificar calidad de coloración, ni resultados diagnósticos.
- En coloración nuclear el método rápido y económico de Papanicolaou con ácido acético (REAP) es equiparable al Papanicolaou convencional (PAP), sin sacrificar calidad de coloración, ni resultados diagnósticos.
- En cuanto a preservación de la coloración en el tiempo el método REAP es comparable al PAP convencional evaluado luego de 4 meses, sin presencia de decoloraciones o desvanecimientos.
- La duración del proceso de coloración puede ser menor en el método REAP con respecto al PAP convencional.
- El método REAP podría resultar más económico y con un considerable porcentaje de ahorro con respecto al PAP convencional.



1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo General

 Evaluar la eficacia del Método rápido y económico de Papanicolaou con ácido acético (REAP) como alternativa al método de Papanicolaou convencional (PAP) en el Centro de salud José Antonio Encinas en el periodo octubre a diciembre 2021.

1.4.2 Objetivos Específicos

- Comparar la calidad de la coloración citoplasmática, en términos de bordes citoplasmáticos, transparencia citoplasmática, entre el PAP convencional y el método REAP, en el Centro de salud José Antonio Encinas en el periodo octubre a diciembre 2021.
- Comparar la calidad de tinción nuclear, en términos de delimitación de bordes nucleares, coloración azurófila definida, entre el PAP convencional y el método REAP, en el Centro de salud José Antonio Encinas en el periodo octubre a diciembre 2021.
- Evaluar la preservación de la coloración en el tiempo, o evidencia de desvanecimientos, en un periodo de cuatro meses, entre el PAP convencional y el método REAP, en el Centro de salud José Antonio Encinas en el periodo octubre a diciembre 2021.
- Comparar la duración del proceso de tinción de láminas de citología cervical, entre el PAP convencional y el método REAP, en el Centro de salud José Antonio Encinas en el periodo octubre a diciembre 2021.
 - Comparar los costos entre ambos métodos, y el porcentaje de ahorro que se



obtiene al remplazar el alcohol del PAP convencional por el ácido acético del método REAP, en el Centro de salud José Antonio Encinas en el periodo octubre a diciembre 2021.



CAPÍTULO II

REVISIÓN DE LITERATURA

2.1 ANTECEDENTES

2.1.1 Antecedentes internacionales

Tellapuram Vani y Yogesh con su publicación "Los méritos del método rápido y económico de tinción con ácido acético (REAP) sobre la técnica de tinción Papanicolaou (PAP) en citología cervical". India 2017. Ambos autores del departamento de patología del Bhaskar Medical College and General Hospital, en India, publicaron este trabajo que tuvo por objetivo evaluar la superioridad de la tinción con la técnica REAP frente al PAP convencional en la evaluación de frotis cervicales, mediante los siguientes parámetros: intensidad de la tinción nuclear y citoplasmática, tiempo que toma la coloración, costo efectividad, y la preservación de la coloración en el tiempo. Metodología: Se realizo un estudio prospectivo, experimental comparativo, donde recolectaron 200 muestras a partir de 100 pacientes mujeres la mayoría comprendidas entre 31 a 40 años, donde un grupo era procesado con la técnica REAP y el otro con PAP convencional. El baño de etanol al 70% y 95% del PAP convencional era reemplazado por ácido acético al 1% en la técnica REAP, además se usaba el metanol para la deshidratación final. Evaluándose: Tinción nuclear óptima y subóptima, tinción y diferenciación citoplasmática óptima y subóptima. Por tanto todas las estaciones de trabajo que utilizan alcohol en el PAP convencional fueron reemplazadas por ácido acético al 1% en el método REAP, la Hematoxilina Harris que utiliza un tiempo de inmersión total de 4 minutos en el PAP, fue reducida a tan sólo 10 inmersiones continuas en el método REAP ya que es precalentada a 60° C lo que facilita una rápida penetración. Resultados: Se obtuvieron un total de 100 frotis cervicales a partir de 100 pacientes, para su evaluación por el método PAP y el método REAP; la



edad mínima para las pacientes que entraron en el cribado, fue 20 años y la máxima de 60 años; se dividieron un set para cada método de tinción, y su posterior lectura en el departamento de patología del hospital. Obteniéndose buena transparencia citoplasmática y óptimos detalles nucleares con el método REAP comparado al PAP convencional. La diferenciación y transparencia citoplasmática fue óptima en 86% de láminas, en 14% la penetración citoplasmática fue subóptima especialmente en áreas donde había grupos celulares superpuestos. En cuanto a detalles nucleares y patrón de la cromatina fue óptima en 91% de láminas REAP, siendo subóptima principalmente debido a artefactos. Siendo los bordes nucleares distinguibles en 96% de casos. No hubo diferencias en cuanto a tinción de células no epiteliales, tales como leucocitos y eritrocitos, comparando ambos métodos. En conclusión se obtuvo para el PAP convencional bordes celulares distinguibles (95% casos), indistinguibles (5% casos) En lo que respecta a la preservación de las láminas en el tiempo, la calidad de las tinciones REAP permaneció bien conservada (sin ningún desvanecimiento) por más de un año, con todos sus detalles luego de este periodo. El costo del método REAP fue significativamente menor; y en cuanto al tiempo tomo alrededor de 7 minutos para el método REAP, y unos 30 minutos para el PAP convencional. Obteniendo resultados favorables, resultando el método REAP mejor alternativa al PAP convencional, por resultar más simple y con mejor costo beneficio con mínimo uso de alcohol. Constituyéndose así el método REAP en un cribado de alta calidad para de cáncer de cérvix que involucra mucho menor tiempo en comparación al PAP convencional⁹.

En el estudio de Biswas et al, se obtuvieron 291 muestras, de las cuales 100 fueron procesadas por el método REAP, obteniendo una óptima tinción y diferenciación citoplasmática en 90,9% de láminas, y siendo subóptima en 9,1% debido principalmente



a una toma de muestra inadecuada con un extendido demasiado grueso y/o con grumos. Detalles nucleares como márgenes, distinción de nucleolos y patrones de cromatina, fueron óptimos en un 95,4% de casos, y subóptima en 4,6% de casos debido principalmente a zonas de apilamiento celular. En lo que respecta a la coloración de células no epiteliales como glóbulos blancos, eritrocitos y bacterias tuvieron características bastante similares al PAP convencional. Y en cuanto a la preservación en el tiempo la coloración permaneció sin modificaciones por un periodo de 6 meses en el último control. El costo del método REAP resultó sólo un 25% comparado con el PAP convencional, de este modo el costo efectividad en masa se verá beneficiado especialmente en los programas de cribado de cáncer de cuello uterino, resaltando por su practicidad y rapidez respecto al PAP convencional¹¹.

Asthana y Singhen, en su trabajo del 2014 compararon ambos métodos, en el cual obtuvieron 100 muestras a partir de 50 pacientes, donde un grupo igualmente se trabajaba con PAP convencional y la otra mitad con método REAP. Evaluándose el tiempo promedio para cada método, los costos para cada uno y su comparativa, la preservación de la intensidad del color al cabo de un año de observaciones periódicas, y el análisis de datos correspondiente para comprobar la significancia estadística del método REAP; obteniéndose buenos resultados. En primer lugar en cuanto a diferenciación y transparencia de citoplasma fue óptima en el método REAP en 84% de casos, en 16% la penetración citoplasmática fue subóptima especialmente en zonas de grupos celulares superpuestos que se corresponden con grumos en la macroscopía; los núcleos celulares y los patrones de cromatina se evidenciaron de claros y nítidos en 92% de casos con el método REAP; en cuanto a bacterias y células no epiteliales no se observó mayor diferencia entre ambos métodos; la preservación de la coloración se mantuvo óptima por más de un año; siendo además el método REAP mucho más práctico y rápido ya que tomó



alrededor de 4 minutos en comparación con los 30 minutos del método PAP convencional. El método REAP entra a tallar de esta manera como mejor que el PAP convencional de rutina, obteniendo óptimos resultados en tinción nuclear, óptimos resultados en tinción y transparencia citoplasmática, aunado al bajo costo y el menor tiempo de realización de la técnica; recomendándose así su uso de rutina¹².

Baghat et al, en su estudio de 2016 recolectaron 102 muestras a partir de sus pacientes que acudían a su departamento de ginecología para realizarse un PAP de rutina; donde las láminas fueron fijadas y llevadas al departamento de patología de su hospital para ser procesadas en dos bloques tanto para el método REAP como para el PAP convencional, se uso el método REAP estandarizado calentando la hematoxilina a 60°C, pero con la salvedad de que usaron ácido acético al 0,5% en lugar de 1% de la mayoría de estudios, para reemplazar al alcohol etílico. Se obtuvieron los siguientes resultados: no hubo diferencias en cuanto a los diagnósticos realizadas por ambos métodos, el tiempo de la técnica fue menor para el método REAP tomando sólo 2.5 minutos, y los costos por lámina fueron menores en comparación al PAP convencional; a su vez se obtuvieron óptimos resultados en la tinción nuclear en 99% de casos, con óptima transparencia y coloración citoplasmática en 69,6% de láminas; sin embargo las láminas que resultaron subóptimas en tinción no ofrecieron ningún inconveniente en cuanto al diagnóstico, no reportando falsos positivos ni falsos negativos, en el caso de células no epiteliales y microorganismos infectantes, fueron identificados con facilidad por el método REAP. En cuanto al los costos por lámina y al tiempo de coloración tan sólo fue 25% en relación al PAP convencional, sin comprometer la exactitud en el diagnóstico. En conclusión el trabajo concluye en que la técnica REAP puede ser utilizada como cribado de cáncer de cérvix especialmente en lugares de bajos recursos, sin comprometer la calidad de las láminas, con diagnósticos adecuados¹³.



Aruna et al, en 2020 publicaron un estudio comparativo entre ambos tipos de tinción en un periodo de cuatro meses en el cual fueron estudiadas un total de 250 muestras y procesadas en el departamento de patología en dos grupos simétricos, correspondiendo un método para cada uno; verificando los siguientes parámetros: coloración nuclear, coloración y transparencia citoplasmática, el tiempo promedio que tomo realizar cada método con una comparación de los mismos, el costo efectividad entre el PAP y el método REAP, la preservación de la coloración también fue comparada luego de observaciones en un lapso de cuatro meses, obteniéndose los siguientes resultados: el método REAP consiguió resultados óptimos en la tinción nuclear en un 95% de casos y subóptima en 5% de casos, en cuanto a transparencia citoplasmática fue óptima en 97% de casos, en 3% la penetración citoplasmática fue subóptima debido principalmente a superposición de grupos celulares. El tiempo de tinción del PAP convencional fue de 20 minutos, mientras que el método REAP tomó sólo 3 minutos; y todas las láminas fueron observadas para verificar su preservación en términos de intensidad de color que y resultaron excelentes luego de cuatro meses de observación periódica. Finalmente la interpretación, lectura y reporte de las láminas no se vio comprometida con el método REAP, sino que se realizo como si se tratará del método convencional. Por consiguiente el método REAP se reafirma en comparación con estudios anteriores, como un método práctico, rápido, y con buena relación costo efectividad en comparación con el PAP convencional de rutina⁸.

Goel et al, publicaron en el Journal internacional de citología en 2020, publicaron un estudio prospectivo en el cual se recolectaron 100 muestras a partir de 50 pacientes sexualmente activas que acudieron a consulta ginecológica, una de las láminas era procesada con el PAP convencional y la otra con el método REAP, para compararse posteriormente en términos de calidad de tinción. Ambos grupos fueron etiquetados de



forma independiente, y en el método REAP el alcohol era reemplazado por ácido acético al 1%, y la salvedad de que la hematoxilina fue precalentada y llevada a 60°C para facilitar una rápida penetración de la tinción. Además se comparó el tiempo total de cada método, y el costo efectividad de los mismos, obteniéndose los siguientes resultados: en cuanto a tinción y transparencia citoplasmática fue óptima en 86% de casos con el método REAP y subóptima en 14% de láminas sobre todo en áreas de grupos celulares superpuestos; los detales nucleares y el patrón de cromatina fueron nítidos y claros en 90% de casos, y subóptimos sólo en 10% de láminas. Por otra parte la reacción de la tinción para células no epiteliales como eritrocitos fue similar en ambas técnicas, y no hubo diferencias en la tinción de bacterias, así como también pudo realizarse el diagnóstico de candidiasis sin ningún problema con el método REAP. El tiempo total para desarrollar el método REAP fue de 3 minutos, en comparación de los 20 minutos del PAP convencional, y finalmente el costo del ácido acético en el método REAP fue tan sólo la 1/6^{ta} parte del costo del alcohol en diferentes gradaciones del PAP convencional. Aunado a la simplicidad del método REAP, que disminuye la posibilidad de errores humanos ya que uniformiza cada estación de tinción a 10 inmersiones; en comparación con el PAP convencional donde cada estación de tinción tiene su propio tiempo. Es por esto que este estudio establece la utilidad del método REAP como una alternativa viable frente al PAP convencional¹⁴.

2.1.2 Antecedentes nacionales

Rojas-Zumaran et al en su trabajo "La ecologización de la coloración del Papanicolaou en el diagnóstico del cáncer de cuello uterino" en 2018, que tuvo como objetivo evaluar la eficacia del método ecológico en la citología exfoliativa para el diagnóstico de cáncer de cérvix. Donde realizaron una investigación de tipo experimental prospectiva de corte transversal, donde los detalles celulares se analizaron mediante un índice de calidad de tinción. Obteniéndose como resultados una buena concordancia



diagnóstica (kappa=0.89) entre el Papanicolaou convencional y el método ecológico, con un índice de calidad global de 0.94, tinción nuclear de 0.95, con un valor p< 0.005 coincidentes entre ambos métodos. Concluyendo que el eco-PAP es un método eficiente e innovador, que elimina el uso de reactivos tóxico cancerígenos y es más amigable con el medio ambiente y con buenos resultados diagnósticos en el cribado de cáncer cervical 15

No se encontraron más trabajos de investigación a nivel nacional con el método REAP, u otros métodos Papanicolaou modificados, también se recurrió a la plataforma RENATI que alberga repositorios de tesis a nivel nacional.

2.1.3 Antecedentes locales

También se realizó la búsqueda en repositorios de tesis de la macrorregión sur, a nivel local, y en nuestro repositorio institucional UNA, no encontrando antecedentes de trabajos con el método de Papanicolaou, ni con el método REAP.

2.2 MARCO TEÓRICO Y DEFINICIONES CONCEPTUALES

2.2.1 Panorama general de la técnica de Papanicolaou.

La tinción de Papanicolaou es una técnica citológica policromática desarrollada por primera vez por el padre de la citología George Papanicolaou en 1942, mejorada por él mismo en 1954 y 1960; actualmente constituye un standard confiable para el cribado de cáncer de cuello uterino. Contribuyendo de forma extraordinaria en la disminución de la morbilidad y mortalidad por cáncer de cérvix, y forma parte integral en los programas de cribado a nivel mundial en los últimos cincuenta años¹⁶.



Conviene señalar su efectividad al ser un método ampliamente usado a nivel global por instituciones hospitalarias y laboratorios, sin embargo, también cuenta con desventajas como el uso excesivo de alcohol como agente deshidratante durante varias estaciones en el proceso de tinción, así como tomar aproximadamente 30 minutos hasta quedar una lámina lista para su lectura e interpretación citológica. El inconveniente del uso de alcohol radica principalmente en que es caro a largo plazo y es difícil de preservar debido a su volatilidad, precisando ser renovado periódicamente, por lo que constituye una característica engorrosa y nada económica, por lo que cualquier alternativa que obvie la necesidad del uso de alcohol es bienvenida^{8,10}.

Es por esto que han ido surgiendo en el tiempo métodos alternativos, que han modificado el Papanicolaou convencional en virtud de optimizar el tiempo, los costos pero sin sacrificar la calidad de la tinción, su interpretación citológica y el diagnóstico oportuno.

Una de las alternativas más interesantes lo constituye el Método rápido y económico de tinción Papanicolaou con ácido acético (REAP – *Rapid Economic Acetic Acid Papanicolaou Stain*) desarrollado por primera vez por el Dr. Roshni Chinoy y el Dr. Dighe, en el Tata Memorial hospital de Mumbai en la India en el año 2005^{8,9,12}. El cual plantea la utilización de ácido acético al 1% como alternativa viable para reemplazar al alcohol, siendo este más caro y usado en varias gradaciones que dificultan y alargan el proceso.

La técnica REAP proporciona excelentes detalles tanto nucleares como citoplasmáticos, con muy buena intensidad de coloración, buena relación costo beneficio ya que el ácido acético reemplaza al etanol mucho más costoso, y a su vez consiguiendo un procedimiento mucho más rápido, estando la tinción completada en aproximadamente



7-10 minutos, y el beneficio adicional de la preservación a largo plazo de la coloración, tanto en calidad como en intensidad⁹.

2.2.2 Virus de papiloma humano HPV

Prácticamente la totalidad de casos de cáncer cervical pueden ser atribuidos a infección con el virus de papiloma humano HPV, existiendo tipos categorizados como de alto-riesgo y de bajo-riesgo dependiendo de su potencial oncogénico. Los HPV de bajo-riesgo pueden llegar a ser asintomáticos o sólo causar verrugas anogenitales, mientras que los de alto-riesgo se llaman así por su elevado potencial oncogénico, ya que >99% de lesiones precancerosas como la displasia, y carcinomas cervicales se deben a estos tipos HPV de alto-riesgo.

Se han identificado más de 200 cepas de virus HPV, de las cuales 40 aproximadamente infectan la región anogenital, y entre estas 15 a 18 cepas han sido clasificadas como genotipos de alto-riesgo¹⁷. Además dentro de este grupo de alto-riesgo aproximadamente un 70% de neoplasias cervicales se deben a los subtipos 16 y 18, donde el subtipo 16 es responsable del 50% de carcinomas escamosos, y aproximadamente 60% de todos los cánceres cervicales; mientras que el subtipo 18 es responsable de un 20% de adenocarcinomas cervicales.

Otras cepas oncogénicas de HPV son los subtipos 31, 33, 35, 39, 45. 51, 52, 56, 58, 59 y 68 que resultan en el 25% restante de carcinomas cervicales. Además varios de estos también están implicados en una proporción de cánceres de vulva, vagina, ano, pene y orofaringe¹⁸.

Hoy sabemos que la infección por HPV es una condición necesaria pero no suficiente para la carcinogénesis, ya que también debemos incluir la persistencia de la infección por HPV, la progresión a displasia y la invasión de la membrana basal. Sin



embargo, la dirección contraria también es posible, es decir la regresión, haciendo que la infección sea transitoria y autolimitada. Se ha visto que aproximadamente un 67% de infecciones pueden resolver sin intervención dentro de los 12 meses, y hasta un 90% dentro los 2 años.

Clásicamente se pensaba que una evolución de larga data causaba neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de forma lenta y progresiva que iba desde el tejido normal a NIC-1 (bajo grado), NIC-2 (grado moderado), hasta NIC-3 y finalmente cáncer. Sin embargo, datos recientes sugieren que no necesariamente se debe pasar por NIC-1 para llegar a NIC-3, ya que se puede progresar directamente a NIC-3 desde un epitelio normal infectado por HPV; esto se traduciría clínicamente en una progresión inusualmente rápida. Por lo tanto un estadio NIC-3 y un cáncer cervical, podrían no tener ningún estadio precursor. Actualmente las recomendaciones para el tratamiento de estas lesiones precursoras una vez diagnosticadas incluyen, en caso del NIC-1 monitorización de una posible progresión, mientras que el tratamiento para NIC-2 y NIC-3 incluye crioterapia, termoablación, procedimiento de escisión con asa diatérmica (LEEP), y cono frío¹⁹.

