



Implementación del Foldscope como dispositivo de diagnóstico de cáncer cervical: un estudio de verificación y evaluación

Jeel Moya-Salazar,* Marcos Bruno,‡ Víctor Rojas-Zumaran,§
 Saad Bhamla,|| Manu Prakash||

Palabras clave:

Cáncer cervical,
 microscopía,
 Foldscope,
 diagnóstico,
 oncología.

Key words:

Cervical cancer,
 microscopy,
 Foldscope,
 diagnosis,
 oncology.

* Departamento de Ciencias Celulares y Moleculares, Facultad de Ciencias y Filosofía. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima 51001, Perú.

‡ Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza M5502JMA, Argentina.

§ Área de Citología, Hospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé, Lima 51001, Perú.

|| Prakash Laboratory, Bioengineering, Stanford University, CA 94305, EUA.

Correspondencia:
 Jeel Moya-Salazar
 Jr. Pacífico 957,
 Urb. Sn. Felipe, Lima
 07, Lima, Perú.
 Tel: 51 1487 3681
 Móvil: 51 1986014954
 E-mail: jeel.moya.s@
 upch.pe

Recibido:
 06/07/2016
 Aceptado:
 18/08/2016

RESUMEN

Objetivo: Implementar, verificar y evaluar la aplicación del Foldscope en el cribado de cáncer cervical en citología exfoliativa convencional. **Material y métodos:** Se realizó una investigación exploratoria, cuasiexperimental a doble ciego en Prakash Lab, Departamento de Bioingeniería, Stanford University, durante mayo de 2016. Se seleccionaron 10 láminas de citología cervical, cuatro negativas para lesión intraepitelial o malignidad (NLIM) y seis con alteraciones cervicouterinas. Tanto en el Foldscope como por microscopía óptica se evaluaron las características citológicas en frotis con lentes de 10x y 40x. Se utilizó la microfotografía, proyección de imágenes y la *image station*. El análisis estadístico se realizó con IBM SPSS. **Resultados:** A partir de la comparación de las imágenes entre el Foldscope y el microscopio óptico, se evidenciaron las mismas características citológicas en las células tanto de NLIM como lesiones preneoplásicas y neoplásicas ($p < 0.001$). Sin embargo, el Foldscope mostró claras faltas de nitidez alrededor del centro focal y limitaciones en el enfoque, por lo que fue necesario, las más de las veces, el uso de la *image station* y de la proyección de imágenes. **Conclusiones:** El Foldscope constituye una herramienta extraordinaria para el diagnóstico de cáncer cervical; pese a sus claras limitaciones, pueden realizarse mejoras para transformarlo en un dispositivo costo-efectivo de uso exclusivo en el diagnóstico de cáncer.

ABSTRACT

Objective: To implement, monitor and evaluate the implementation of Foldscope in the screening of cervical cancer in conventional exfoliative cytology. **Material and methods:** An exploratory, quasi-experimental double-blind research was conducted in Prakash Lab, Department of Bioengineering at Stanford University during May 2016. We selected 10 slides of cervical cytology, four negative for intraepithelial lesion or malignancy (NLIM) and six with cervical uterine abnormalities. The cytological characteristics of the smears were evaluated with both Foldscope and optical microscopy with 10x and 40x magnification lenses. Microphotography, an image station tool and image projection were used. Statistical analysis was performed using IBM SPSS. **Results:** From the comparison of images between the optical microscope and Foldscope, the same cytological features were found in the cells of both NLIM and preneoplastic or neoplastic lesions ($p < 0.001$). However, the Foldscope evidenced a clear lack of clarity around the focal point and constraints in focus, which made necessary, more often than not, the use of the image station and image projection. **Conclusions:** Foldscope is an extraordinary tool for the diagnosis of cervical cancer; despite its obvious limitations, it is able to receive improvements to be made a cost-effective device exclusively for cancer diagnosis.