2.2.3 Oncoproteínas, cambios estructurales evidenciados bajo el microscopio.

El virus HPV consiste en un DNA circular de doble cadena, que alberga dos importantes genes promotores: el gen "E" (de "early" o temprano) que controla el mantenimiento del DNA, la replicación y transcripción; y el gen "L" (de "late" o tardío) que codifica las proteínas de la cápside. Entre las proteínas que codifica el gen "E" están las proteínas E1 y E2 que son altamente expresadas al principio de la infección y permiten la replicación viral dentro de las células cervicales; lo cual puede originar cambios citológicos de bajo-grado en el frotis de Papanicolaou, o lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado.



En cambio, las oncoproteínas E6 y E7 son necesarias para la malignización. La proteína E6 se une a la proteína supresora de tumores p53, y la proteína E7 se une a la proteína supresora de tumores relacionada al retinoblastoma pRb; ambas instancias llevan a la degradación de estas proteínas supresoras de tumores, y de esta forma causando proliferación celular y oncogénesis de las células infectadas, que van a traducirse bajo el microscópico en lesiones de grado moderado y alto grado NIC-2 y NIC-3, así como mayor tendencia a invadir la membrana basal (figura).

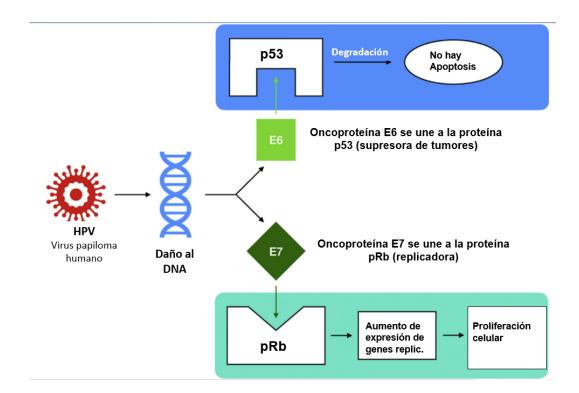


Figura 1. Rol de los genes E6 y E7 del virus del papiloma humano en el proceso de carcinogénesis. Adaptado de "Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future", 2020 Bedell et al¹⁹.

2.2.4 Transmisión del virus de papiloma humano HPV, persistencia y progresión.

El contacto sexual es necesario para la transmisión del virus de papiloma humano, siendo esta la infección de transmisión sexual más común en el mundo. Siendo más prevalente en mujeres adolescentes al inicio de las relaciones sexuales, y entre mujeres de 20-30 años. El inicio temprano de las relaciones sexuales, y los múltiples compañeros



sexuales son factores de riesgo conocidos para infección por HPV de alto-riesgo. Sin embargo la gran mayoría de mujeres jóvenes son capaces de montar una respuesta inmune adecuada, y disminuir la carga viral a niveles indetectables dentro los 8-24 meses; como se mencionó hasta un 90% de infecciones por HPV pueden lograr la regresión completa sin ninguna intervención en el transcurso de 2 años²⁰.

Adicionalmente los factores que aumentan la probabilidad de que persista la infección son el hábito tabáquico, el consumo de alcohol, la inmunosupresión, el bajo nivel socioeconómico y el uso prolongado de anticonceptivos orales.

Aunque la gran mayoría de mujeres infectadas con HPV de alto-riesgo nunca desarrollarán cáncer; debemos reconocer que es la persistencia (> 2 años) de la infección por estos virus de alto-riesgo como factor ampliamente reconocido para el desarrollo de cáncer cervical. No obstante el virus tiene una progresión lenta, tal es así que en una mujer inmunocompetente, para llegar hasta el desarrollo de un carcinoma invasivo, típicamente tendrán que pasar entre 10-20 años después de la infección primaria^{18,20}.

2.2.5 Citología de Papanicolaou en el cribado de cáncer de cérvix.

Considerado el padre de la citología el Dr. George Papanicolaou, comenzó sus trabajos en este campo en 1920, cuando realizaba una investigación examinando frotis de secreciones vaginales en conejillos de indias hembras, fue capaz de replicar sus hallazgos en humanos, en concreto pudo discernir entre células cervicales normales y células malignas simplemente con observar las láminas en el microscopio. Sus investigaciones continuaron y durante el año de 1943 en colaboración con el patólogo Dr. Herbert Traut en el hospital de Nueva York, publicaron su libro de referencia "Diagnóstico de cáncer de cuello uterino mediante frotis cervicales" que tuvo mucha repercusión en su época, ya que marcaba el hito para lo que hoy en día conocemos como la citología de Papanicolaou



para cribado de cáncer de cérvix, ya que con un bajo costo y fácil reproductibilidad de la técnica, el frotis de Papanicolaou rápidamente se convirtió en el *gold standard* o prueba de elección para el cribado de cáncer cervical con vigencia en la actualidad, y ampliamente utilizado a nivel mundial²¹.

En general la técnica de Papanicolaou ha demostrado consistentes resultados en cuanto a especificidad (aproximadamente 98%), y con una sensibilidad más variable (entre 55-80%) respecto a la detección de displasia cervical y cáncer invasivo. Desde su introducción el cribado basado en la citología cervical ha disminuido drásticamente la incidencia y los índices de mortalidad de cáncer cervical; ya que en países con buenas coberturas de salud y que cuentan con programas de cribado aplicado a las pacientes de forma regular, ha demostrado una disminución de la mortalidad hasta en un 70%, considerándose la medida aislada más eficaz para la prevención de cáncer cervical²².

No obstante en países de escasos recursos el cribado de cáncer de cérvix no presenta una cobertura ideal, debido a una problemática multifactorial, como la escasez de insumos para la tinción, falta de personal capacitado para desarrollar la técnica de coloración, falta de citopatólogos que interpreten los resultados, o simplemente la carencia de infraestructura equipada para realizar el procedimiento. Esta falta de cobertura es más marcada en poblaciones rurales de difícil acceso, e incluso si llegáramos a testear a esta población, las muestras tendrían que viajar para ser procesadas con la tinción e interpretadas bajo el microscopio por el citopatólogo, y una vez con los resultados hacer el seguimiento de las pacientes si fuera necesario; lo cual constituye todo un flujo de recursos, logística y una demora marcada en el diagnóstico de esta población²³.



2.2.6 Cribado combinado: citología cervical y DNA viral.

Recientes actualizaciones en las guías de cribado de cáncer de cérvix adicionan a la citología convencional, la detección del material genético viral, mediante amplificación de ácidos nucleicos usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), siendo aprobada en 2003 por la Food and drugs administration-FDA de Estados Unidos, para ser usada en conjunción con la citología cervical convencional como cribado para cáncer de cérvix, especialmente en mujeres > 30 años en adelante. Más no así en mujeres menores de 30 años debido a la alta prevalencia de HPV de alto-riesgo en este grupo de pacientes jóvenes, donde no sería necesario el aislamiento del virus¹⁸.

El hecho de combinar ambos métodos aumenta la sensibilidad del cribado hasta cerca del 100% (como se mencionó antes sólo la citología tenía sensibilidad de 50-85%)¹⁸. Debido a su alto valor predictivo negativo para neoplasia de alto-grado, la relativa progresión lenta de la infección hasta llegar a neoplasia y por una cuestión de costos, es que se pospone el siguiente cribado combinado hasta pasado los 5 años (si ambos test son negativos)¹⁷.

Las guías de la *Sociedad americana de Cáncer (ACS)* del año 2012 y actualizadas el año 2018 recomendaban que las mujeres entre 21-29 años deben ser cribadas con citología cervical solamente, y luego repetir cada 3 años preferentemente. En cambio para mujeres entre 30-65 años se debe realizar el cribado combinado con citología y detección viral para HPV de alto-riesgo, y posteriormente cada 5 años^{17,18}. En el Perú nuestras guías MINSA del año 2017 (las más actuales hasta la fecha) recomiendan el cribado a partir de los 30 años, y de acuerdo a capacidad resolutiva del establecimiento de salud⁴.

Las últimas guías para el cribado de cáncer de cérvix de la *Sociedad americana* de cáncer (ACS) del año 2020 ofrecen algunas modificaciones, recomiendan que el



cribado inicial para cáncer de cérvix debe iniciarse a los 25 años con una prueba molecular para HPV, y someterse a detección viral cada 5 años hasta los 65 años. Si la prueba molecular no estuviera disponible debe iniciar el cribado con citología sola y luego cada 3 años; o también mediante cribado combinado (citología más prueba molecular) y repetir cada 5 años. Para pacientes > 65 años sin historia de neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o más severa en los últimos 25 años, y tener un cribado negativo anterior en los últimos 10 años; se descontinúa todo tipo de cribado. El cribado anual sólo se recomienda para el seguimiento de pacientes que dieron un resultado anormal a las pruebas de cribado. A continuación se resumen las principales recomendaciones hechas por las guías 2020 para el cribado de cáncer de cérvix²⁴:

Tabla 1: Recomendaciones actuales para el cribado de cáncer de cérvix de la Sociedad Americana de Cáncer (ACS), Guías clínicas para el cribado de cáncer cervical 2020.

Recomendaciones para el cribado de cáncer de cérvix		
Población	Recomendaciones ACS 2020	ACS 2012
Edad <25 años	No se realiza cribado	Citología sola cada 3 años, iniciando a los 21 años.
Edad 25-65 años	Inicia cribado a los 25 años, de preferencia con prueba molecular HPV, y luego cada 5 años, hasta los 65 años. Si no está disponible la prueba molecular: Cribado combinado cada 5 años; o citología sola cada 3 años.	Citología sola cada 3 años hasta los 29 años. Entre los 30-65 años cambiar a cribado combinado, o continuar citología sola cada 3 años
Edad >65 años	Descontinuar el cribado con un resultado negativo previo en los últimos 10 años (sino lo tiene el cribado debe continuar) Un resultado negativo previo implica: - 2 pruebas moleculares consecutivas negativas 2 cribados combinados	No requiere cribado, con un resultado negativo previo.



	negativos		
	- 3 citologías negativas		
		No requiere cribado	
	No requiere cribado si la paciente:	después de una	
Después de una	- No tiene historia de NIC-2 o más	histerectomía (si se ha	
histerectomía.	severo en los últimos 25 años	incluido el cérvix) y no	
		tiene historia de	
		displasia cervical.	
Lla racibida	Seguir las recomendaciones del	Seguir las	
Ha recibido vacuna HPV	cribado por edades (igual que	recomendaciones del	
vacuna HFV	pacientes no vacunadas)	cribado por edades.	

Abreviaturas: ACS, Sociedad Americana de Cáncer; NIC, Neoplasia intraepitelial cervical; HPV, Virus de Papiloma Humano. Adaptado de "Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society" Fontham et a, 2020²⁴.

2.2.7 Cribado de cáncer de cérvix en países en vías de desarrollo.

Como sabemos el cáncer de cuello uterino es la tercera causa de muerte en mujeres a nivel mundial, y con la continua mejora de los métodos de cribado y los programas de vacunación en países desarrollados²⁵, ha aumentado la brecha en comparación a países en vías de desarrollo donde actualmente se producen la mayor cantidad de muertes por cáncer de cérvix calculándose en > 85% de la cifra global. Sin embargo este mismo desarrollo de técnicas ha permitido recientemente un cribado más rápido, y con mejor coste-efectividad, el cual tiene el potencial de disminuir la incidencia de cáncer en países con pocos recursos¹⁹.

Si realizáramos el cribado a pacientes tan sólo una vez en su vida, disminuiríamos el riesgo de morir por cáncer cervical en un 70%, y este riesgo cae aún más si realizamos el cribado cada 5 años hasta llegar a un 85% menos riesgo. Estos datos adquieren gran importancia ya que más de 1.5 billones de mujeres a nivel mundial nunca han tenido un cribado o screenig para cáncer cervical. Por tanto no es difícil imaginar que las estrategias



a futuro para cubrir esta gran brecha, incluya programas que utilicen métodos más rápidos, de bajo costo y que puedan cubrir gran volumen de pacientes en menos tiempo, y en un escenario ideal las lesiones de bajo grado podrían ser diagnosticadas y tratadas casi inmediatamente con termocoagulación por ejemplo. Es ahí donde radica la gran importancia de optimizar los programas de cribado de cáncer de cervix^{19,26}.



CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

- Según el momento de recolección de datos: prospectivo.
- Según la intervención del investigador: observacional.
- Según el alcance: comparativo
- Según el número de mediciones de las variables de estudio: transversal.

3.1.1 Ámbito y periodo de estudio:

El presente trabajo se realizó en el Centro de Salud José António Encinas de la ciudad de Puno, distrito de Puno, provincia de Puno, departamento Puno, ubicado en jirón Los Andes 215, código postal Puno 21001; durante el periodo de octubre a diciembre de 2021. Ciudad ubicada a 3.875 metros sobre el nivel del mar, latitud 15.87°S 70°W, con un clima frío, moderadamente lluvioso y con amplitud térmica moderada, con una media anual de temperatura máxima y mínima de 14.4°C y 2.7°C, respectivamente²⁷.

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

3.2.1 <u>Población</u>: La población estimada de la Microred José Antonio Encinas periodo 2020 – 2021 fue de 59.877 pacientes de los cuales el 50.9 % corresponde a la población femenina estimándose en 30.163 pacientes (Anexos 5 -10). De las cuales un total de 1015 pacientes se sometieron al cribado de cáncer de cérvix realizado durante el periodo 2021 en toda la Microred JAE. Puesto que el centro de salud JAE es centro de referencia, también recepciona las muestras que llegan al servicio de citodiagnóstico provenientes de toda la Microred, para su procesamiento y lectura diagnóstica.



Para el cálculo del tamaño muestral se recurrió al programa EPIDAT versión 4.2 para Windows de 64 bits; para la población cribada de 1015 pacientes durante el año 2021, se estimó con un nivel de confianza del 95%, resultando un mínimo de tamaño muestral de 100 pacientes, para la realización de la prueba de correlación entre ambos métodos.

3.2.2 <u>Muestra</u>: Se trabajó una muestra de 210 láminas que pasaron los criterios mínimos de selección de "muestra adecuada" según las recomendaciones del Sistema internacional de Bethesda 3ra edición²⁸ 2017 (Tabla 2); a partir de un universo de 1015 pacientes, sobrepasando así el mínimo de tamaño muestral requerido de 100 pacientes para un nivel de confianza del 95% (obtenido mediante software EPIDAT 4.2), y así realizar el procesamiento de muestras de forma aleatoria, y apareada en dos grupos simétricos para efectuar la correlación de ambos métodos: REAP y PAP convencional.

3.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

3.3.1 Criterios de Inclusión

- Pacientes que acuden a cribado de rutina para cáncer de cérvix.
- Pacientes mayores de 18 años
- Láminas correctamente rotuladas y fijadas.
- Criterios mínimos para considerar una "lámina adecuada" de citología cervical, según el Sistema de Bethesda 3ra edición 2017 (Tabla 2)

3.3.2 Criterios de exclusión

- Láminas deterioradas o rotas.
- Láminas mal fijadas (en lisis celular)
- Muestra insuficiente en cantidad (células insuficientes)



Láminas con restos de sangre.

3.4 PROCEDIMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Se planteo la utilización del método REAP desarrollado en la India y adaptar su uso en nuestro medio, mediante un estudio prospectivo, observacional, comparativo, de corte transversal en un periodo de tres meses de octubre a diciembre de 2021 en el servicio de Anatomía patológica del centro de salud I-4 José Antonio Encinas de la ciudad de Puno, trabajándose una muestra de 210 láminas obtenidas de forma aleatoria a partir de 210 pacientes sometidas al cribado de Papanicolaou de rutina durante este periodo de estudio; el cual a su vez provino de un universo de 1015 pacientes cribadas para citología cervical durante el periodo 2021 en el centro de salud y la Microred JAE. Una vez obtenidas las láminas fueron remitidas al servicio de Anatomía patológica y Citología cervical para su procesamiento, coloración y lectura diagnóstica. A su vez la muestra recepcionada en el servicio se dividió en forma aleatoria en dos grupos simétricos de 105 láminas cada uno, para ser procesadas con el método REAP y el PAP convencional respectivamente.

Las muestras obtenidas en el centro de salud provinieron del servicio de Ginecología y obstetricia (Anexo 12) el cual está a cargo de dos médicos especialistas:

- Médico Ginecólogo Obstetra: Dr. Percy Vásquez Paco
- Médico Ginecólogo Obstetra: Dr. Gerald Delgado Zevallos

El procedimiento de toma de muestra siguió las recomendaciones y el protocolo elaborado a partir del "Manual de Procedimientos para el Diagnóstico en Citología Cérvico Uterina" MINSA Perú 2005 y actualizada en 2015, (Anexo 12); el cual dicta recomendaciones para una correcta toma de muestra de citología cervical²⁹. Una vez



fijadas las muestras fueron remitidas al servicio de anatomía patológica para su selección, procesamiento y lectura.

Recepcionadas las muestras en el servicio de Anatomía patológica, estas fueron seleccionadas y rotuladas en la sección de citología, donde quedaron listas para el proceso de coloración con el método REAP y el PAP convencional. Siendo el equipo de diagnóstico citológico del C.S. JAE conformado por 1 médico especialista en Anatomía patológica y Citología cervical, 3 biólogos y 1 técnico especialista en tinción y preparación de tejidos:

- Médico Anátomo Patólogo: Dr. Félix Garnica Alata
- Biólogo: Lic. Fredy Alvares Quellanata
- Biólogo: Lic. Martha Canllahui Duran
- Biólogo: Lic. Yaneth Fiorella Gordillo Monrroy
- Técnico laboratorio: Tec. Nicolás Rodríguez Luque

Al ser un centro de referencia el C.S. JAE además recibe muestras de citología cervical proveniente de toda la Microred JAE (conformada por 3 centros de salud y 8 puestos de salud); por lo que para evitar sesgos en el momento de toma de muestra; nuestro centro de citodiagnóstico sigue las recomendaciones internacionales basadas en el Sistema de Bethesda 3ra edición²⁸ actualización 2017, para garantizar el control de calidad de las muestras recibidas, y de este modo las muestras que ingresaron al estudio cumplan estándares mínimos de calidad; y descartando así las muestras que no cumplían los criterios mínimos de Bethesda para una buena lectura en el microscopio, a continuación se describen las principales recomendaciones:



Tabla 2: Recomendaciones básicas para la selección y control de calidad para una muestra adecuada de citología cervical, basadas en el Sistema internacional de Bethesda 3ra edición – 2017.

Criterios y recomendaciones para considerar una "muestra adecuada" en citología cervical - Sistema de Bethesda 3ra edición 2017.

Indicadores de calidad. (Necesarios)

- Presencia de células endocervicales o componentes de la zona de transformación.
- Presencia de al menos 10 células endocervicales y/o metaplásicas bien preservadas.
- Si hay ausencia de la zona de transformación no es necesario repetir el cribado.

Muestra satisfactoria. (Necesarios)

- Visualización de un número adecuado de células escamosas y/o metaplásicas bien preservadas:
 - Mínimo 8000 12 000 células
- Mujeres postmenopáusicas pueden presentar < 5000 células, por lo que se considera adecuado > 2000 células.
- Si hay hallazgo de cualquier célula anormal, la muestra se considera adecuada independientemente del número de células.