«Cuando una mujer se muere de cáncer de cuello uterino, todos los gobiernos del mundo deberían avergonzarse.»

W. Rivoire

INTRODUCCIÓN

Una de las grandes conquistas de la naturaleza fue el desarrollo del microscopio (del griego *mikros*: pequeño, *skopos*: observador); con este invento se le ha permitido al ser humano la observación y el conocimiento del di-

minuto entorno que lo rodea y compone. Con base en este concepto, Galileo Galilei realizó trabajos observacionales de la abeja, Marcello Malpighi llevó a cabo investigaciones tisulares y de órganos frescos, Robert Hooke descubrió la existencia de células y Anton van Leeuwenhoek describió por primera vez protozoarios, bacterias, espermatozoides y eritrocitos; estos resultados y otros posteriores permitieron construir y desarrollar la trascendental teoría celular.^{1,2}

Con el advenimiento de los avances tecnológicos durante el último siglo, se han propuesto

modificaciones en los microscopios que proporcionan mejores resultados para su uso; tal es el caso del microscopio de campo oscuro, la microscopia de contraste de fases, el microscopio de fluorescencia, el microscopio electrónico de transmisión (TEM) y el microscopio electrónico de barrido (SEM).^{3,4} Recientemente, se ha creado en la Universidad de Stanford un microscopio plegado de muy bajo costo (< un dólar), de papel, basado en el método de origami, fácilmente utilizable, armable y transportable, denominado «Foldscope» (pliegoscopia o foldoscopia), que permite el acercamiento de las comunidades a la microscopia, la educación en ciencias naturales, el cribado hematológico de malaria en diversos países, y se está buscando su aplicación en otro tipo de enfermedades.⁵ La implementación del Foldscope a diversas patologías en este momento constituye uno de los nuevos retos para los laboratorios encargados de validar esta herramienta diagnóstica para los principales problemas de salud pública global; tal es el caso del cáncer de cuello uterino (CCU).⁶

El CCU es, penosamente, la principal causa de mortalidad en países con bajo grado de desarrollo (aproximadamente 80% de las muertes a nivel mundial) y ocupa la cuarta posición en la lista de los cánceres más comunes que afectan a la población femenina globalmente.⁷ Además, esta enfermedad está relacionada con poblaciones con bajo sostenimiento sanitario y disparidades socioepidemiológicas.⁸⁻¹⁰

En estas poblaciones, la citología exfoliativa bajo la coloración de Papanicolaou (Pap test) tiene un gran impacto porque constituye la principal prueba del cribado de CCU; este impacto resulta substancial por su bajo costo, facilidad de uso y rendimiento diagnóstico.¹¹ Si bien existen hoy en día otras pruebas incluidas en la citología ginecológica con mejor *performance*, es innegable que el Pap test es la herramienta que tiene más impacto médico, sobre todo en poblaciones pobres con bajo grado de desarrollo.¹²

En ese sentido, el objetivo de esta investigación fue implementar, verificar y evaluar la aplicación del Foldscope en la citología exfoliativa cervical para la evaluación del cáncer cervical.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una investigación exploratoria, cuasiexperimental a doble ciego en el Laboratorio Prakash (Prakash Lab), Departamento de Bioingeniería, Universidad de Stanford (Palo alto, CA, EUA) y en el Área de Citología, Servicio de Anatomía Patológica, Departamento de Ayuda al Diagnóstico del Hospital Nacional Docente

Madre-Niño San Bartolomé (HONADOMANI SB) (Lima, Perú) durante mayo de 2016. En ambos casos se contó con aprobación de los comités de ética e investigación tanto para la validación como para el transporte de las muestras cervicales.

Muestras

Se seleccionaron 10 láminas de citología cervical, cuatro láminas con diagnóstico negativo para lesión intraepitelial o malignidad (NLIM) y seis con diagnóstico de alteraciones cervicouterinas (que incluyeron diagnósticos de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), lesión intraepitelial de bajo grado (LSIL), lesión intraepitelial de alto grado (HSIL) y carcinoma (SCC). Todas las muestras se procesaron por citología convencional (coloración ecológica modificada de Papanicolaou), correspondieron con diagnósticos establecidos durante 2015 por citotecnólogos (CT) y citopatólogos, y provienen en su mayoría de convenios del HONADOMANI SB con redes de salud.^{13,14} El reporte citológico se efectuó bajo la guía del sistema Bethesda 2014.¹⁵

Procesamiento

La evaluación y verificación de la aplicación del Foldscope en citología cervical se realizó en Prakash Lab. En principio, la evaluación se dividió en tres fases. Primero, luego de un coloquio sobre CCU con el equipo del laboratorio, donde se explicaron los alcances y las limitaciones de esta herramienta dentro del *screening* de CCU y se profundizó en analizar los detalles celulares óptimos para el reconocimiento de lesiones preneoplásicas y neoplásicas.

Segundo, se montó el Foldscope de acuerdo con las especificaciones del laboratorio; seguidamente, se verificaron (calibración) los lentes y la amplificación con láminas controles para 10x y 40x de aumento; finalmente, se evaluaron las estructuras de un mosquito con el Foldscope, haciendo hincapié en el ancho del lente, los ajustes micro- y macrométricos, la opacidad del campo, la potencia de foco y el campo de análisis central.²

Tercero, se procedió a evaluar las características citológicas de los extendidos cervicales con lentes de 10x y 40x tanto con Foldscope como por microscopia óptica en el microscopio binocular Nikon Eclipse TE2000-U (Nikon Instruments Inc., Tokio, Japón). En esta fase se utilizó la microfotografía digital para la comparación de los principales detalles citológicos con base en los componentes de calidad citológica descritos en el índice de calidad de tinción (ICT), las recomendaciones del sistema Bethesda 2014 y la *American Society of Cytology*.¹⁵⁻¹⁸

Para este propósito, se utilizó la herramienta de retratado para el Foldscope (*image station*); de la misma manera, se probó el sistema de proyección de imágenes del Foldscope en un cuarto oscuro, en 10x de aumento y con sistema de condensación adicionado al Foldscope (*figura 1*).

Análisis de datos

El análisis estadístico se realizó con IBM SPSS v.21 (Armonk, EUA) para Windows, donde se evaluó el estudio por frecuencias simples. En Microsoft Excel (Redmond, EUA) se registraron los datos de lectura (microfotografías) concernientes a detalles citológicos; aquí se estimó el porcentaje de diagnósticos positivos y negativos con el Foldscope comparado con microscopía óptica convencional.

Asimismo, la valoración total de los detalles citológicos fue realizada por tres CT experimentados (examinados por el «Programa de evaluación externa de desempeño en citología» PEED-Cytology) que, con base en los criterios de calidad citológica del ICT, realizaron la apreciación individual de la calidad de cada lámina. La evaluación del ICT consistió en la asignación de puntuaciones a cinco parámetros: morfología celular, panorama general de la tinción, patrón cromático y tinción nuclear, continuidad de membranas y *background*. La puntuación para cada parámetro fue en la escala de 0 a 10, siendo la máxima equivalente a la imagen citológica más óptima.¹³ Se evaluó la concordancia de valoración citológica entre citotecnólogos con el índice de correlación Kappa de Cohen.

RESULTADOS

De la evaluación se encontró 100% de correlación en las características citológicas entre ambos métodos. Tanto en los extendidos con citología normal como en aquéllos con anomalías cervicouterinas no se observaron varia-

ciones morfológicas y/o colorimétricas que interfirieran con la determinación citológica; en ese sentido, todos los resultados observados con el Foldscope coincidieron con el informe inicial de cribado cervical y con el análisis de laboratorio por microscopía óptica convencional.