Muestra insatisfactoria. (Necesarios)

- 75% de células oscurecidas o de difícil visualización, ya sea por presencia de inflamación, bacterias o sangre
- Informar el motivo específico de la evaluación insatisfactoria, ya sea que la muestra se rechace o no se procese.

Fuente: Journal Acta Cytologica. Nayar: *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*, 3rd Edition, 2017²⁸.

Como se menciona en los objetivos lo que se pretende alcanzar con el presente trabajo es comparar, el método convencional de tinción de Papanicolaou (PAP) frente al método rápido y económico de tinción Papanicolaou con ácido acético (REAP)⁸; con respecto a los siguientes parámetros:

- i. Calidad de la tinción citoplasmática
- ii. Calidad de la tinción nuclear
- iii. Duración del proceso de coloración
- iv. Costo y porcentaje de ahorro del método
- v. Preservación de la tinción en el tiempo

La mitad de las muestras fueron procesadas con método Papanicolaou



convencional (PAP), y la otra mitad con el método rápido y económico de Papanicolaou con ácido acético (REAP), siguiendo los pasos ya estandarizados⁸, divididos en varias estaciones de tinción para cada método:

Tabla 3: Proceso de coloración del Papanicolaou convencional. Secuencia de pasos.

Método de tinción Papanicolaou convencional (PAP)					
1. Agua destilada	Enjuagar				
2. Hematoxilina Harris	8-10 minutos				
3. Lavado con agua destilada	1-2 minutos				
4. Alcohol 70%	1-2 inmersiones				
5. Carbonato de litio	2-3 inmersiones				
6. Agua destilada	Enjuagar				
7. Alcohol 70%	3-4 inmersiones				
8. Alcohol 96%	3-4 inmersiones				
9. Orange OG-6	1-2 minutos				
10. Alcohol 70%	3-4 inmersiones				
11. Eosina Ácida EA-36	1-2 minutos				
12. Alcohol 96%	3-4 inmersiones				
13. Alcohol absoluto	1-2 inmersiones				
14. Xilol	1-2 inmersiones				
15. Montaje					



Con ambos métodos deberemos obtener bordes celulares definidos un núcleo azulado bien delimitado, y un citoplasma policromático (naranja, rojo, azul, verde, rosado).

Tabla 4: Proceso de coloración del método REAP. Secuencia de pasos.

Método de tinció	on método REAP
1. Ácido acético 1%	10 inmersiones
2. Hematoxilina Harris a 60 °C	10 inmersiones
3. Agua de grifo	10 inmersiones
4. Ácido acético 1%	10 inmersiones
5. Orange OG-6	10 inmersiones
6. Ácido acético 1%	10 inmersiones
7. Eosina ácida EA-36	10 inmersiones
8. Ácido acético 1%	10 inmersiones
9. Formaldehido	10 inmersiones
10. Xilol	10 inmersiones
11. Montaje	

Modificaciones en el método REAP comparada con el PAP convencional:

Las estaciones de etanol usadas en el PAP convencional en el pre-Orange, en el
post-Orange, posterior a la hematoxilina, y posterior al EA36; son reemplazadas
en el método REAP por estaciones de ácido acético al 1% como agente
deshidratante.



- En lugar de agua destilada usada en PAP convencional, se utiliza agua de grifo en el método REAP, ahorrando en recursos y de forma más práctica ya que sólo requiere 10 inmersiones.
- La Hematoxilina Harris será precalentada y llevada a 60 °C; esto con el objeto de facilitar la penetración en un sólo paso. Puesto que en el método convencional se usa Hematoxilina durante 10 minutos, en el método REAP la hematoxilina precalentada solamente requerirá 10 inmersiones.
- La coloración citoplasmática (lograda con el Orange OG-6 y el EA 36) es similar en ambos métodos, excepto por el tiempo requerido, ya que para ambos pasamos de varios minutos en el método convencional, a sólo unos pocos segundos que toman 10 inmersiones en el método REAP¹².
- La deshidratación final se logrará con alcohol absoluto para el PAP convencional,
 y formaldehido para el método REAP.
- Finalmente como último paso se usará Xilol para aclaramiento final y como agente fijador de la coloración.

Una vez realizada la tinción de la muestra con ambos métodos 50% con PAP y 50% con REAP, las láminas serán evaluadas por un patólogo experto; en cuanto a calidad de tinción nuclear si fue optima o subóptima, calidad de tinción citoplasmática en cuanto a transparencia y diferenciación, bordes celulares, bordes nucleares; se comparará el tiempo requerido para cada uno de los métodos, el costo eficacia para los dos métodos, y la preservación de las láminas en cuanto a intensidad de color será reevaluada en un periodo de tres meses, con chequeos periódicos una vez por mes, revisando que no existan señales de desvanecimiento o descoloraciones. Así como los respectivos diagnósticos derivados de las mismas.



En la mayoría de los artículos científicos revisados el tiempo que tomó para ejecutar el método PAP convencional fue de aproximadamente 30 minutos, en cambio el método REAP tomo sólo entre 5-10 minutos. Por lo que se pretende alcanzar estos estándares en cuanto al factor tiempo, comparando cada método mediante el uso de cronómetro.

3.5 HERRAMIENTA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Una vez tenemos las láminas listas para su lectura bajo el microscopio, haremos uso de la herramienta de validación de instrumento de investigación.

Al tratarse de un estudio comparativo, se recolectó los mismos parámetros para ambos métodos con la finalidad de contrastarlos con las pruebas estadísticas.

Los parámetros a evaluarse fueron los siguientes:

Tabla 5: Herramienta de validación de datos de investigación; para el método REAP y para el PAP convencional

Características celulares y nucleares entre el método REAP, y el PAP convencional.				
Indicador de evaluación del instrumento	Método	PAP		
	REAP	convencional		
A. Tinción citoplasmática				
- Bordes celulares bien diferenciados	3 puntos	3 puntos		
- Bordes celulares distinguibles	2 puntos	2 puntos		
- Bordes indistinguibles	1 punto	1 punto		
B. Tinción nuclear				
 Núcleo azulado bien delimitado 	3 puntos	3 puntos		
- Núcleo moderadamente delimitado	2 puntos	2 puntos		
- Núcleo tenue, indistinguible	1 punto	1 punto		
C. Tiempo de coloración (minutos)				
D. Preservación en el tiempo (4				
meses)	3 puntos	3 puntos		
- Óptima	2 puntos	2 puntos		



- Regular	1 punto	1 punto
- Subóptima (desvanecimientos)		
E. Costos lámina (soles)		

Como se detalla en el Anexo 3 y 4, los parámetros de evaluación de ambos métodos fueron tabulados para cada lámina de tinción, y los datos recolectados a partir de las fichas de validación de instrumento provienen de la lectura bajo el microscopio por el patólogo experto; detallado en el Anexo 11.

3.6 MÉTODO ESTADÍSTICO

En cuanto al contraste de hipótesis entre ambos métodos, se utilizó la Prueba de Wilcoxon, que es un test no paramétrico usado cuando dos muestras proceden de una misma población³⁰, y los datos son pareados como es el caso de ambos métodos; esto con el fin de evaluar las diferencias entre los valores obtenidos por el método REAP y el PAP convencional, en cuanto a coloración nuclear y citoplasmática, y preservación de la coloración.

En términos simples la prueba de los rangos de Wilcoxon es un test estadístico utilizado para comparar los promedios entre dos muestras dependientes y apareadas que provienen de la misma población, como es el caso de nuestro estudio, y al ser una prueba no-paramétrica permite evaluar tranquilamente variables nominales y ordinales³¹, como corresponde con las características citoplasmáticas, nucleares, y preservación de la tinción de nuestros dos métodos en evaluación, para verificar si ofrecen diferencias significativas entre si.

La prueba de Wilcoxon requiere ciertas condiciones:

• Las variables deben ser dependientes o codependientes entre si.

NACIONAL DEL ALTIPLANO Repositorio Institucional

Mínimamente la escala de medición debe ser ordinal.

Las variables tienen que estar distribuidas simétricamente.

El test utiliza y trabaja con medianas, no con medias aritméticas.

Regla de decisión: Para probar o rechazar nuestra hipótesis utilizaremos la siguiente

regla de decisión:

 H_0 : $Me_d = 0$

 H_i : $Me_d \neq 0$

Donde definimos la hipótesis nula (H₀) cuando la mediana de las diferencias es

igual cero, y la hipótesis alterna o de investigación (Hi) cuando la mediana de las

diferencias es diferente de cero.

Estadístico de prueba:

 $W = \min(W^+; W^-)$

Donde:

W⁺: suma de rangos con signo positivo +

W⁻: suma de rangos con signo negativo –

Donde W constituye el mínimo entre la suma de los rangos con signo positivo

(W+), y la suma de los rangos con signo negativo (W-).

49



Además utilizaremos la fórmula Z que se utiliza cuando tenemos una muestra > 25 participantes, para aproximar nuestros datos ordinales a la normalidad o campana de Gauss, para obtener resultados más exactos:

$$Z = \frac{W - n(n+1)/4}{\sqrt{n(n+1)(2n+1)/12}}$$

Donde:

Z: Z de Wilcoxon (cuando muestra > 25 participantes)

n: número de muestras comparadas.

Donde también se rechaza la hipótesis nula (H_0) siempre que el valor absoluto del Z calculado sea mayor que el valor crítico de datos del rango de nuestra tabla de resultados.

Otro punto importante para verificar la validez del estudio es conocer la correlación o concordancia entre ambos métodos, que tiene como objetivo estimar hasta qué punto ambos métodos coinciden en su medición, para esto se utilizó la prueba de correlación de Kendall, que mide la proporción de concordancias observadas entre ambos métodos sobre el total de observaciones³², y de este modo excluye todas aquellas debidas solamente al azar. Específicamente la correlación de Kendall se usa como herramienta para la comparación de datos de tipo ordinal³³, como es el caso de nuestro estudio. Para la regla de decisión se utiliza el coeficiente tau de Kendall que refleja la fuerza de concordancia que tienen ambas mediciones, según la siguiente tabla³².



Tabla 6: Correlación de Kendall, regla de decisión:

Coeficiente tau de Kendall	Grado de correlación
	(Fuerza de concordancia)
< 0.0	Ninguna o trivial
0.0 - 0.2	Débil o discreta
0.2 - 0.4	Aceptable o moderada
0.41 - 0.60	Alta
0.61 - 0.80	Muy alta
0.81 - 1.0	Casi perfecta

Los parámetros de tinción citoplasmática, tinción nuclear y preservación en el tiempo; también fueron evaluadas en términos de Índice de calidad, asignándose puntajes de 1,2 y 3 a cada parámetro; siendo el máximo puntaje de 3 equivalente a la más óptima coloración; este Índice de calidad se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$Índice\ de\ calidad = \frac{\text{Puntaje}\ \text{actual}\ \text{obtenido}}{\text{Máximo}\ \text{puntaje}\ \text{posible}}$$

Los puntajes obtenidos en cada parámetro en el método REAP fueron comparados por los puntajes obtenidos en el PAP convencional. Se utilizó la prueba de rangos de Wilcoxon (o de pares dependientes) para verificar la diferencia entre las medias de cada método resulta o no significativo.

Finalmente, para las variables tiempo y costos se realizó una comparativa de la distribución de frecuencias y las medidas de tendencia central.

Para la variable costos la comparación se realiza específicamente con los elementos remplazados en cada método, es decir el alcohol y el ácido acético; ya que el resto de elementos de la coloración son los mismos, y tampoco se toma en cuenta los



honorarios de los profesionales participantes debido al amplio margen de variabilidad entre estos costos. Además, considerando que los costos de la mayoría de trabajos internacionales del método se expresan en dólares y en rupias (India), se hizo la conversión respectiva a soles, considerando el tipo de cambio actual a fecha abril 2022:

- 1 dólar estadounidense es igual a s./ 3.77 soles peruanos.
- 1 rupia india es igual a s./ 0.049 soles peruanos

Como último punto los resultados obtenidos de la herramienta de validación de instrumento, a partir de la lectura de láminas de ambos métodos de tinción, se sometieron a un análisis estadístico de datos procesado en Microsoft Excel 365, y el software REAL STATISTICS 8.1.6 para Windows de 64 bits.



CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 RESULTADOS

Tabla 7: Distribución muestral del total de láminas procesadas; PAP convencional y método REAP, en el centro de salud JAE, 2021.

	Láminas	Porcentaje
PAP convencional	105	50%
Método REAP	105	50%
Total	210	100%

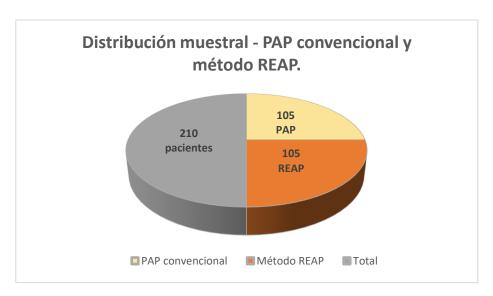


Figura 2. Distribución muestral del total de láminas procesadas; PAP convencional y método REAP, en el centro de salud JAE, 2021.

Como vemos en la Tabla 7 y Figura 2, de un total de 210 pacientes se obtuvieron 210 muestras de frotis para citología cervical; las cuales se dividieron en dos grupos simétricos de forma aleatoria, en donde 105 láminas fueron procesadas con el PAP convencional y las otras 105 láminas con el método REAP.



Tabla 8: Distribución por rango de edades; láminas procesadas con el método de Papanicolaou convencional (PAP), en el centro de salud JAE, 2021.

PAP convencional - Rango de edades						
Rango edades (años)	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado			
Entre 19 - 24	14	13%	13%			
Entre 24 - 29	21	20%	33%			
Entre 29 - 34	18	17%	50%			
Entre 34 - 39	22	21%	71%			
Entre 39 - 44	9	9%	80%			
Entre 44 - 49	10	10%	90%			
Entre 49 - 54	4	4%	93%			
Entre 54 - 59	5	5%	98%			
Entre 59 - 64	0	0%	98%			
Entre 64 - 69	0	0%	98%			
Entre 69 - 74	1	1%	99%			
Entre 74 - 79	1	1%	100%			
Total pacientes	105	100%	100%			

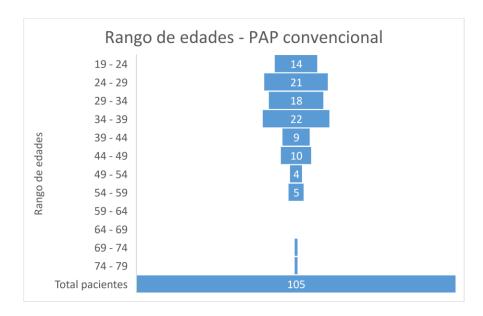


Figura 3. Distribución por rango de edades; láminas procesadas con el método de Papanicolaou convencional (PAP), en el centro de salud JAE, 2021.

En la Tabla 8 y Figura 3 se observa que entre las pacientes sometidas a cribado los resultados de mayor frecuencia corresponden a las edades comprendidas entre 24-29 años y 34-39 años con 20% (n=22) y 21% (n=21) de pacientes respectivamente. La menor



frecuencia se produjo en el rango de edades comprendidas entre 69-79 años con sólo 1% de pacientes.

Tabla 9: Distribución por rango de edades; láminas procesadas con el método de REAP, en el centro de salud JAE, 2021.

Método REAP, Rango de edades						
Rango edades (años)	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado			
Entre 18-23	15	14%	14%			
Entre 23-28	18	17%	31%			
Entre 28-33	22	21%	52%			
Entre 33-38	17	16%	69%			
Entre 38-43	10	10%	78%			
Entre 43-48	8	8%	86%			
Entre 48-53	4	4%	90%			
Entre 53-58	6	6%	95%			
Entre 58-63	2	2%	97%			
Entre 63-68	3	3%	100%			
Total pacientes	105	100%	100%			

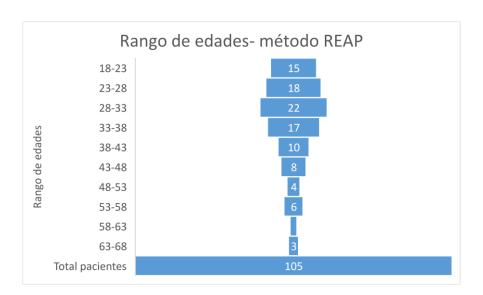


Figura 4. Distribución por rango de edades; láminas procesadas con el método REAP, en el centro de salud JAE, 2021.

Para el cribado de láminas procesadas por el método REAP en la Tabla 9 y Figura 4 se observa que el rango de edades con mayor frecuencia estuvo entre los 23-28 años



con 17% (n=18), y entre los 28-33 años con 21% (n=22) de pacientes. La menor cantidad de pacientes la encontramos en el grupo de edad entre 58 – 63 años con sólo el 2% (n=2).

Tabla 10: Láminas procesadas por PAP convencional y método REAP con sus respectivos diagnósticos, en el centro de salud JAE, 2021.

	Diagnósticos de láminas procesadas por PAP convencional y método REAP						
		PAP convencional	% PAP	Método REAP	% REAP		
<u>.</u>	Inflamación moderada	56	53.3	51	48.6		
ánce	Inflamación severa	2	1.9	1	1.0		
ara c	Tricomoniasis vaginal moderada	10	9.5	13	12.4		
o v	Tricomoniasis vaginal severa	5	4.8	4	3.8		
Negativo para cáncer	Vaginosis bacteriana moderada	22	21.0	25	23.8		
ž	Vaginosis bacteriana severa	6	5.7	3	2.9		
	Células escamosas y glandulares atípicas (ASCUS y AGC)	2	1.9	6	5.7		
	Lesión Intraepitelial cervical de bajo grado (NIC I)	2	1.9	2	1.9		
	Lesión Intraepitelial cervical de alto grado (NIC II, NIC III)	0	0.0	0.0	0.0		
	Cáncer in situ del cuello uterino no especificada	0	0.0	0.0	0.0		
	Cáncer invasor del cuello uterino	0	0.0	0.0	0.0		
	Total	105	100.0	105	100.0		

Tabla 11: Distribución de frecuencias; Calidad citoplasmática del PAP convencional, en el centro de salud JAE, 2021.

	CALID	CALIDAD CITOPLASMÁTICA PAP convencional - Distribución de Frecuencias					
Categorías por lámina	Puntaje	Frecuencia absoluta fi	Frec. absoluta acumulada Fi	Frecuencia relativa hi	Frecuencia relativa acumulada Hi	Frecuencia porcentual %	Frec. Porcentual acumulada %acu
Óptimo	3	76	76	0.724	0.724	72%	72%
Intermedio	2	25	101	0.238	0.962	24%	96%
Subóptimo	1	4	105	0.038	1.000	4%	100%
	Total	105		1		100%	
Promedio IC 0.895							
% Eficacia 90%							

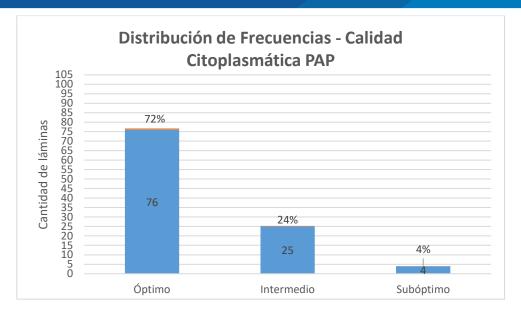


Figura 5. Distribución de frecuencias; Calidad citoplasmática del PAP convencional, en el centro de salud JAE, 2021.