Cuadro I. Valoración citológica con base en el índice de calidad de tinción (ICT) en el Foldscope y por microscopía óptica convencional por cada citotecnólogo.

Evaluadores	PEED-Cytology	Valoración citológica*	p
CT 1	$\kappa = 0.74$	0.7 (rango 0.6-0.8)	0.0001
CT 2	$\kappa = 0.89$	0.8 (rango 0.6-0.9)	0.0001
CT 3	$\kappa = 0.77$	0.7 (rango 0.6-0.8)	0.0002

* Características citológicas con base en la evaluación del índice de calidad de tinción.

A partir de la comparación fotomicrográfica entre el Foldscope y el microscopio óptico convencional, se evidenciaron las características citológicas con base en la evaluación del ICT, el cual obtuvo un índice global de 0.7 (ideal = 1) con valoraciones para el patrón cromático (0.8), la continuidad de la membrana nuclear (0.8) y la morfología citoplasmática (0.7), y los parámetros de *background* y flora bacteriana (0.6) (*cuadro I*).

Cuando se evaluó la concordancia de valoración citológica entre CT, se obtuvo un índice Kappa de 0.87 (CI 95%: 0.73-0.92). Los detalles celulares para el diagnóstico de citologías normales y neoplásicas coincidieron con los detalles propios de cada lesión. No se encontraron diferencias significativas entre diagnósticos (NLIM, ASC-US, LSIL, HSIL y carcinoma) ($p = 0.877$) para ambos métodos.

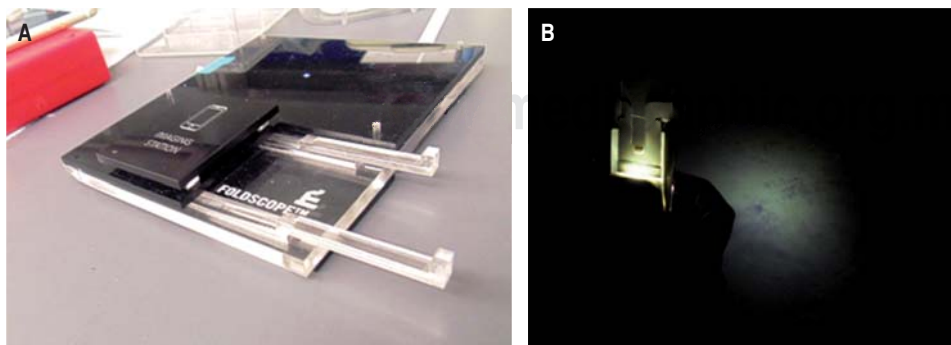


Figura 1.

Herramientas ligadas al Foldscope dentro de la evaluación de extendidos cervicales. **A.** *Image station*. **B.** Sistema de proyección de imágenes.

Las características citológicas fueron claramente apreciables (figura 2). Sin embargo, se evidenciaron mejor todos los componentes celulares y de *background* cuando se utilizó el *Image station*, durante la proyección

(figura 1) y cuando se evaluaron los extendidos celulares en el Focuslock v1.16f (figura 3), prototipo modificado de Foldscope que utiliza una «cuña» de papel con ángulo de inclinación superficial, que permite que el enfoque