En cuanto a la evaluación de la calidad citoplasmática del PAP convencional, vemos en la Tabla 11 y graficada en la Figura 5, que obtuvieron un resultado óptimo un 72% (n=76) de láminas, un resultado intermedio un 24% de láminas, y con una coloración subóptima tan sólo un 4% (n=4) de láminas, de un total de 105 láminas procesadas. Para la media aritmética de índices de calidad tenemos (Promedio IC=0.89) que corresponden a un porcentaje de eficacia de 90% para coloración citoplasmática con el PAP convencional.

Tabla 12: Distribución de frecuencias; Calidad Nuclear del PAP convencional, en el centro de salud JAE, 2021.

	C	CALIDAD NUCLEAR PAP convencional - Distribución de Frecuencias						
Categorías por lámina	Puntaje	Frecuencia absoluta fi	Frecuencia acumulada Fi	Frecuencia relativa hi	Frecuencia relativa acumulada Hi	Frecuencia porcentual %	Frec. Porcentual acumulada %acu	
Óptimo	3	69	69	0.657	0.6571	66%	66%	
Intermedio	2	29	98	0.276	0.9333	28%	93%	
Subóptimo	1	7	105	0.067	1	7%	100%	
	Total	105		1		100%		
Promed	Promedio IC 0.863							
% Efica	cacia 86%							

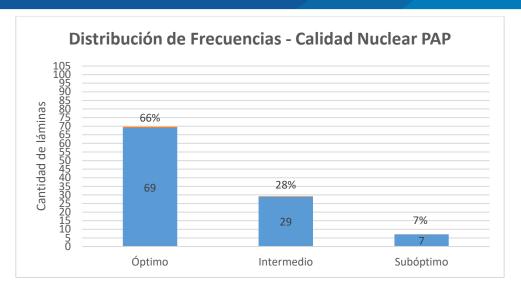


Figura 6. Distribución de frecuencias; Calidad Nuclear del PAP convencional, en el centro de salud JAE, 2021.

Hablando de calidad nuclear del PAP convencional, observamos en la tabla 12 y de forma más clara en la Figura 6, que la mayoría de las láminas obtuvieron una puntuación óptima correspondiendo a 66% (n=69) de láminas, intermedia al 28% (n=29), y subóptima en sólo 7% de láminas procesadas con la técnica convencional. Así mismo hallando el promedio de todas las puntuaciones para calidad de coloración nuclear, corresponde a un índice de calidad; (Promedio IC=0.86) que equivale a un porcentaje de eficacia de 86% para calidad nuclear PAP.

Tabla 13: Distribución de frecuencias; Preservación de coloración (4 meses) del PAP convencional, en el centro de salud JAE, 2021.

	PR	PRESERVACIÓN DE COLORACIÓN (4 meses) PAP convencional – Distribución de Frecuencias						
Categorías por lámina	Puntaje	Frecuencia Absoluta fi	Frecuencia acumulada Fi	Frec relativa hi	Frec relativa acum Hi	Frecuencia porcentual %	Frecuencia Porcentual acumulada %acu	
Preservada	3	68	68	0.648	0.648	65%	65%	
Intermedio	2	32	100	0.305	0.952	30%	95%	
Desvanecimiento	1	5	105	0.048	1	5%	100%	
	Total			1		100%		
Promedio IC 0.867								
% Eficacia	87%							

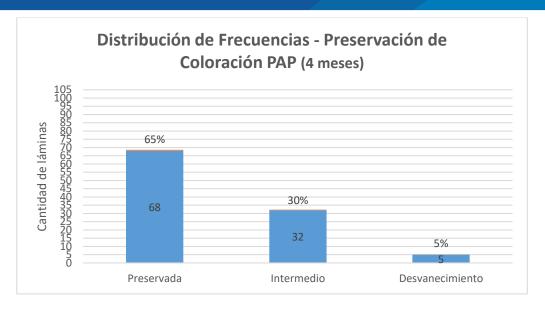


Figura 7. Distribución de frecuencias; Preservación de coloración (4 meses) PAP convencional, en el centro de salud JAE, 2021.

Para la preservación de la coloración del PAP convencional medida luego de un periodo de 4 meses, como vemos en la Tabla 13 y Figura 7; obtuvieron una óptima preservación el 65% (n=68) de láminas procesadas sin evidencias de decoloraciones o desvanecimientos, un resultado intermedio un 30% de láminas, y un resultado subóptimo con evidencia de desvanecimiento de la tinción en un 5% (n=5) del total de láminas del PAP convencional. Esta preservación a los 4 meses obtuvo a su vez un índice de calidad global; (Promedio IC=0.867), que corresponde a un porcentaje de eficacia de 87% para preservación de la tinción con PAP convencional.

Tabla 14: Distribución de frecuencias; Calidad citoplasmática método REAP, en el centro de salud JAE, 2021.

	CAL	CALIDAD CITOPLASMÁTICA Método REAP - Distribución de Frecuencias								
Categorías por lámina	Puntaje	Frecuencia absoluta fi	Frecuencia acumulada Fi	Frecuencia relativa hi	Frecuencia relativa acumulada Hi	Frecuencia porcentual %	Frec. Porcentual acumulada %acu			
Óptimo	3	67	67	0.638	0.638	64%	64%			
Intermedio	2	30	97	0.286	0.924	29%	92%			
Subóptimo	1	8	105	0.076	1.0	8%	100%			
	Total	105		1.0		100%				
Promed	medio IC 0.854									
% Efica	acia	a 85%								

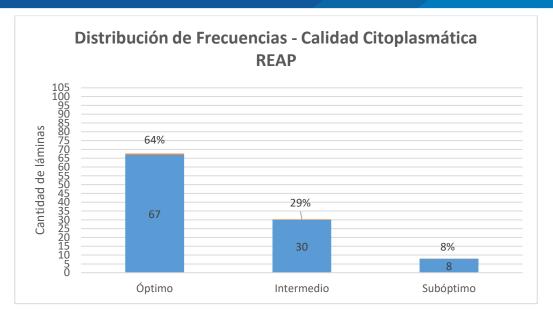


Figura 8. Distribución de frecuencias; Calidad citoplasmática del método REAP, en el centro de salud JAE, 2021.

En cuanto a resultados obtenidos por el método REAP en calidad citoplasmática, observamos en la Tabla 14 y graficada en la Figura 8, que obtuvieron un resultado óptimo en bordes celulares definidos y buena transparencia citoplasmática un 64% (n=67) de láminas, un puntaje intermedio el 29 % (n=30) de láminas, y una calidad subóptima con un 8% (n=8) de láminas procesadas con el método REAP. Evaluando índices de calidad se obtuvo; (Promedio IC=0.85) que equivale a un porcentaje de eficacia de 85% para coloración citoplasmática con el método REAP.

Tabla 15: Distribución de frecuencias; Calidad Nuclear del método REAP, en el centro de salud JAE, 2021.

		CALIDAD NUCLEAR Método REAP - Distribución de Frecuencias							
Categorías por lámina	Valores n	Frecuencia absoluta fi	Frecuencia acumulada Fi	Frecuencia relativa hi	Frecuencia relativa acumulada Hi	Frecuencia porcentual %	Frec. Porcentual acumulada %acu		
Óptimo	3	56	56	0.533	0.533	53%	53%		
Intermedio	2	38	94	0.362	0.895	36%	90%		
Subóptimo	1	11	105	0.105	1	10%	100%		
	Total	105		1.0		100%			
Promed	dio IC 0.810								
% Efica	icia	sia 81%							

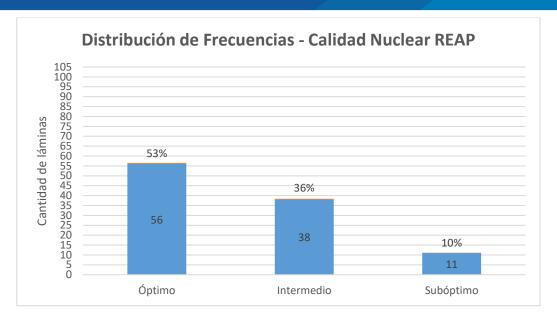


Figura 9. Distribución de frecuencias; calidad Nuclear del método REAP, en el centro de salud JAE, 2021.

En términos de calidad nuclear el método REAP, como observamos en la Tabla 15 y Figura 9; obtuvo óptimos resultados en coloración y definición nuclear en un 53 % (n=56) de láminas, resultados intermedios en 36 % (n=38) de láminas, y pobres puntajes en 10% (n=11) de láminas procesadas con el método REAP. Con una media aritmética global; (Promedio IC=0.81) que se traduce en un porcentaje de eficacia de 81% para coloración nuclear con el método REAP.

Tabla 16: Distribución de frecuencias; Preservación de coloración (4 meses) del método REAP, en el centro de salud JAE, 2021.

	PRESE	PRESERVACIÓN DE COLORACIÓN (4 meses) Método REAP - Distribución						
			1	de Frecuen	cias			
Categorías por lámina	Valores n	Frecuencia absoluta fi	Frecuencia acumulada Fi	Frecuencia relativa hi	Frecuencia relativa acumulada Hi	Frecuencia porcentual %	Frec. Porcentual acumulada %acu	
Preservada	3	62	62	0.590	0.59	59%	59%	
Intermedio	2	34	96	0.324	0.914	32%	91%	
Desvanecimiento	1	9	105	0.086	1.0	9%	100%	
	Total	105		1.0		100%		
Promedio	IC	0.835						
% Eficacia	cacia 83%							

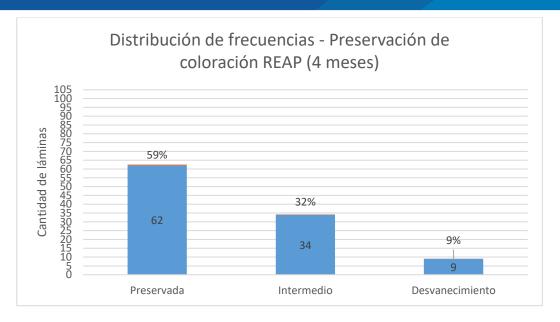


Figura 10. Distribución de frecuencias; Preservación de coloración (4 meses) de láminas procesadas con método REAP, en el centro de salud JAE, 2021.

En cuanto a la preservación de la coloración para el método REAP, evaluada luego de un periodo de 4 meses, observamos en la Tabla 16 y graficado en la Figura 10; que se obtuvo óptimos puntajes en 59% (n=62) de láminas procesadas, puntaje intermedio 32% (n=34), y evidencia de desvanecimiento de la coloración en un 9% de láminas luego de este periodo de 4 meses con el método REAP. Luego de este lapso se obtuvo un índice de calidad global; (Promedio IC=0.83) que corresponde a un porcentaje de eficacia de 83% para el método REAP en preservación de la coloración.

Tabla 17: Prueba de hipótesis entre el PAP convencional y el método REAP usando la prueba de Wilcoxon para evaluar calidad citoplasmática, en el centro de salud JAE, 2021.

Prueba de Wilcoxon PAP vs REAP para calidad	d Citoplasmática
Diferencias comparadas (n)	105
Mediana diff (Med)	1.0
Rangos positivos (W+)	838
Rangos negativos (W-)	540
W = min(W+;W-)	540
Z de Wilcoxon Z(cal)	-5.0691
Nivel de significancia α	0.05
Valor crítico (z- α/2)	1.960
p-valor	0.001



Para la prueba de hipótesis entre el PAP convencional y el método REAP en términos de calidad citoplasmática, observamos en la Tabla 17 que la mediana de las diferencias de puntajes entre ambos métodos es diferente de cero $(Me_d) \neq 0$ por tanto rechazamos la hipótesis nula (H_0) y aceptamos la hipótesis alterna o de investigación (Hi).

Y puesto que tenemos una muestra n > 25, utilizamos la Z de Wilcoxon que nos dice que rechazamos la hipótesis nula (H0) siempre que el valor absoluto de Z calculado Z(cal) sea mayor que el valor crítico, para un valor α definido de 0.05. Como tenemos un valor absoluto de Z(cal) = 5.0691 que resulta mayor que el valor crítico = 1.960, y un p<0.05 por tanto existe suficiente evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula (H₀) y aceptar la hipótesis de investigación (Hi).

Esto quiere decir que hay suficiente evidencia estadística para afirmar que el método REAP es equiparable al PAP convencional, en términos de calidad citoplasmática, evaluar bordes celulares, y transparencia citoplasmática; obteniendo ambos óptimos resultados en la lectura de láminas bajo el microscópico, por tanto podemos utilizar el método REAP de forma satisfactoria en el diagnóstico de la citología cervical.

Tabla 18: Grado de concordancia de tinción citoplasmática entre el PAP convencional y el método REAP, en el centro de salud JAE, 2021.

Concordancia Citoplasmática PAP vs REAP								
	PAP			Total	Correlación Kenda			
REAP	Óptimo	Intermedio	Subóptimo		Tau ω	0.78		
Óptimo	67	42	63	172	r	0.67		
Intermedio	46	25	26	97	chi-sq	4.67		
Subóptimo	68	17	4	89	df	2.0		
Total	181	84	93	358	p-value	0.003		



Para evaluar el nivel de concordancia entre ambos métodos para coloración citoplasmática, y descartar que se atribuya meramente al azar, se realizó la correlación de Kendall, donde se obtuvo un índice *tau* de 0.78, que corresponde a un grado de correlación "muy alto" según la regla de decisión para la correlación de Kendall, en la Tabla 6.

Tabla 19: Prueba de hipótesis entre el PAP convencional y el método REAP usando la prueba de Wilcoxon para evaluar calidad nuclear, en el centro de salud JAE, 2021.

Prueba de Wilcoxon PAP vs REAP para calidad Nucl	ear
Diferencias comparadas (n)	105
Mediana diff (Med)	1.0
Rangos positivos (W+)	1044
Rangos negativos (W-)	609
W = min(W+;W-)	609
Z de Wilcoxon Z(cal)	-4.913
Nivel de significancia α	0.05
Valor crítico (z- α/2)	1.960
p-valor	0.003

Luego observamos en la Tabla 19 que se establece la prueba de hipótesis entre el PAP convencional y el método REAP para evaluar la calidad nuclear de las láminas; observamos que el valor absoluto del Z de Wilcoxon calculado Z(cal) = 4.913 es mayor que el valor crítico = 1.960, con lo cual podemos rechazar la hipótesis nula (H_0) y aceptar la hipótesis de investigación (H_0), y puesto que obtenemos una cifra de p-valor = 0.003, con lo cual es estadísticamente significativo.



Tabla 20: Grado de concordancia de tinción nuclear entre el PAP convencional y el método REAP, en el centro de salud JAE, 2021.

Concordancia Nuclear PAP vs REAP								
	PAP			Total	Correlaci Kenda			
REAP	Óptimo	Intermedio	Subóptimo		Tau ω	0.58		
Óptimo	56	27	49	132	r	0.38		
Intermedio	31	29	31	91	chi-sq	3.50		
Subóptimo	58	18	7	83	df	2.00		
Total	145	74	87	306	p-value	0.004		

Analizando la concordancia nuclear entre ambos métodos, utilizando el coeficiente de correlación tau de Kendall, mediante la regla de decisión de la Tabla 6, se obtuvo un coeficiente tau de 0.58, que corresponde a una fuerza de concordancia "alta", por lo que podemos afirmar que hay suficiente evidencia estadística para decir que ambos métodos tienen una alta correlación y obtienen óptimos resultados para evaluar las características nucleares, y por tanto realizar los diagnósticos citológicos respectivos.

Tabla 21: Prueba de hipótesis entre el PAP convencional y el método REAP usando la prueba de Wilcoxon para evaluar la preservación de la coloración (4 meses), en el centro de salud JAE, 2021.

Prueba de Wilcoxon PAP vs REAP para Preservación de coloración	
Diferencias comparadas (n)	105
Mediana diff (Med)	1.0
Rangos positivos (W+)	752
Rangos negativos (W-)	523
W = min(W+;W-)	523
Z de Wilcoxon Z(cal)	-2.173
Nivel de significancia α	0.05
Valor crítico (z- α/2)	1.960
p-valor	0.002

Ahora comparando la preservación de la tinción entre ambos métodos, luego de un periodo de 4 meses, observamos en la Tabla 21 de comparación entre el PAP convencional y el método REAP que hemos obtenido una mediana de las diferencias de



puntajes obtenidos es diferente de cero (Me_d) $\neq 0$, y que el valor absoluto de la Z de Wilcoxon calculado Z(cal) = 2.173 es mayor que el valor crítico = 1.960, podemos afirmar que hay suficiente evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula (H_0) y aceptar la hipótesis de investigación (Hi). A su vez el valor de significancia α toma en el p-valor = 0.002 el suficiente respaldo para rechazar la hipótesis nula, siendo estadísticamente significativo; probando así nuestra hipótesis de investigación.

Por tanto hay suficiente evidencia estadística para afirmar que ambos métodos de tinción, son equiparables en preservación en el tiempo luego de un periodo de 4 meses, con óptimos resultados y mínimos porcentajes de pérdida de coloración o desvanecimientos.

Tabla 22: Grado de concordancia de preservación de la coloración (4 meses), entre el PAP convencional y el método REAP, en el centro de salud JAE, 2021.

Concordancia Preservación coloración PAP vs REAP								
	PAP			Total	Correlación ω Kendall			
REAP	Preservada	Intermedio	Desvanecimientos		Tau ω	0.78		
Preservada	62	30	57	149	r	0.67		
Intermedio	34	32	29	95	chi-sq	4.67		
Desvanecimiento	59	23	5	87	df	2.00		
Total	155	85	91	331	p-value	0.002		

Hallando el nivel de concordancia entre ambos métodos para la preservación de tinción luego de un lapso de 4 meses, usando la correlación de Kendall para variables ordinales, obtuvimos un coeficiente tau de 0.78, que corresponde a un grado de correlación "muy alto", según la regla de decisión de la Tabla 6.



Tabla 23: Comparación de tiempos de coloración entre el método REAP y el PAP convencional, en el centro de salud JAE, 2021.

Comparación tiempo de coloración.							
PAP convencional Método RE							
Promedio tiempo	30.09 min	9.93 min					
Mediana	30 min	10 min					
Moda	30 min	10 min					
Desviación standard	1.408	0.654					
Máximo	33 min	11 min					
Mínimo	26 min	8 min					
Muestra Total	105	105					

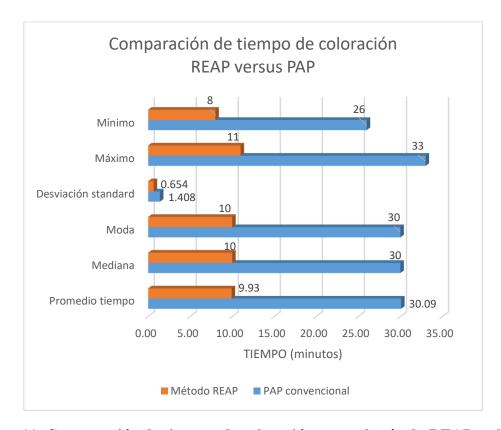


Figura 11. Comparación de tiempos de coloración entre el método REAP y el PAP convencional, en el centro de salud JAE, 2021.

En cuanto a la comparación entre tiempos que tomo la tinción en cada método, observamos en la Tabla 23 y en la Figura 11, que el método REAP obtuvo una clara ventaja frente al PAP convencional, ya que tomó un promedio de 9.93 minutos, que corresponden a una mediana de 10 minutos, frente a los 30.09 minutos con una mediana de 30 minutos del PAP convencional.



Tabla 24: Comparación de costos entre el PAP convencional y el método REAP, en el centro de salud JAE, 2021.

	Comparación de costos - PAP vs REAP							
	PAP convencional							
	Unidad Costo unitario Unidades Costo subtotal							
Reactivo	medida	(soles)	requeridas	(soles)				
Alcohol 70%	1 litro	S./ 12.20	3	S./ 36.60				
Alcohol 96%	1 litro	S./ 19.20	2	S./ 38.40				
Alcohol								
absoluto	1 litro	S./ 89.00	1	S./ 89.00				
	S./ 164.00							
	Total láminas (n)							
			Costo/lámina	S./ 1.56				
		Método REA	Р					
	Unidad	Costo unitario	Unidades	Costo subtotal				
Reactivo	medida	(soles)	requeridas	(soles)				
Ácido Acético								
50%	1 litro	S./ 40.00	1	S./ 40.00				
			Total (soles)	S./ 40.00				
			Total láminas (n)	105				
			Costo/lámina	S./ 0.38				
			% ahorro	-76%				

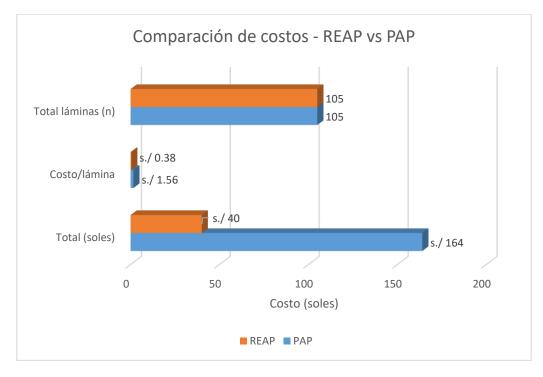


Figura 12. Comparación de costos entre el PAP convencional y el método REAP, en el centro de salud JAE, 2021.



La comparación de la variable costos, se realizó específicamente con los elementos que cambian entre un método y otro, es decir entre el costo del etanol del PAP convencional, y el costo del ácido acético del método REAP. Obteniéndose un costo total de s./ 164 soles para todo el procesamiento de laminas con el PAP convencional; y un costo total de s./ 40 soles para el procesamiento total de láminas del método REAP.

Finalmente haciendo el cálculo de costo por lámina se obtuvo un costo de s./ 1.56 redondeado a s./1.60 soles por lámina de PAP convencional; y un costo de s./ 0.38 redondeado a s./ 0.40 céntimos de sol por lámina del método REAP. Siendo el porcentaje de ahorro del 76% a favor del método REAP.

Tabla 25: Comparación de calidad de coloración entre varios autores internacionales y el presente trabajo.

Comparación de calidad tinción entre varios trabajos internacionales - PAP vs REAP								
Autor	Método	Tinción odo citoplasmática		Tinción nuclear		Preservación de coloración		
		Óptima	Subóptima	Óptima	Subóptima	Óptima	Subóptima	
1. Dighe et al	PAP	100%	0	100%	0	Excelente (2 años)		
(N)=200	REAP	90.5%	9.5%	96%	4%	Excelente (2 años)		
2. Biswas et al	PAP	81.8%	18.2%	90.9%	9.1%	Excelente (6 meses) Excelente (6 meses)		
(N)=110	REAP	90.9%	9.1%	95.4%	4.6%			
3. Gachie et al	PAP	81.7%	18.3%	81.7%	18.3%	No evaluado		
(N)=159	REAP	86.7%	13.3%	86.7%	13.3%	No evaluado		
4. Tellapuran et al	PAP	98%	2%	98%	2%	Excelente (1 años)		
(N)=100	REAP	96%	4%	96%	4%	Excelente (1 años)		
5. Presente	PAP	96%	4%	93%	7%	95%	5%	
trabajo (N)=210						(4 meses)	(4 meses)	
	REAP	92%	8%	90%	10%	91%	9%	
						(4 meses)	(4 meses)	

En la Tabla 25 se observa una comparación entre algunos trabajos representativos del método REAP y el presente trabajo, en términos de tinción citoplasmática, tinción nuclear, y preservación de la coloración.



Tabla 26: Comparación de tiempo de tinción y costo/lámina entre varios autores internacionales y el presente trabajo.

Comparación de tiempo y costos con otros trabajos de investigación						
Autor	Método	Tiempo tinción (minutos)	Costo por lámina (soles)			
	PAP	20 min	s./ 2.94			
Dighe et al (N)=200		_	,			
	REAP	3 min	s./ 0.49			
Biswas et al (N)=110	PAP	20 min	s./ 4.9			
	REAP	3 min	s./ 1.23			
Gachie et al (N)=159	PAP	25 min	s./ 6.03			
. ,	REAP	5 min	s./ 0.93			
Tellapuran et al	PAP	30 min	s./ 1.96			
(N)=100	REAP	7 min	s./ 0.49			
Presente trabajo	PAP	30 min	s./ 1.56			
(N)=210	REAP	10 min	s./ 0.38			

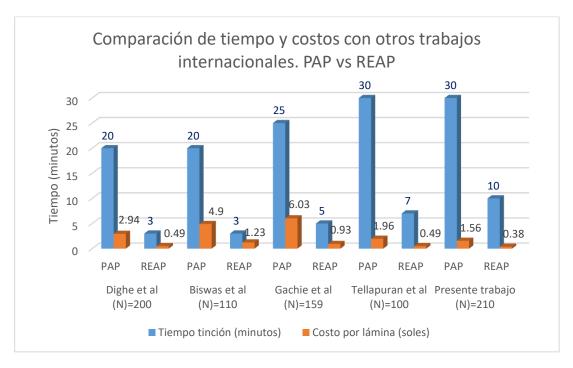


Figura 13. Comparación de tiempo de tinción y costo/lámina entre varios autores internacionales y el presente trabajo.

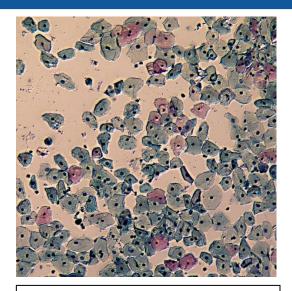


Figura 14. Citología cervical coloración con PAP convencional a 10x aumentos. Se muestran células cervicales superficiales, con óptima trasparencia y diferenciación citoplasmática, núcleos azurófilos bien definidos.

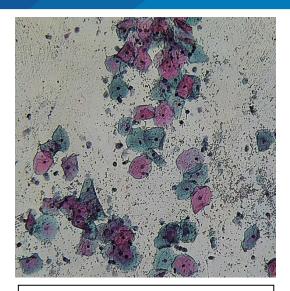


Figura 15. Método REAP a 10x aumentos. Se observan células cervicales superficiales bien diferenciadas, bordes citoplasmáticos bien delimitados, núcleos azurófilos centrales.

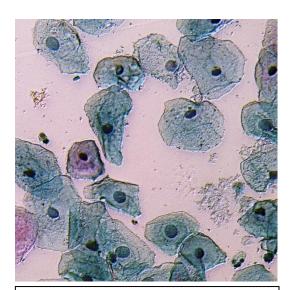


Figura 16. PAP convencional a 40x aumentos.

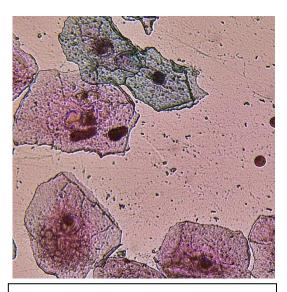


Figura 17. Método REAP a 40x aumentos.



4.2 DISCUSIÓN

La citología cervicovaginal, universalmente conocida como PAP, es una técnica desarrollada por George Papanicolaou, hoy en día es ampliamente utilizada como método de cribado cervical en población asintomática, y también como seguimiento de pacientes con cáncer de cérvix, logrando así una marcada reducción en la incidencia de carcinoma invasivo¹¹. La tinción original de Papanicolaou ha sufrido varias modificaciones en el tiempo^{10–12}, siendo una de ellas el método rápido y económico de tinción Papanicolaou con ácido acético (REAP) una técnica policromática tan buena como el PAP convencional, pero con la ventaja que no requiere grandes cantidades de alcohol que es más caro, y es reemplazada por ácido acético al 1% como agente deshidratante celular, el cual es más barato, sencillo de manejar y más fácilmente disponible¹⁰.

El presente estudio realizado en el centro de salud José Antonio Encinas de la ciudad de Puno, se efectuó con una muestra total de 210 láminas seleccionadas mediante los criterios para una "muestra adecuada" del Sistema internacional de Bethesda 3^{ra} edición de 2017 para que cumplan mínimos estándares de calidad y puedan visualizarse de manera óptima bajo el microscopio. Las muestras fueron divididas de forma aleatoria en dos grupos simétricos de 105 pacientes cada uno, para el procesado de láminas con el PAP convencional y el método REAP respectivamente. Una vez realizados los procedimientos de coloración, se procedió a su lectura bajo el microscopio y al registro de puntajes en la ficha de validación de instrumento (Anexo 11); 105 para el PAP convencional, y 105 para el método REAP, para finalmente someter los resultados de ambos métodos al análisis estadístico, y comparación correspondiente.

En cuanto a calidad citoplasmática nuestro estudio obtuvo óptimos resultados en mostrar bordes celulares definidos y buena transparencia citoplasmática con el método REAP con un total de 64% de láminas con resultados óptimos, 29% puntuación



intermedia y sólo 8% con calidad subóptima. Que son puntuaciones bastante similares comparados con el PAP convencional que obtuvo 72% de láminas con óptima coloración citoplasmática, 24% con puntuación intermedia y 4% con calidad subóptima. Que sometidas a la prueba estadística de rangos de Wilcoxon que compara datos ordinales apareados, es decir PAP versus REAP para valorar si la diferencia es significativa entre ambos métodos, se obtuvo (Z de Wilcoxon= -5.0691) cuyo valor absoluto resulto mayor que el valor crítico de los rangos de la prueba = 1.96, que equivale a rechazar la hipótesis nula (H₀) y apoyar nuestra de investigación (Hi), con un valor p<0.005. Para probar la validez del estudio se recurrió a la correlación de Kendall entre ambos métodos, obteniendo un coeficiente tau de 0.78 que corresponde a un grado de concordancia "muy alto" según la regla de decisión de la Tabla 6; por tanto podemos afirmar que existe suficiente evidencia estadística para afirmar que ambos métodos son equiparables y tienen muy alto grado de correlación entre sí, para evaluar coloración y calidad citoplasmática.

Si comparamos estos resultados con algunos trabajos internacionales como el de Digue et al¹⁰ en India que trabajó una muestra de 200 pacientes, y cuyos resultados consideraron sólo dos categorías ordinales: óptima y subóptima; obteniendo un 90.5% de láminas óptimas para coloración citoplasmática con el método REAP, y sólo un 9.5% de resultados subóptimos; que comparados con nuestro estudio que obtuvo tanto en puntajes óptimos más intermedios un total de 92% de resultados favorables para coloración citoplasmática, y sólo 8% de láminas subóptimas. Así mismo podemos comparar el trabajo de Biswas et al¹¹ que trabajo una muestra de 110 pacientes, obtuvo resultados similares con un 90.9% de puntajes óptimos para coloración citoplasmática, y sólo 9.1% de láminas subóptimas.



En relación con la coloración nuclear que evalúa la presencia de núcleos bien definidos, bordes delimitados y coloración azurófila marcada, se obtuvo igualmente resultados alentadores con el método REAP ya que del total de 105 láminas un 53% de ellas obtuvieron un puntaje óptimo, 36% intermedio que sumados darían un 90% acumulado. Así mismo la prueba de hipótesis comparando el REAP con el PAP convencional nos da valores del Z de Wilcoxon calculado Z(cal) = 4.913 siendo este mayor que el valor crítico = 1.960, con lo cual se rechaza la hipótesis nula (H₀) y se aceptar la hipótesis de investigación (Hi), y puesto que obtenemos una cifra de p-valor = 0.003 que es menor a 0.005, también podemos afirmar que es estadísticamente significativo, Por lo tanto hay evidencia estadística para decir que el método REAP sí es equiparable al PAP convencional en la lectura diagnóstica y características del núcleo celular. A su vez la concordancia diagnóstica usando la prueba de correlación de Kendall, nos arroja un coeficiente tau de 0.58 que corresponde a un nivel de correlación "alto", según la regla de decisión de la Tabla 6. Por tanto podemos afirmar que tanto el PAP y el método REAP tienen una alta concordancia en coloración nuclear, y los diagnósticos derivados de esta.

Encontramos resultados similares en el trabajo de Tellapuran et al⁹ del año 2017 que obtuvo un 96% de láminas con características nucleares óptimas, y 4% de puntajes subóptimos con el método REAP que trabajó con una muestra de 100 pacientes.

Gachie et al³⁴ que realizó su estudio en el Kenyatta National Hospital, que es el hospital más grande de Nairobi en Kenia, estudio una muestra de 159 pacientes obteniendo buenos resultados en coloración nuclear con el método REAP con 86.7% de láminas con puntaje óptimo, y 13.3% con resultado subóptimo, y en el PAP convencional un 81.7% y 18.3% de óptimas y subóptimas respectivamente, que comparado con el 90% de puntajes óptimos, 10% de puntajes subóptimos para coloración nuclear de nuestro



estudio con el método REAP, nos hacen inferir que el método REAP si es eficaz para una óptima coloración tanto citoplasmática como nuclear, y los respectivos diagnósticos derivados de este, son equiparables con el PAP convencional.

Con respecto a la preservación de la coloración, medida luego de un periodo de 4 meses desde de la coloración inicial con ambos métodos, se obtuvo un 65% de láminas preservadas de forma óptima, 30% puntaje intermedio y sólo 5% con evidencia de desvanecimientos con el PAP convencional, mientras que con el método REAP 59% de láminas bien preservadas, 32% de término medio, y un 9% con evidencia de decoloración o evidencia de desvanecimientos de la tinción. Estos resultados sometidos a la prueba de comparación estadística de rangos de Wilcoxon, se obtuvo un valor absoluto de la Z de Wilcoxon calculado Z(cal) = 2.173 es mayor que el valor crítico = 1.960, podemos afirmar que hay suficiente evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula (H₀) y aceptar la hipótesis de investigación (Hi). A su vez el valor de significancia α toma en el p-valor = 0.002 es menor que 0.005 tiene el suficiente respaldo para rechazar la hipótesis nula, siendo estadísticamente significativo. Además, la prueba de correlación de Kendall nos da un coeficiente tau de 0.78, que corresponde a un grado de concordancia "muy alto" según la regla de decisión de la Tabla 6. Ambas pruebas pues, poseen una alta concordancia entre sí, para preservar la coloración en el tiempo.

A su vez Tellapuram et al⁹ obtuvo en este aspecto una preservación excelente luego de 1 año después de la tinción inicial sin evidencia de decoloraciones o desvanecimientos del método REAP; Dighe et al ¹⁰ igualmente una excelente preservación luego de 2 años, y Biswas et al¹¹ también una excelente preservación de láminas luego de 6 meses, que comparados con nuestros resultados 91% de preservación óptima luego de 4 meses, nos permite decir que el método REAP tiene una excelente preservación de láminas equiparables al PAP convencional.



Para la variable tiempo de coloración; desde el inicio hasta el final de las estaciones de tinción, medidas con cronómetro en minutos y segundos; el método REAP obtuvo una clara diferencia frente al PAP convencional, ya que tomó un promedio de 9.93 minutos, que corresponden a una mediana de 10 minutos, frente a los 30.09 minutos con una mediana de 30 minutos del PAP convencional. Lo que hacen una media diferencial de 20 minutos entre ambos métodos, lo que convierte al método REAP en una alternativa superior en el factor tiempo de coloración. Resultados equiparables se obtuvieron en el estudio de Digue et al ¹⁰ al igual que Biswas et al que midieron 20 minutos para la coloración PAP convencional, y 3 minutos para el método REAP; de forma similar el estudio realizado en Nairobi, Kenia por Gachie et al ³⁴ obtuvo un tiempo de 25 minutos para el PAP y 5 minutos para el método REAP. Y el estudio que obtuvo resultados más similares al nuestro fue el de Tellapuran et al ⁹ en 2017 con un tiempo total de 30 minutos para la tinción PAP convencional y sólo 7 minutos para el método REAP.

Como último punto, la variable costos fue analizada exclusivamente entre los elementos intercambiados en cada método es decir el remplazo de los alcoholes del PAP convencional con el ácido acético del método REAP, ya que el resto de elementos de coloración son los mismos, y no se tomó en cuenta los honorarios de los profesionales implicados en el proceso debido a su variabilidad. Obteniéndose un costo total de s./ 164 soles para todo el procesamiento de láminas PAP convencional; y un costo total de s./ 40 soles para el procesamiento total de láminas del método REAP, en sus respectivas estaciones de tinción como se detalla en la Tabla 3 y Tabla 4.

Finalmente haciendo el cálculo de costo por lámina se obtuvo un costo de s./ 1.56 redondeado a s./1.60 soles por lámina de PAP convencional; y un costo de s./ 0.38 redondeado a s./ 0.40 céntimos de sol por lámina del método REAP. Siendo el porcentaje de ahorro del 76% a favor del método REAP.



Se sabe que el factor costo juega un papel fundamental en cualquier programa de cribado, especialmente en países en vías de desarrollo como el nuestro donde la prevalencia es alta, el método REAP demostró tener un costo aproximado de un 25% del costo del PAP convencional (o un ahorro del 75%), esto logrado mediante el reemplazo de alcohol a diversas gradaciones y mucho más caro, por ácido acético al 1%. De este modo el uso progresivo del método REAP sería sumamente beneficioso en términos de costo-beneficio si se instaurará en los programas de cribado ya sea de forma aislada en un centro de salud, o como parte de un programa con mucha más cobertura.



V. CONCLUSIONES

- Ambos métodos son igualmente válidos para la coloración de láminas de citología cervical, con resultados equiparables en calidad de tinción, preservación en el tiempo, y resultados diagnósticos; pudiendo realizarse cualquiera de los dos en el cribado de cáncer cervical.
- En términos de calidad de coloración citoplasmática, el método REAP demostró ser equiparable al PAP convencional mostrando claramente la morfología celular, bordes y transparencia citoplasmáticas, resultando láminas de tinción óptima en la mayoría de los casos, así como lecturas diagnósticas adecuadas entre ambos métodos citológicos. Demostrando así la hipótesis de investigación donde el método REAP es un método equiparable y adecuado como una alternativa viable al PAP convencional, sin sacrificar la calidad de la coloración ni los resultados diagnósticos.
- En cuanto a calidad de tinción nuclear, el método REAP demostró ser equiparable al PAP convencional mostrando detalles nucleares óptimos, buena delimitación de membrana nuclear y coloración azurófila definida. Siendo estos resultados similares a trabajos comparativos internacionales.
- La preservación de la coloración en el tiempo fue óptima en ambos métodos en la mayoría de láminas, con un menor porcentaje de desvanecimientos o decoloraciones en la tinción, esto evaluado después de un periodo de cuatro meses luego de la coloración inicial.
- La duración del proceso de tinción de láminas de citología cervical, medido en minutos, favoreció claramente al método REAP con una media de 10 minutos en comparación a los 30 minutos del PAP convencional. Resultando el método REAP más amigable en metodología y más fácil de recordar en comparación a los tiempos variables del PAP convencional.