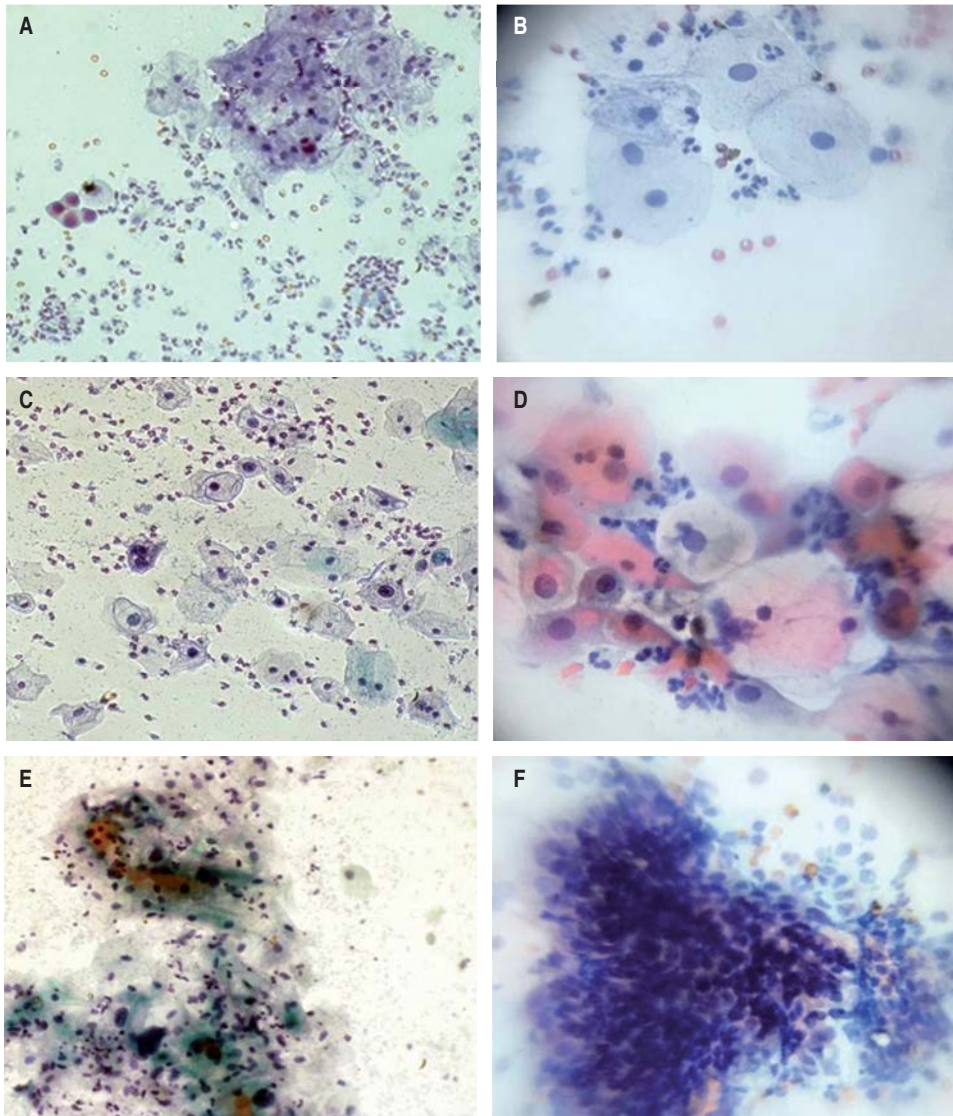


Figura 2.

Detalles citológicos con el Foldscope (figuras B, D y F) y con microscopía óptica (figuras A, C y E). A. NLIM (células endocervicales y cambios sugestivos de infección por vaginosis bacteriana). B. NLIM. C. ASC-US. D. ASC-US (células paraqueratósicas). E. LSIL. F. HSIL. Coloración modificada de Papanicolaou, citología convencional.

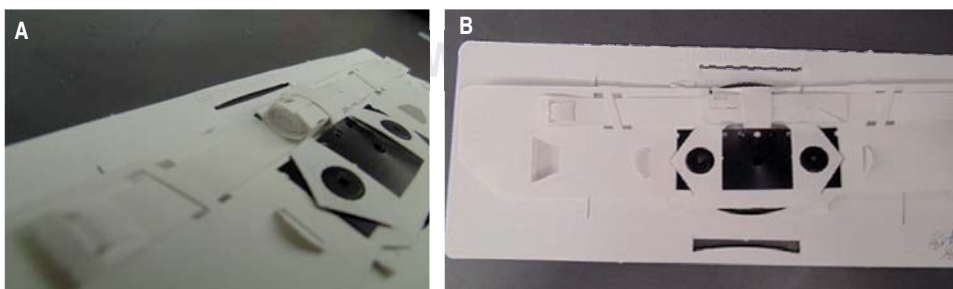


Figura 3.