• Los resultados de comparación de costos resulto a favor del método REAP, además del porcentaje de ahorro que se obtuvo al remplazar el alcohol del PAP convencional por el ácido acético del método REAP fue cuatro veces menor; debido a que el ácido acético como agente deshidratante celular sólo requiere mínima concentración de 1% y es capaz de abastecer más estaciones de trabajo en comparación con el alcohol.



VI. RECOMENDACIONES

- Al personal de salud que toma la muestra de citología cervical, se recomienda fijar de inmediato la muestra, no esperar a fijarlas en bloque; para evitar así la distorsión celular con el aire ambiental, o peor aún la lisis celular; que alteran la evaluación de la lámina bajo el microscopio, o la dificulta por completo.
- Así mismo se recomienda que al momento de realizar el extendido de lámina, esta sea una película lo más delgada posible, para evitar la sobreposición celular o acúmulos de células epiteliales, sangre, moco, y otros artefactos que se traducen en una coloración subóptima. Ya que lo ideal es tener un extendido de células en monocapa, que facilita enormemente el proceso de coloración y visualización.
- Dado el impacto que tiene el cribado en disminuir la mortalidad por cáncer de cérvix, se recomienda al primer nivel de atención la implementación de método REAP en sus programas de cribado, así como la capacitación del personal para la realización del método, ya que permitirá cubrir gran volumen de pacientes en menos tiempo y a menor costo; pudiendo llegar a tener un escenario donde se diagnostiquen las lesiones cervicales de bajo grado, y puedan ser tratadas en el menor lapso posible.
- A la dirección regional de salud; considerar la implementación de un laboratorio
 a nivel de la región Puno, donde se realice la prueba molecular para la detección
 de HPV, que junto con la citología cervical posibilite el cribado combinado de
 cáncer de cérvix; conforme a la guía nacional, y recomendaciones actuales de los
 protocolos internacionales.
- A los investigadores en ciencias de la salud, se insta a realizar estudios multicéntricos en la región, para evaluar la efectividad del método REAP; que



gracias a sus ventajas permita ser incorporado a futuro en los protocolos de cribado y citología cervical.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Olusola P, Banerjee HN, Philley J V., Dasgupta S. Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. Cells [Internet]. 2019 Jun 21;8(6):622. Available from: https://www.mdpi.com/2073-4409/8/6/622
- Gaffney DK, Hashibe M, Kepka D, Maurer KA, Werner TL. Too many women are dying from cervix cancer: Problems and solutions. Gynecol Oncol [Internet].
 Dec;151(3):547–54. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825818312800
- WHO. Control integral del cáncer cervicouterino. Guía de prácticas esenciales
 [Internet]. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. 2014. 1–432
 p. Available from:
 www.paho.org/permissions%0Ahttps://www.who.int/reproductivehealth/publicat
 ions/cancers/cervical-cancer-guide/es/
- MINSA. Guía de práctica clínica para la prevención y manejo del Cáncer de Cuello Uterino. Minist Salud Publica Peru [Internet]. 2017;1:1–36. Available from: http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4146.pdf
- 5. Findik S, Findik S, Abuoğlu S, Cihan FG, Ilter H, Iyisoy MS. Human papillomavirus (HPV) subtypes and their relationships with cervical smear results in cervical cancer screening: a community-based study from the central Anatolia region of Turkey. Int J Clin Exp Pathol [Internet]. 2019;12(4):1391–8. Available from:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31933954%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6947064



- 6. Clifford G, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders P, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. Lancet [Internet]. 2005 Sep;366(9490):991–8. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605670699
- 7. Akinlotan M, Bolin JN, Helduser J, Ojinnaka C, Lichorad A, McClellan D. Cervical Cancer Screening Barriers and Risk Factor Knowledge Among Uninsured Women. J Community Health. 2017;42(4):770–8.
- 8. Aruna E, V KC. Comparative Study of Rapid Economic Acetic Acid Papanicolaou Stain and Papanicolaou Stain. J Evid Based Med Healthc. 2020;7(40):2262–4.
- 9. Vani T, Yogesh . The merits of rapid, economic acetic acid, papanicolaou stain (REAP) over papanicolaou stain (PAP) technique in cervical cytology. Int J Res Med Sci. 2017;5(8):3334.
- 10. Dighe SB, Ajit D, Pathuthara S, Chinoy R. Papanicolaou Stain. Acta Cytol [Internet]. 2006;50(6):643–6. Available from: https://www.karger.com/Article/FullText/326034
- 11. Roybiswas R, Paral CC, Dey R, Biswas SC. Rapid Economic , Acetic Acid , Papanicolaou Stain (REAP) Is it suitable alternative to standard PAP stain? Al Ameen J Med Sci. 2008;1(2):99–103.
- 12. Asthana A, Singh AK. Comparison of the Routine Papanicolaou Staining Technique with the Rapid, Economic, Acetic Acid, Papanicolaou (REAP) Technique. Int J Med Dent Sci. 2014;3(2):484.



- 13. Bhagat P, Susheilia S, Singh K, Sadhukhan S, Rajwanshi A, Dey P. Efficacy of modified rapid economic acetic acid-based Papanicolaou stain. Cytopathology [Internet]. 2016 Dec;27(6):452–5. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cyt.12330
- 14. Goel G, Halder A, Joshi D, Anil A, Kapoor N. Rapid, Economic, Acetic Acid Papanicolaou Stain (REAP): An economical, rapid, and appropriate substitute to conventional pap stain for staining cervical smears. J Cytol [Internet]. 2020;37(4):170. Available from: http://www.jcytol.org/text.asp?2020/37/4/170/299714
- 15. Rojas-Zumaran V, Moya-Salazar J. The ecologization of the Papanicolaou stain in the diagnosis of cervical cancer. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2018;56(3):217–25. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30365481
- 16. Swailes AL, Hossler CE, Kesterson JP. Pathway to the Papanicolaou smear: The development of cervical cytology in twentieth-century America and implications in the present day. Gynecol Oncol [Internet]. 2019 Jul;154(1):3–7. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825819304998
- 17. Bulletins—Gynecology C on P. Practice Bulletin No. 157. Obstet Gynecol [Internet]. 2016 Jan;127(1):e1–20. Available from: https://journals.lww.com/00006250-201601000-00049
- 18. Martin-Hirsch PL, Wood NJ. Cervical cancer. BMJ Clin Evid [Internet]. 2011 Jul 27;2011. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791123
- 19. Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical Cancer Screening:



Past, Present, and Future. Sex Med Rev [Internet]. 2020;8(1):28–37. Available from: https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.09.005

- 20. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2008 Apr 2;100(7):513–7. Available from: https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djn044
- 21. Tan SY, Tatsumura Y. George papanicolaou (1883–1962): Discoverer of the pap smear. Singapore Med J [Internet]. 2015 Oct;56(10):586–7. Available from: http://www.smj.org.sg/article/george-papanicolaou-1883-1962-discoverer-papsmear
- Safaeian M, Solomon D, Castle PE. Cervical Cancer Prevention-Cervical Screening: Science in Evolution. Obstet Gynecol Clin North Am. 2007;34(4):739–60.
- 23. Bradford L, Goodman A. Cervical cancer screening and prevention in low-resource settings. Clin Obstet Gynecol [Internet]. 2013 Mar;56(1):76–87. Available from: https://journals.lww.com/00003081-201303000-00012
- 24. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. CA Cancer J Clin [Internet]. 2020 Sep 30;70(5):321–46. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21628
- 25. National Cancer Institute. HPV and cancer [Internet]. Cancer causes and



prevention. 2019 [cited 2022 Jun 8]. Available from: https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer#q1

- 26. Hu L, Bell D, Antani S, Xue Z, Yu K, Horning MP, et al. An Observational Study of Deep Learning and Automated Evaluation of Cervical Images for Cancer Screening. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2019 Sep 1;111(9):923–32. Available from: https://academic.oup.com/jnci/article/111/9/923/5272614
- Senamhi. Condiciones climáticas actuales [Internet]. Ministerio del ambiente Perú.
 2022 [cited 2022 Apr 6]. Available from: https://www.senamhi.gob.pe/main.php?dp=puno&p=condiciones-climaticas
- 28. Nayar R, Wilbur DC. The bethesda system for reporting cervical cytology: A historical perspective. Acta Cytol. 2017;61(4–5):359–72.
- 29. Miraval Toledo ML, Moron Cortijo C. Manual de procedimientos para el diagnóstico en citología cérvico uterina. Minist Salud Inst Nac Salud-Lima [Internet]. 2015;15(43):1–51. Available from: https://bvs.ins.gob.pe/insprint/SALUD_PUBLICA/NOR_TEC/27.pdf
- 30. Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, Dietrich JW. Who is afraid of non-normal data? Choosing between parametric and non-parametric tests: A response. Eur J Endocrinol. 2020;183(2):L1–3.
- 31. CompleteDissertation. What is Wilcoxon Sign Test? [Internet]. Statistics solutions. 2020 [cited 2022 Jun 9]. Available from: http://www.statisticssolutions.com/what-is-the-wilcoxon-sign-test/



- 32. Ghalibaf MB. Relationship between kendall's tau correlation and mutual information. Rev Colomb Estad [Internet]. 2020 Jan 1;43(1):3–20. Available from: https://revistas.unal.edu.co/index.php/estad/article/view/78054
- 33. Badii A, Guillen OP, Lugo S, Aguilar Garnica JJ. Correlación No-Paramétrica y su Aplicación en la Investigaciones Científica Non-Parametric Correlation and Its Application in Scientific Research. Int J Good Conscienc Agosto. 2014;9(2):31– 40.
- 34. Gachie RN, Muchiri LW, Ndungu JR. 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.



ANEXOS

Anexo 1. Láminas procesadas con el método de Papanicolaou convencional (PAP) y sus respectivos diagnósticos citológicos:

	ı	Láminas procesada	as PAP convencional
	Lámina	Edad paciente	Diagnóstico Citológico
1	971	21	Micosis moderada
2	972	31	Tricomoniasis vaginal severa
3	973	58	Micosis moderada
4	974	19	Micosis moderada
5	975	45	Micosis moderada
6	976	30	Micosis moderada
7	H1	51	Micosis moderada
8	H2	76	Inflamación moderada
9	Н3	26	Inflamación moderada
10	H4	55	Inflamación moderada
11	Н5	31	Tricomoniasis vaginal moderada
12	H6	46	Inflamación moderada
13	H7	23	Inflamación moderada
14	Н8	38	Inflamación moderada
15	E1	26	Inflamación moderada
16	E2	28	Tricomoniasis vaginal severa
17	M2	52	Tricomoniasis vaginal moderada
18	V1	42	Micosis moderada
19	V2	29	Inflamación moderada
20	V3	34	Inflamación moderada
21	S1	35	Micosis moderada
22	S2	39	Inflamación moderada
23	Ha1	45	NIC-1, Tricomoniasis vaginal moderada
24	Ha2	37	Inflamación moderada
25	Ha3	44	Inflamación moderada
26	Ha4	23	Inflamación moderada
27	Ha5	45	Inflamación severa, Micosis severa
28	Ha6	24	Micosis moderada
29	Ha7	25	Inflamación moderada
30	Ha8	26	Micosis severa
31	Ha9	40	Tricomoniasis vaginal severa
32	Ha10	42	Inflamación moderada
33	Ha11	38	Micosis severa
34	Ha12	36	Micosis moderada
35	Ha13	35	Micosis moderada
36	Ha14	47	Micosis moderada

0.7	4=	0.0	
37	Ha15	30	Inflamación moderada
38	Ha16	34	Tricomoniasis vaginal moderada
39	Ha17	25	Inflamación moderada
40	Ha18	36	Inflamación moderada
41	Ha19	27	Inflamación moderada
42	Ha20	28	Inflamación moderada
43	Ha21	19	Tricomoniasis vaginal moderada
44	Ha22	47	Inflamación moderada
45	Ha23	48	Inflamación severa, Micosis severa
46	Ha24	38	Inflamación moderada
47	Ha25	22	Inflamación moderada
48	Ha26	28	Inflamación moderada
49	Ha27	37	Micosis moderada
50	Ha28	33	Inflamación moderada
51	Ha29	35	Micosis moderada
52	Ch447	31	Inflamación moderada
53	Ch450	52	Inflamación moderada
54	Ch451	47	Micosis moderada
55	Ch452	57	Micosis moderada
56	Ch453	20	Inflamación moderada
57	Ch454	19	Vaginosis bacteriana
58	J429	44	Micosis moderada
59	J430	26	Inflamación moderada
60	J431	56	Inflamación moderada
61	J432	55	Tricomoniasis vaginal moderada
62	J433	37	Inflamación moderada
63	J434	37	Inflamación moderada
64	J435	27	Inflamación moderada
65	J436	35	Micosis moderada
66	J437	39	Micosis severa
67	J438	35	Inflamación moderada
68	1144	48	Inflamación moderada
69	1145	25	Inflamación moderada
70	1146	36	Tricomoniasis vaginal moderada
71	1147	42	Inflamación moderada
72	1148	29	Tricomoniasis vaginal severa
73	1149	33	Micosis severa
74	1150	42	Inflamación moderada
75	1151	33	Inflamación moderada
76	1152	73	Inflamación moderada
77	1153	41	Inflamación moderada
78	1154	26	Inflamación moderada
79	1155	38	Micosis moderada
80	1156	20	Inflamación moderada
81	1157	25	Tricomoniasis vaginal moderada

82	1158	36	Inflamación moderada
83	1159	37	Micosis severa
84	1160	24	Tricomoniasis vaginal moderada
85	1161	25	Inflamación moderada
86	1162	39	Inflamación moderada
87	1163	51	Inflamación moderada
88	1164	31	Inflamación moderada
89	1165	30	Inflamación moderada
90	1166	24	Micosis severa
91	1167	34	Inflamación moderada
92	A302	40	Inflamación moderada
93	A303	27	Micosis moderada
94	A304	29	Micosis moderada
95	A305	33	Tricomoniasis vaginal moderada
96	A306	31	Micosis moderada
97	A307	29	Vaginosis bacteriana severa
98	A308	36	Inflamación moderada
99	A309	22	Tricomoniasis vaginal severa
100	A310	32	Inflamación moderada
101	A311	22	Micosis moderada
102	E270	27	Inflamación moderada
103	E271	34	Inflamación moderada
104	E272	46	Inflamación moderada
105	E273	30	Micosis severa



Anexo 2. Láminas procesadas con el método REAP y sus respectivos diagnósticos citológicos:

	Láminas procesadas Método REAP									
	Lámina	Edad paciente	Diagnóstico Citológico							
1	Y1	60	Inflamación moderada							
2	Y2	26	Micosis moderada							
3	Y3	29	Inflamación moderada							
4	Y4	30	Micosis moderada							
5	Y5	51	Inflamación moderada							
6	Y6	30	Micosis moderada							
7	Y7	28	Inflamación moderada							
8	Y8	20	Micosis moderada							
9	Y9	26	Micosis moderada							
10	Y10	66	Inflamación moderada							
11	Y11	40	Micosis moderada							
12	Y12	18	Tricomoniasis vaginal moderada							
13	Y13	54	Inflamación moderada							
14	Y14	36	Micosis moderada							
15	Y15	25	Inflamación moderada							
16	Y16	29	Inflamación moderada							
17	M36	40	Tricomoniasis vaginal moderada							
18	Ay7	59	Micosis moderada							
19	Ob7	44	Inflamación moderada							
20	Ob8	26	Micosis moderada							
21	J399	37	Inflamación moderada							
22	J400	57	Inflamación moderada							
23	J401	56	Metaplasia							
24	J402	29	Inflamación moderada							
25	J403	46	Inflamación moderada							
26	J404	33	Inflamación moderada							
27	J405	46	Tricomoniasis vaginal moderada							
28	J406	41	Inflamación moderada							
29	J407	45	Tricomoniasis vaginal moderada							
30	J408	23	Micosis moderada							
31	J409	46	Tricomoniasis vaginal severa							
32	J410	36	Micosis moderada							
33	J411	37	Inflamación moderada							
34	J412	27	Micosis moderada							
35	J413	46	Inflamación moderada							
36	J414	38	Inflamación moderada							
37	J415	45	Micosis moderada							
38	J416	39	Inflamación moderada							
39	J417	28	Inflamación moderada							
40	J418	29	Tricomoniasis vaginal moderada							

41	J419	38	Inflamación moderada
42	J420	23	Tricomoniasis vaginal severa
43	J421	22	Inflamación moderada
44	J422	20	Micosis moderada
45	J423	36	Inflamación moderada
46	J424	54	Inflamación moderada
47	J425	51	Inflamación moderada
48	J426	58	Inflamación moderada
49	J427	30	Tricomoniasis vaginal moderada
50	J428	23	Micosis severa
51	A47	47	Inflamación moderada
52	L46	50	Vaginosis bacteriana moderada
53	L48	36	Micosis moderada
54	Y984	28	Micosis severa
55	Y985	66	Inflamación moderada
56	Y986	34	Tricomoniasis vaginal moderada
57	Y987	30	Micosis moderada
58	Y988	40	Micosis moderada
59	Y989	29	Tricomoniasis vaginal severa
60	Y990	25	Tricomoniasis vaginal moderada
61	Y991	21	Inflamación moderada
62	Y992	27	Tricomoniasis vaginal severa
63	442	24	Inflamación moderada
64	443	29	Metaplasia típica
65	444	35	Inflamación moderada
66	445	28	Inflamación moderada
67	446	32	Inflamación moderada
68	447	31	NIC-1
69	448	41	NIC-1
70	449	29	Inflamación moderada
71	Y977	37	Inflamación moderada
72	Y978	64	Metaplasia típica
73	Y979	18	Inflamación moderada
74	Y980	19	Tricomoniasis vaginal severa
75	Y981	22	Inflamación moderada
76	Y982	41	Metaplasia típica
77	Y983	49	Inflamación moderada
78	R315	54	Inflamación moderada
79	R316	27	Micosis severa
80	R317	34	Metaplasia típica
81	R318	34	Micosis moderada
82	R319	28	Micosis severa
83	R320	27	Inflamación moderada
84	R321	21	Vaginosis bacteriana moderada
85	R322	20	Micosis severa

86	R323	32	Micosis moderada
87	R324	31	Inflamación moderada
88	R325	25	Inflamación moderada
89	R326	32	Inflamación moderada
90	R327	28	Micosis moderada
91	R328	38	Inflamación moderada
92	R329	36	Inflamación moderada
93	R330	41	Micosis moderada
94	R331	31	Inflamación moderada
95	R332	31	Micosis moderada
96	R333	33	Inflamación moderada
97	R334	25	Micosis severa
98	R335	33	Micosis moderada
99	R336	35	Tricomoniasis vaginal moderada
100	R337	35	Metaplasia típica
101	R338	43	Inflamación moderada
102	R339	19	Micosis moderada
103	R340	41	Inflamación moderada
104	R341	20	Inflamación moderada
105	R342	33	Micosis moderada



Anexo 3: Índices de Calidad (IC) y porcentaje de eficacia por láminas individuales procesadas con el PAP convencional.