Modificación del Foldscope convencional, sistema Focuslock v1.16f. A. Nótese el sistema de mejora de calidad de nitidez. B. Panorama general.

avance en pequeños incrementos y permanezca en el mismo lugar, mientras que el campo de visión se mueve.¹⁹

De la implementación del Foldscope en citología cervical se evidenciaron restricciones, como la imposibilidad de realizar la lectura completa de los extendidos cervicales dado el campo de lectura delimitado del Foldscope y las complicaciones en los ajustes del macrométrico y micrométrico mediante dobleces hacia adentro y afuera del Foldscope. En la verificación y evaluación las limitaciones fueron claras faltas de nitidez alrededor del centro focal y constricciones en el enfoque. Link: <https://microcosmos.foldscope.com/?p=16093>.

DISCUSIÓN

El estudio demostró la aplicación proporcionada del Foldscope en la evaluación de extendidos cervicales provenientes del cribado de CCU. En todos los casos se evidenció una conservación de la imagen citológica, sin alterarla y permitiendo su visualización conforme se observó en microscopía óptica, tanto durante el *screening* cervical como en su evaluación laboratorial.

Si bien la valoración citológica se vio afectada por las limitaciones ya descritas, éstas tuvieron un mejor manejo con el sistema de *image station*, que al mantener el Foldscope estático posibilitó graduar los ángulos de visualización de las imágenes, permitiendo la fotomicrografía citológica (*figura 2*). Del mismo modo, la proyección de imágenes facilitó la visualización total y con mejor nitidez que serviría como lo hace para diferentes tipos de preparados clínicos (urianálisis, examen directo de heces, etcétera), dentro de un nuevo sistema de evaluación de CCU con el Foldscope (*figura 1*).

El promedio de concordancia diagnóstica entre los CT fue de $\kappa = 0.80$; esto indica una concordancia diagnóstica muy buena en lectura citológica (PEDD-citología 2015).²⁰ Durante la evaluación fotomicrográfica no se encontraron diferencias significativas entre lectores ($p < 0.0001$), siendo la valoración global 0.7 (buena). Todos los evaluadores consideraron como moderadas las características citológicas correspondientes con *background* y flora bacteriana (0.6), ésta debido a la difícil diferenciación celular detallada en el Foldscope (*cuadro 1*). Las valoraciones nucleares (patrón cromático y continuidad de la membrana) obtuvieron las cifras más altas, en las cuales se evidenciaron todas las diferencias entre los extendidos citológicos normales, preneoplásicos y neoplásicos.^{15,21} Estas apreciaciones son considerablemente importantes en el diagnóstico de CCU, dado que las subestimaciones o las sobreestimaciones

diagnósticas generan una disminución del rendimiento diagnóstico.^{11,22} Cuando se evaluó la concordancia de valoración citológica entre CT, se obtuvo un índice kappa de 0.87 (CI 95%: 0.73-0.92). Los detalles celulares para el diagnóstico de citologías normales y neoplásicas coincidieron con los detalles propios de cada lesión. No se encontraron diferencias significativas entre diagnósticos (NLIM, ASC-US, LSIL, HSIL y carcinoma) ($p = 0.877$) para ambos métodos.