Calidad Citoplasmática			Distrib	ución Í	ndices de (Calidad (IC) - PA	P conver	ncional		
Limina									Prese	ervaci	ón de
Lámina C C Eficacia N N Eficacia P P Eficacia											_
1 971 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 972 3 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 973 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 4 974 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 5 975 2 0.67 67% 1 0.33 33% 2 0.67 67% 6 976 3 1.00 100% 3 1.00 100% 7 H1 2 0.67 67% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 7 H1 2 0.67 67% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 1 0.33 33% 3 1.00 100% 1 0.33 33% 3 1.00 100% 1 0.33 33% 3 1.00 100% 1 0.33 33% 3 1.00 100% 1 0.33 33% 3 1.00 100% 1 0.33 33% 3 1.00 100% 1 0.33 33% 3 1.00 100% 1 0.33 33% 11 H5 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 1 0.33 33% 11 H5 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 1		Lámina	_								
2 972 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 973 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 5 975 2 0.67 67% 1 0.33 33% 2 0.67 67% 6 976 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 9 H3 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 1 0.33 33% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 1 0.67 0	1		_	_						_	
3 973 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 4 974 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 5 975 2 0.67 67% 1 0.33 33% 2 0.67 67% 67% 6 976 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 7 H1 2 0.67 67% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 1 0.33 33% 3 3 3 3 3 3 3 3						_			_		
4 974 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 5 975 2 0.67 67% 1 0.33 33% 2 0.67 67% 6 976 3 1.00 100% 3 1.00 100% 7 H1 2 0.67 67% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 1 0.33 33% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3		_									
5 975 2 0.67 67% 1 0.33 33% 2 0.67 67% 6 976 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 67% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 8 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67<											
The color of the											
Record R											
8 H2 3 1.00 100% 1 0.33 33% 3 1.00 100% 9 H3 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 10 H4 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 12 H6 3 1.00 100% 2 0.67 67% 12 H6 3 1.00 100% 2 0.67 67% 14 H8 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 15 E1 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 15 E1 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 2											
9											
10											
11 H5 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 12 H6 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 2 0.67									_		
12 H6 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 13 H7 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 14 H8 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 15 E1 3 1.00 100% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 16 E2 3 1.00 100% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 17 M2 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 18 V1 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 2 <td></td>											
13 H7 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 14 H8 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 15 E1 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 16 E2 3 1.00 100% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 17 M2 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 18 V1 3 1.00 100% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 20 V3 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 21 S1 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3										1	
14 H8 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 15 E1 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 16 E2 3 1.00 100% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 17 M2 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 20 V3 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100%											
15 E1 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 16 E2 3 1.00 100% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 17 M2 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 18 V1 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 19 V2 3 1.00 100% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 20 V3 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 21 S1 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 22 S2 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 24 Ha2 3	_					_					
16 E2 3 1.00 100% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 17 M2 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 18 V1 3 1.00 100% 3 1.00 100% 19 V2 3 1.00 100% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 20 V3 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 21 S1 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 22 S2 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 23 Ha1 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 25 Ha2 3 1.00 100% 3											
17 M2 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 18 V1 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 19 V2 3 1.00 100% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 20 V3 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 21 S1 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 22 S2 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 23 Ha1 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 24 Ha2 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2<											
18 V1 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 20 V3 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 21 S1 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 22 S2 3 1.00 100% 2 0.67 67% 23 Ha1 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 24 Ha2 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 25 Ha3 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 26 Ha4 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100%											
19 V2 3 1.00 100% 2 0.67 67% 2 0.67 67% 20 V3 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 21 S1 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 22 S2 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 23 Ha1 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 1 0.33 33% 2 0.67 67% 1 0.33 33% 2 0.67 67% 3 1.00 100% <t< td=""><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></t<>											
20 V3 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 21 S1 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 22 S2 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 23 Ha1 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 24 Ha2 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 25 Ha3 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 25 Ha4 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 27 Ha5 1 0.33 33% 2 0.67 67% 1 0.33 33% 28 Ha6 3 <td></td>											
21 S1 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 22 S2 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 23 Ha1 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 24 Ha2 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 25 Ha3 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 26 Ha4 2 0.67 67% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 1 0.33 33% 28 Ha6 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 30 Ha8 3 1.00 100% 3 1.00 100%										1	
22 S2 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 23 Ha1 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 24 Ha2 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 25 Ha3 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 26 Ha4 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 27 Ha5 1 0.33 33% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 29 Ha7 1 0.33 33% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 30 Ha8 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 31 Ha9											
23 Ha1 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 24 Ha2 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 25 Ha3 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 26 Ha4 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 27 Ha5 1 0.33 33% 2 0.67 67% 1 0.33 33% 28 Ha6 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 29 Ha7 1 0.33 33% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 30 Ha8 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 31 Ha9 <td< td=""><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></td<>											
24 Ha2 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 25 Ha3 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 26 Ha4 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 27 Ha5 1 0.33 33% 2 0.67 67% 1 0.33 33% 28 Ha6 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 29 Ha7 1 0.33 33% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 30 Ha8 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 31 Ha9 1 0.33 33% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 32 Ha10 <td< td=""><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></td<>											
25 Ha3 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 26 Ha4 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 27 Ha5 1 0.33 33% 2 0.67 67% 1 0.33 33% 28 Ha6 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 29 Ha7 1 0.33 33% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 30 Ha8 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 31 Ha9 1 0.33 33% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 32 Ha10 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 33 Ha21 <											
26 Ha4 2 0.67 67% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 27 Ha5 1 0.33 33% 2 0.67 67% 1 0.33 33% 28 Ha6 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 29 Ha7 1 0.33 33% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 30 Ha8 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 31 Ha9 1 0.33 33% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 32 Ha10 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 33 Ha11 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100%		-									
27 Ha5 1 0.33 33% 2 0.67 67% 1 0.33 33% 28 Ha6 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 29 Ha7 1 0.33 33% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 30 Ha8 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 31 Ha9 1 0.33 33% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 32 Ha10 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 33 Ha11 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 34 Ha12 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100%											
28 Ha6 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 29 Ha7 1 0.33 33% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 30 Ha8 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 31 Ha9 1 0.33 33% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 32 Ha10 3 1.00 100% 3 1.00 100% 33 Ha11 3 1.00 100% 3 1.00 100% 34 Ha12 3 1.00 100% 3 1.00 100% 35 Ha13 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 36 Ha14 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100%									_		
29 Ha7 1 0.33 33% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 30 Ha8 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 31 Ha9 1 0.33 33% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 32 Ha10 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 33 Ha11 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 34 Ha12 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 35 Ha13 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 36 Ha14 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 37 Ha15											
30 Ha8 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 31 Ha9 1 0.33 33% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 32 Ha10 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 33 Ha11 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 34 Ha12 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 35 Ha13 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 36 Ha14 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 37 Ha15 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 38 Ha16											
31 Ha9 1 0.33 33% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 32 Ha10 3 1.00 100% 3 1.00 100% 33 Ha11 3 1.00 100% 3 1.00 100% 34 Ha12 3 1.00 100% 3 1.00 100% 35 Ha13 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 36 Ha14 3 1.00 100% 3 1.00 100% 37 Ha15 3 1.00 100% 3 1.00 100% 38 Ha16 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 39 Ha17 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 40 Ha18 3 1.00 100%		-									
32 Ha10 3 1.00 100% 3 1.00 100% 33 Ha11 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 34 Ha12 3 1.00 100% 3 1.00 100% 35 Ha13 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 36 Ha14 3 1.00 100% 3 1.00 100% 37 Ha15 3 1.00 100% 3 1.00 100% 38 Ha16 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 39 Ha17 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 40 Ha18 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 41 Ha19											
33 Ha11 3 1.00 100% 3 1.00 100% 34 Ha12 3 1.00 100% 3 1.00 100% 35 Ha13 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 36 Ha14 3 1.00 100% 3 1.00 100% 37 Ha15 3 1.00 100% 3 1.00 100% 38 Ha16 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 39 Ha17 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 40 Ha18 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 41 Ha19 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 42 Ha20											
34 Ha12 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 35 Ha13 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 36 Ha14 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 37 Ha15 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 38 Ha16 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 39 Ha17 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 40 Ha18 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 41 Ha19 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% <td></td>											
35 Ha13 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 36 Ha14 3 1.00 100% 3 1.00 100% 37 Ha15 3 1.00 100% 3 1.00 100% 38 Ha16 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 39 Ha17 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 40 Ha18 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 41 Ha19 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 42 Ha20 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 43 Ha21 3 1.00 100% 3 1.00 100%											
36 Ha14 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 37 Ha15 3 1.00 100% 3 1.00 100% 38 Ha16 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 39 Ha17 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 40 Ha18 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 41 Ha19 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 42 Ha20 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 43 Ha21 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 44 Ha22 3 1.00 100%											
37 Ha15 3 1.00 100% 3 1.00 100% 38 Ha16 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 39 Ha17 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 40 Ha18 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 41 Ha19 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 42 Ha20 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 43 Ha21 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 44 Ha22 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 45 Ha23 3 1.00 100%											
38 Ha16 2 0.67 67% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 39 Ha17 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 40 Ha18 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 41 Ha19 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 42 Ha20 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 43 Ha21 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 44 Ha22 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 45 Ha23 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 46 Ha24											
39 Ha17 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 40 Ha18 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 41 Ha19 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 42 Ha20 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 43 Ha21 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 44 Ha22 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 45 Ha23 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 46 Ha24 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67%										1	
40 Ha18 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 41 Ha19 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 42 Ha20 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 43 Ha21 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 44 Ha22 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 45 Ha23 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 46 Ha24 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67%											
41 Ha19 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 42 Ha20 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 43 Ha21 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 44 Ha22 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 45 Ha23 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 46 Ha24 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67%											
42 Ha20 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 43 Ha21 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 44 Ha22 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 45 Ha23 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 46 Ha24 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67%											
43 Ha21 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67% 44 Ha22 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 45 Ha23 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 46 Ha24 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67%											
44 Ha22 3 1.00 100% 3 1.00 100% 3 1.00 100% 45 Ha23 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 46 Ha24 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67%											
45 Ha23 3 1.00 100% 2 0.67 67% 3 1.00 100% 46 Ha24 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67%											
46 Ha24 3 1.00 100% 3 1.00 100% 2 0.67 67%											
										1	
	47	Ha25	2	0.67	67%	3	1.00	100%	3	1.00	100%

48	Ha26	3	1.00	100%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
49	Ha27	3	1.00	100%	3	1.00	100%	1	0.33	33%
50	Ha28	2	0.67	67%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
51	Ha29	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
52	Ch447	2	0.67	67%	1	0.33	33%	3	1.00	100%
53	Ch450	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
54	Ch451	3	1.00	100%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
55	Ch452	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
56	Ch453	2	0.67	67%	2	0.67	67%	2	0.67	67%
57	Ch454	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
58	J429	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
59	J430	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
60	J431	3	1.00	100%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
61	J432	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
62	J433	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
63	J434	3	1.00	100%	2	0.67	67%	2	0.67	67%
64	J435	2	0.67	67%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
65	J436	3	1.00	100%	3	1.00	100%	1	0.33	33%
66	J437	2	0.67	67%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
67	J438	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
68	1144	1	0.33	33%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
69	1145	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
70	1146	3	1.00	100%	3	1.00	100%	2	0.67	67%
71	1147	3	1.00	100%	2	0.67	67%	2	0.67	67%
72	1148	3	1.00	100%	3	1.00	100%	2	0.67	67%
73	1149	2	0.67	67%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
74	1150	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
75	1151	3	1.00	100%	3	1.00	100%	2	0.67	67%
76	1152	3	1.00	100%	3	1.00	100%	2	0.67	67%
77	1153	3	1.00	100%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
78	1154	2	0.67	67%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
79	1155	3	1.00	100%	1	0.33	33%	2	0.67	67%
80	1156	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
81	1157	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
82	1158	3	1.00	100%	2	0.67	67%	2	0.67	67%
83	1159	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
84	1160	2	0.67	67%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
85	1161	3	1.00	100%	3	1.00	100%	2	0.67	67%
86	1162	3	1.00	100%	1	0.33	33%	2	0.67	67%
87	1163	3	1.00	100%	3	1.00	100%	2	0.67	67%
88	1164	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
89	1165	3	1.00	100%	2	0.67	67%	2	0.67	67%
90	1166	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
91	1167	3	1.00	100%	3	1.00	100%	2	0.67	67%
92	A302	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
93	A303	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
94	A304	2	0.67	67%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
95	A305	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
96	A306	3	1.00	100%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
97	A307	2	0.67	67%	3	1.00	100%	2	0.67	67%
98	A308	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
99	A309	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
100	A310	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
101	A311	2	0.67	67%	1	0.33	33%	3	1.00	100%
102	E270	3	1.00	100%	2	0.67	67%	1	0.33	33%



103	E271	2	0.67	67%	3	1.00	100%	2	0.67	67%
104	E272	2	0.67	67%	1	0.33	33%	3	1.00	100%
105	E273	3	1.00	100%	2	0.67	67%	3	1.00	100%

Donde:

Puntaje- C: Puntaje en calidad citoplasmática.

IC- C: Índice de Calidad citoplasmática.

Puntaje- N: Puntaje en calidad nuclear.

IC- N: Índice de Calidad nuclear.

Puntaje- P: Puntaje en preservación de coloración (4 meses).

IC- P: Índice de Calidad en preservación de coloración.

Fórmula de porcentaje de eficacia:

$$\% \ Eficacia = \frac{Resultado \ obtenido}{Resultado \ deseado}*100$$



Anexo 4. Índices de Calidad (IC) y porcentajes de eficacia de láminas procesadas con el método REAP.

		Distrik	oución Íi	ndices de	Calidad	(IC) -	Método R	EAP		
		0		7.11	0 !!!					ón de
		Puntaje	(IC)	smática %	Puntaje	(IC)	iclear %	Puntaje	lorac (IC)	ion %
	Lámina	C	c	Eficacia	N	N	Eficacia	P	P	Eficacia
1	Y1	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
2	Y2	3	1.00	100%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
3	Y3	2	0.67	67%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
4	Y4	3	1.00	100%	2	0.67	67%	2	0.67	67%
5	Y5	2	0.67	67%	3	1.00	100%	2	0.67	67%
6	Y6	3	1.00	100%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
7	Y7	3	1.00	100%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
8	Y8	2	0.67	67%	2	0.67	67%	2	0.67	67%
9	Y9	3	1.00	100%	3	1.00	100%	2	0.67	67%
10	Y10	1	0.33	33%	1	0.33	33%	1	0.33	33%
11	Y11	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
12	Y12	2	0.67	67%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
13	Y13	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
14	Y14	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
15	Y15	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
16	Y16	1	0.33	33%	2	0.67	67%	2	0.67	67%
17	M36	2	0.67	67%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
18	Ау7	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
19	Ob7	3	1.00	100%	3	1.00	100%	2	0.67	67%
20	Ob8	2	0.67	67%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
21	J399	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
22	J400	3	1.00	100%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
23	J401	3	1.00	100%	3	1.00	100%	1	0.33	33%
24	J402	1	0.33	33%	1	0.33	33%	3	1.00	100%
25	J403	3	1.00	100%	2	0.67	67%	2	0.67	67%
26	J404	3	1.00	100%	2	0.67	67%	2	0.67	67%
27	J405	2	0.67	67%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
28	J406	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
29	J407	3	1.00	100%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
30	J408	2	0.67	67%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
31	J409	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
32	J410	1	0.33	33%	3	1.00	100%	2	0.67	67%
33	J411	3	1.00	100%	2	0.67	67%	1	0.33	33%
34	J412	3	1.00	100%	3	1.00	100%	2	0.67	67%
35	J413	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
36	J414	3	1.00	100%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
37	J415	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
38	J416	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%

39	J417	2	0.67	67%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
40	J417 J418	3	1.00	100%	1	0.33	33%	2	0.67	67%
41	J418 J419	3	1.00	100%	3		100%	3		
42	J419 J420	2	0.67	67%	2	1.00 0.67	67%	2	1.00 0.67	100% 67%
43	J420 J421	3	1.00		3	1.00	100%	3	1.00	100%
44	J421 J422	2	0.67	100% 67%	2	0.67	67%	2	0.67	67%
45	J422 J423	3	1.00	100%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
46	J425 J424	2	0.67	67%	3	1.00	100%	2	0.67	67%
47	J424 J425	3	1.00	100%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
48	J425 J426	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
49	J427	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
50	J427 J428	2	0.67	67%	2	0.67	67%	2	0.67	67%
51	A47	3	1.00	100%	3	1.00	100%	2	0.67	67%
52	L46	3	1.00	100%	2	0.67	67%	2	0.67	67%
53	L48	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
54	Y984	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
55	Y985	3	1.00	100%	1	0.33	33%	1	0.33	33%
56	Y986	2	0.67	67%	2	0.67	67%	2	0.67	67%
57	Y987	2	0.67	67%	3	1.00	100%	2	0.67	67%
58	Y988	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
59	Y989	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
60	Y990	2	0.67	67%	2	0.67	67%	1	0.33	33%
61	Y991	1	0.33	33%	3	1.00	100%	1	0.33	33%
62	Y992	2	0.67	67%	3	1.00	100%	2	0.67	67%
63	442	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
64	443	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
65	444	2	0.67	67%	2	0.67	67%	2	0.67	67%
66	445	3	1.00	100%	3	1.00	100%	2	0.67	67%
67	446	2	0.67	67%	1	0.33	33%	2	0.67	67%
68	447	3	1.00	100%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
69	448	2	0.67	67%	3	1.00	100%	2	0.67	67%
70	449	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
71	Y977	2	0.67	67%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
72	Y978	1	0.33	33%	1	0.33	33%	1	0.33	33%
73	Y979	3	1.00	100%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
74	Y980	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
75	Y981	2	0.67	67%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
76	Y982	3	1.00	100%	2	0.67	67%	2	0.67	67%
77	Y983	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
78	R315	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
79	R316	3	1.00	100%	2	0.67	67%	2	0.67	67%
80	R317	1	0.33	33%	2	0.67	67%	2	0.67	67%
81	R318	2	0.67	67%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
82	R319	3	1.00	100%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
83	R320	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%



84	R321	3	1.00	100%	2	0.67	67%	2	0.67	67%
85	R322	3	1.00	100%	1	0.33	33%	2	0.67	67%
86	R323	2	0.67	67%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
87	R324	3	1.00	100%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
88	R325	1	0.33	33%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
89	R326	3	1.00	100%	2	0.67	67%	2	0.67	67%
90	R327	2	0.67	67%	2	0.67	67%	2	0.67	67%
91	R328	2	0.67	67%	1	0.33	33%	1	0.33	33%
92	R329	3	1.00	100%	2	0.67	67%	2	0.67	67%
93	R330	2	0.67	67%	1	0.33	33%	3	1.00	100%
94	R331	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
95	R332	3	1.00	100%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
96	R333	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
97	R334	3	1.00	100%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
98	R335	2	0.67	67%	1	0.33	33%	1	0.33	33%
99	R336	3	1.00	100%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
100	R337	3	1.00	100%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
101	R338	3	1.00	100%	2	0.67	67%	3	1.00	100%
102	R339	3	1.00	100%	3	1.00	100%	2	0.67	67%
103	R340	2	0.67	67%	3	1.00	100%	3	1.00	100%
104	R341	3	1.00	100%	1	0.33	33%	2	0.67	67%
105	R342	2	0.67	67%	3	1.00	100%	3	1.00	100%

Donde:

Puntaje- C: Puntaje en calidad citoplasmática.

IC- C: Índice de Calidad citoplasmática.

Puntaje- N: Puntaje en calidad nuclear.

IC- N: Índice de Calidad nuclear.

Puntaje- P: Puntaje en preservación de coloración (4 meses).

IC- P: Índice de Calidad en preservación de coloración.

Fórmula de porcentaje de eficacia:

 $\% \ Eficacia = \frac{Resultado \ obtenido}{Resultado \ deseado}*100$



Anexo 5. Población estimada de la Microred JAE, y número de atendidos y atenciones, periodo 2021.

	Población M	icrored JAE 2021		
MICRORED JAE - 2021	Población masculina	Población femenina	Atendidos Femenino	Atenciones Femenino
C.S. Jose Antonio Encinas	7.841	7.959	15832	59984
C.S. 4 de Noviembre	7.223	7.331	3827	28845
P.S. Virgen de la Candelaria	911	925	654	6454
P.S. Habith Humanity	836	849	296	5463
P.S. Huerta Huaraya	416	422	34	944
C.S. Paucarcolla	1.786	1.812	1316	12862
P.S. Atuncolla	2.443	2.479	1001	12419
C.S. Coata	2.241	2.275	1534	14005
P.S. Sucasco	700	711	351	4303
P.S. Soraza	493	501	227	2543
P.S. Huatta	4.423	4.49	843	8165
P.S. S.M. de Porres Yanico	402	408	53	726
Total	29.714	30.163	25.968	156.713

Atendidos: Paciente nuevo + Paciente reingresante

Atenciones: Paciente nuevo + Paciente reingresante + Paciente continuador

Fuente: Oficina de Estadística e Informática Red Salud Puno.



Anexo 6. Casuística de muestras procesadas para citología cervical en el servicio de citodiagnóstico del C.S JAE en el periodo 2020.

Muestras Papani	colaou Proc	esadas - Mic	rored JAE An	ual 2020	
·	MUESTRAS NORMALES	% NORMALES	MUESTRAS ANORMALE S	% ANORMALE S	TOTAL MUESTRA S
MR. JOSE ANTONIO ENCINAS - 2020	543	78.5	149	21.5	692
C.S. JOSE ANTONIO ENCINAS	43	78.2	12	21.8	55
C.S. 4 DE NOVIEMBRE	306	84.5	56	15.5	362
P.S. VIRGEN DE LA CANDELARIA	32	88.9	4	11.1	36
P.S. HABITH HUMANITY	28	66.7	14	33.3	42
P.S. HUERTA HUARAYA	10	100.0	0	0.0	10
C.S. PAUCARCOLLA	30	73.2	11	26.8	41
P.S. ATUNCOLLA	26	53.1	23	46.9	49
C.S. COATA	22	95.7	1	4.3	23
P.S. SUCASCO	27	87.1	4	12.9	31
P.S. SORAZA	10	45.5	12	54.5	22
P.S. HUATTA	9	64.3	5	35.7	14
P.S. S.M. DE PORRES YANICO	6	85.7	1	14.3	7

Fuente: Oficina de Estadística e Informática Red Salud Puno

Anexo 7. Casuística de muestras procesadas para citología cervical en el servicio de citodiagnóstico del C.S JAE en el periodo 2021.

Muestras Papanicola	ou Procesac	das - Micror	ed JAE 1er Tri	imestre 2022	
·	MUESTRAS NORMALES	% NORMALES	MUESTRAS ANORMALES	% ANORMALES	TOTAL MUESTRAS
MR. JOSE ANTONIO ENCINAS - 2021	944	93.0	71	7.0	1015
C.S. JOSE ANTONIO ENCINAS	270	91.8	24	8.2	294
C.S. 4 DE NOVIEMBRE	192	95.0	10	5.0	202
P.S. VIRGEN DE LA CANDELARIA	52	82.5	11	17.5	63
P.S. HABITH HUMANITY	67	94.4	4	5.6	71
P.S. HUERTA HUARAYA	12	100.0	0	0.0	12
C.S. PAUCARCOLLA	52	80.0	13	20.0	65
P.S. ATUNCOLLA	86	90.5	9	9.5	95
C.S. COATA	37	50.0	37	50.0	74
P.S. SUCASCO	17	20.7	65	79.3	82
P.S. SORAZA	8	80.0	2	20.0	10
P.S. HUATTA	24	54.5	20	45.5	44
P.S. S.M. DE PORRES YANICO	3	100.0	0	0.0	3

Fuente: Oficina de Estadística e Informática Red Salud Puno

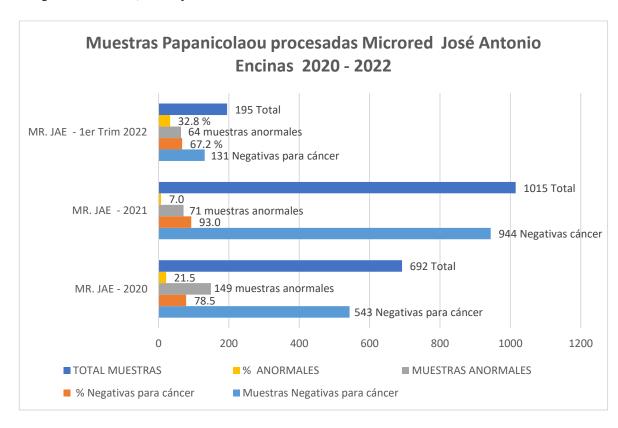


Anexo 8. Casuística de muestras procesadas para citología cervical en el servicio de citodiagnóstico del C.S JAE, durante 1er Trimestre 2022.

Muestras Papanicola	ou Procesac	das - Microre	ed JAE 1er Tr	imestre 2022	
	MUESTRAS NORMALES	% NORMALES	MUESTRAS ANORMALE S	% ANORMALE S	TOTAL MUESTRAS
MR. JOSE ANTONIO ENCINAS - 1er Trim 2022	131	67.2	64	32.8	195
C.S. JOSE ANTONIO ENCINAS	27	60.0	18	40.0	45
C.S. 4 DE NOVIEMBRE	44	95.7	2	4.3	46
P.S. VIRGEN DE LA	17	85.0	3	15.0	20
CANDELARIA					
P.S. HABITH HUMANITY	2	25.0	6	75.0	8
P.S. HUERTA HUARAYA	0	0.0	0	0.0	0
C.S. PAUCARCOLLA	5	71.4	2	28.6	7
P.S. ATUNCOLLA	11	47.8	12	52.2	23
C.S. COATA	10	66.7	5	33.3	15
P.S. SUCASCO	7	53.8	6	46.2	13
P.S. SORAZA	3	75.0	1	25.0	4
P.S. HUATTA	8	57.1	6	42.9	14
P.S. S.M. DE PORRES YANICO	0	0.0	0	0.0	0

Fuente: Oficina de Estadística e Informática Red Salud Puno

Anexo 9. Comparativa de total de muestras procesadas de la microred JAE, durante los periodos 2020, 2021 y 1er trimestre 2022.





Anexo 10. Diagnósticos de cribado de cáncer de cérvix para muestras procesadas de la Microred José Antonio Encinas durante el periodo 2021.

Diagnósticos de muestras procesadas Microred JAE - anual 2021

	25-29 años	30-39 años	40-49 años	50-65 años	Total	Porcentaje
Negativo para cáncer	321	240	131	252	944	93.00
Células escamosas y glandulares atípicas (ASCUS y AGC)	2	10	9	2	23	2.27
Lesión Intraepitelial cervical de bajo grado (NIC I)	5	11	9	4	29	2.86
Lesión Intraepitelial cervical de alto grado (NIC II, NIC III)	3	7	3	1	14	1.38
Cáncer in situ del cuello uterino no especificada	0	0	0	0	0	0.00
Cáncer invasor del cuello uterino	0	2	1	2	5	0.49
			Total M	uestras	1015	100.00

Fuente: Oficina de Estadística e Informática Red Salud Puno



Anexo 11. Instrumento de validación de datos de lectura bajo el microscopio, método REAP vs PAP convencional, C.S. JAE 2021

FICHA DE VALIDACIÓN DE	NSTRUMENTO DE INVES	STIGACIÓN
FICHA DE VALIDACION DE	145111011111111111111111111111111111111	SOLACIL CON ÁCIDO
Tesis: "EFICACIA DEL MÉTODO RÁPIDO Y ECO ACÉTICO COMO ALTERNATIVA AL PAPANICOI DE CUELLO UTERINO, EN CENTRO DE SALUD J	NÓMICO DE TINCION PAPAN AOU CONVENCIONAL EN DIA OSÉ ANTONIO ENCINAS, PUN	AGNÓSTICO DE CÁNCER 10 2021"
I. Datos generales del evaluador experto:		
Datos del experto que evalúa la herramienta o	le trabajo:	
Félix Paul garnica A		
Grado Académico, especialidad:		
Médio Civajano. Aná	tomonatólogo	
means cityans. Time		
Institución donde labora:		
Centro de Salua José	Antonio Encina	5
Tacista: Bach Marlon Diaz Espinoza		
Tesista: Bach. Marlon Díaz Espinoza		
Tesista: Bach. Marlon Díaz Espinoza II. Aspectos de validación:		
II. <u>Aspectos de validación:</u> Características celulares y nucleare:		el PAP convencional.
II. Aspectos de validación: Características celulares y nucleare: Indicador de evaluación del instrumento	s entre el método REAP, y e Método REAP	el PAP convencional. PAP convencional
Características celulares y nucleares indicador de evaluación del instrumento Tinción citoplasmática	Método REAP	PAP convencional. PAP convencional
Características celulares y nucleares Indicador de evaluación del instrumento Tinción citoplasmática Bordes celulares bien diferenciados		PAP convencional
Características celulares y nucleares indicador de evaluación del instrumento Tinción citoplasmática	Método REAP 3 puntos	PAP convencional (3) puntos
II. Aspectos de validación: Características celulares y nucleares indicador de evaluación del instrumento Tinción citoplasmática Bordes celulares bien diferenciados Bordes celulares distinguibles Bordes indistinguibles Tinción nuclear	3 puntos 2 puntos 1 punto	3 puntos 2 puntos 1 punto
II. Aspectos de validación: Características celulares y nucleares Indicador de evaluación del instrumento Tinción citoplasmática Bordes celulares bien diferenciados Bordes celulares distinguibles Bordes indistinguibles Tinción nuclear Núcleo azulado bien delimitado	3 puntos 2 puntos 1 punto	3 puntos 2 puntos 1 punto 3 puntos
II. Aspectos de validación: Características celulares y nucleare: Indicador de evaluación del instrumento Tinción citoplasmática Bordes celulares bien diferenciados Bordes celulares distinguibles Bordes indistinguibles Tinción nuclear Núcleo azulado bien delimitado Núcleo moderadamente delimitado	3 puntos 2 puntos 1 punto 3 puntos 2 puntos	3 puntos 2 puntos 1 punto 3 puntos 2 puntos 2 puntos 2 puntos 2 puntos
II. Aspectos de validación: Características celulares y nucleares Indicador de evaluación del instrumento Tinción citoplasmática Bordes celulares bien diferenciados Bordes celulares distinguibles Bordes indistinguibles Tinción nuclear Núcleo azulado bien delimitado Núcleo moderadamente delimitado Núcleo tenue, indistinguible	3 puntos 2 puntos 1 punto	3 puntos 2 puntos 1 punto 3 puntos
II. Aspectos de validación: Características celulares y nucleare: Indicador de evaluación del instrumento Tinción citoplasmática Bordes celulares bien diferenciados Bordes celulares distinguibles Bordes indistinguibles Tinción nuclear Núcleo azulado bien delimitado Núcleo moderadamente delimitado	3 puntos 2 puntos 1 punto 2 puntos 1 puntos 2 puntos 1 puntos	3 puntos 2 puntos 1 punto 3 puntos 2 puntos 1 punto 3 puntos 2 puntos 1 punto
II. Aspectos de validación: Características celulares y nucleares Indicador de evaluación del instrumento Tinción citoplasmática Bordes celulares bien diferenciados Bordes celulares distinguibles Bordes indistinguibles Tinción nuclear Núcleo azulado bien delimitado Núcleo moderadamente delimitado Núcleo tenue, indistinguible Tiempo de coloración (minutos) Preservación en el tiempo (4 meses) Óptima	3 puntos 2 puntos 1 punto 3 puntos 2 puntos 1 punto 7 puntos 1 punto 1 punto	3 puntos 2 puntos 1 punto 3 puntos 2 puntos 1 punto 3 puntos 1 punto 3 puntos 1 punto
Características celulares y nucleares Indicador de evaluación del instrumento Tinción citoplasmática Bordes celulares bien diferenciados Bordes celulares distinguibles Bordes indistinguibles Tinción nuclear Núcleo azulado bien delimitado Núcleo moderadamente delimitado Núcleo tenue, indistinguible Tiempo de coloración (minutos) Preservación en el tiempo (4 meses) Óptima Regular	3 puntos 2 puntos 1 punto 3 puntos 2 puntos 1 punto 7 punto 1 punto 2 puntos 1 punto 2 puntos 2 puntos 2 puntos 2 puntos	3 puntos 2 puntos 1 puntos 2 puntos 2 puntos 2 puntos 1 punto 3 puntos 2 puntos 2 puntos 2 puntos 2 puntos
II. Aspectos de validación: Características celulares y nucleares Indicador de evaluación del instrumento Tinción citoplasmática Bordes celulares bien diferenciados Bordes celulares distinguibles Bordes indistinguibles Tinción nuclear Núcleo azulado bien delimitado Núcleo moderadamente delimitado Núcleo tenue, indistinguible Tiempo de coloración (minutos) Preservación en el tiempo (4 meses) Óptima	3 puntos 2 puntos 1 punto 3 puntos 2 puntos 1 punto 7 puntos 1 punto 1 punto	3 puntos 2 puntos 1 punto 3 puntos 2 puntos 1 puntos 2 puntos 1 punto 3 puntos 1 punto
Características celulares y nucleares Indicador de evaluación del instrumento Tinción citoplasmática Bordes celulares bien diferenciados Bordes celulares distinguibles Bordes indistinguibles Tinción nuclear Núcleo azulado bien delimitado Núcleo moderadamente delimitado Núcleo tenue, indistinguible Tiempo de coloración (minutos) Preservación en el tiempo (4 meses) Óptima Regular	Método REAP 3 puntos 2 puntos 1 punto 3 puntos 2 puntos 1 punto M/M 3 puntos 2 puntos 1 punto 1 puntos 2 puntos 2 puntos 1 puntos	3 puntos 2 puntos 1 puntos 2 puntos 2 puntos 2 puntos 1 punto 3 puntos 2 puntos 2 puntos 2 puntos 2 puntos
Características celulares y nucleares Indicador de evaluación del instrumento Tinción citoplasmática Bordes celulares bien diferenciados Bordes celulares distinguibles Bordes indistinguibles Bordes indistinguibles Tinción nuclear Núcleo azulado bien delimitado Núcleo moderadamente delimitado Núcleo tenue, indistinguible Tiempo de coloración (minutos) Preservación en el tiempo (4 meses) Óptima Regular Subóptima (desvanecimientos)	Método REAP 3 puntos 2 puntos 1 punto 2 puntos 1 punto 0 mm 3 puntos 2 puntos 1 punto 4 puntos 1 puntos 1 puntos 1 puntos 1 puntos	PAP convencional 3 puntos 2 puntos 1 puntos 2 puntos 1 puntos 2 puntos 2 puntos 1 punto 30 multos 2 puntos 1 puntos 2 puntos 1 puntos
Características celulares y nucleares Indicador de evaluación del instrumento Tinción citoplasmática Bordes celulares bien diferenciados Bordes celulares distinguibles Bordes indistinguibles Bordes indistinguibles Tinción nuclear Núcleo azulado bien delimitado Núcleo moderadamente delimitado Núcleo tenue, indistinguible Tiempo de coloración (minutos) Preservación en el tiempo (4 meses) Óptima Regular Subóptima (desvanecimientos)	Método REAP 3 puntos 2 puntos 1 punto 2 puntos 1 punto 0 mm 3 puntos 2 puntos 1 punto 4 puntos 1 puntos 1 puntos 1 puntos 1 puntos	PAP convencional 3 puntos 2 puntos 1 puntos 2 puntos 1 puntos 2 puntos 1 punto 30 Mai 3 puntos 2 puntos 1 puntos 2 puntos 1 puntos
Características celulares y nucleares Indicador de evaluación del instrumento Tinción citoplasmática Bordes celulares bien diferenciados Bordes celulares distinguibles Bordes indistinguibles Bordes indistinguibles Tinción nuclear Núcleo azulado bien delimitado Núcleo moderadamente delimitado Núcleo tenue, indistinguible Tiempo de coloración (minutos) Preservación en el tiempo (4 meses) Óptima Regular Subóptima (desvanecimientos)	Método REAP 3 puntos 2 puntos 1 punto 3 puntos 2 puntos 1 punto M/M 3 puntos 2 puntos 1 punto 1 puntos 2 puntos 2 puntos 1 puntos	3 puntos 2 puntos 1 punto 3 puntos 2 puntos 1 punto 3 puntos 2 puntos 1 punto 3 puntos 1 punto 3 puntos 1 punto 3 puntos 2 puntos 1 puntos



Anexo 12. Herramienta para toma de muestra de citología cervical por el servicio de Ginecología y obstetricia, C.S. JAE 2021.

umero lámina asignada: 51 HC		
úmero lámina asignada:		
Recomendaciones para la toma de muestra de citología cervical.		
Recomendaciones previas a la toma de muestra.		
Preferentemente será tomada fuera del período de menstruación.		
Posterior al parto, el momento recomendado es a partir de las ocho semanas		
No deben efectuarse duchas vaginales ni medicamentos en las 24 h previas a la	toma	
El frotis será tomado antes del tacto vaginal		
No realizar biopsia vaginal, cervical o endometrial antes de tomar la muestra		
OBTENCIÓN DE LA MUESTRA	1 0	eck list
Orientación y Preparación de la paciente.	SP	No
Llenar la solicitud de examen citológico cérvico-uterino.	SP	No
 Colocar a la paciente en posición para examen ginecológico. (es necesaria la visualización directa del exocérvix y el orificio externo) 	Si	No
No realizar tacto vaginal antes de la obtención de muestra.	(SD	No
 Introducir el espéculo vaginal, lo cual puede facilitarse usando agua si es necesario. 	(\$)	No
 Si se detecta presencia de sangrado o flujo antes de la toma de muestra, se procede a limpiar cuidadosamente los fondos de saco con torunda de algodón SIN TOCAR EL CUELLO UTERINO. 	Si	No.
Para el exocérvix y de la zona de transformación, introducir la espátula de	_	
Ayre o el citocepillo dirigiendo su extremo más largo a través del orificio exocervical, y recoger las células girando 360°, teniendo siempre el cuidado de no producir concreta.	(3)	No
de no producir sangrado. Para los casos en que se evidencia la zona de transformación endocervical		
por fuera del orificio externo (ectropión), el procedimiento de toma de muestra o raspado se realiza directamente de esta zona, no siendo necesaria la introducción de la espátula por el orificio.	Sí	No
Realizar el extendido uniformemente formando una capa delgada SIN GRUMOS.	(Si)	No
Envío oportuno de las muestras	(3)	Ne
Transporte adecuado de las laminillas para su COLORACIÓN.	(SI)	No No
Recomendaciones tomadas de "Manual de Procedimientos para el Diagnóstico en Citología (

Fuente: Adaptada de "Manual de procedimientos para el diagnóstico en Citología cérvico uterína" MINSA²⁹ Perú 2005, actualización 2015.



Anexo 12.1. Herramienta validación de instrumento de medición