Otro aspecto importante durante la evaluación del Foldscope fue el ajuste focal con el sistema micrométrico y la imposibilidad de observación completa de los extendidos celulares a diversos campos de aumento focal (*figura 4*). Sobre esto último, el Foldscope cuenta con dos lentes (10x y 40x de aumento) que deben colocarse unitariamente; esto impide el normal cribado oncológico, que requiere una primera evaluación panorámica con un campo de visión amplio (10x o 20x aumento), para luego valorar las características citológicas que correspondan a alteraciones celulares (40x o 60x de aumento). De la misma forma, se presentó el problema del ajuste de nitidez con los métricos del dispositivo, que al no ser estables permiten la pérdida del campo de visión y, por consiguiente, de las células en evaluación. El Focuslock v1.16f (*figura 3*) posibilita una cuantiosa mejora a este respecto.¹⁹

La toma de muestra es el principal componente de la fase preanalítica en citología cervical. A este proceso se le atribuyen, en promedio, 53% de las causas de error, pese a que existen recomendaciones internacionales para el aseguramiento de la calidad en esta fase.^{15,23,24} La obtención y extensión de la muestra sobre la lámina constituyen los procesos con más variaciones, pues en la gran mayoría de casos no cumplen con un uniforme tamaño y disposición celular.^{14,25} Es por eso que se evidenció como una limitación la imposibilidad de realizar la lectura completa de los extendidos cervicales con el Foldscope dado su campo de lectura delimitado y la poca uniformidad y estandarización de los extendidos cervicales.

En la verificación y evaluación, las restricciones fueron claras faltas de nitidez en torno al centro focal y constricciones en el enfoque relacionadas directamente con los lentes de gran aumento. El Foldscope cuenta con microlentes esféricos (*spherical ball lens*) de 10x y 40x de aumento; estos objetivos posibilitan en aumento máximo de 1450x.^{5,26} Existen diferentes tipos de planos para los lentes y los objetivos en microscopía óptica convencional, tales como los objetivos acromáticos y de campo plano. Éstos deben ser considerados dentro de las futuras mejoras que permitan el perfeccionamiento de la apertura numérica, el índice de refracción y la

longitud de onda, que influyen directamente con la distancia mínima entre dos objetos y, por consiguiente, con la resolución y el límite de factibilidad de la imagen.²⁷ De esta manera, se proporcionarán aumentos útiles que permitan una optimización de la resolución y enfoque de la imagen, hecho inherente en el diagnóstico de CCU.

CONCLUSIONES

Si bien el Foldscope aún no es considerado un dispositivo médico diagnóstico, se están evaluando sus posibilidades aplicativas en diversos campos de la medicina. En ese sentido, este estudio señaló la importancia de este dispositivo en la evaluación y visualización de extendidos cervicales dentro del cribado de CCU.

Durante su implementación y evaluación se evidenció la posibilidad de leer los extendidos cervicales con algunas limitaciones, pero que puede ser aplicado a campañas de salud en centros de atención primaria urbanos, rurales e indígenas. Sin embargo, se requieren CT instruidos y experimentados para esta labor sanitaria, aunque esto representa una contrariedad actual, dado el reducido número de profesionales con este perfil en el Perú.

El CCU representa un reto para las instituciones sanitarias, que son los principales actores para su prevención y control. Es óptimo basarse, para ello, en herramientas *open source*, sostenibles y aplicables a diferentes realidades, que permitan a los laboratorios asegurar la calidad de los diagnósticos.

El Foldscope constituye una herramienta extraordinaria para el diagnóstico de cáncer cervical; pese a sus claras limitaciones, pueden realizarse mejoras para transformarlo en un dispositivo costo-efectivo de uso exclusivo en el diagnóstico de cáncer.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todo el personal del Departamento de Bioingeniería de Stanford University, al equipo de citología del Hospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé y a la Asociación Peruana de Citotecnólogos.

REFERENCIAS

- Curtis H, Barnes N. *Biología*. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana; 1993.
- Cohen M. *What is cell theory? Shaping modern science*. Canada: Crabtree Pub.; 2011.
- Parker V, Antony van Leeuwenhoek. *Bull Med Libr Assoc*. 1965; 53 (3): 442-447.
- Solomon E, Berf L, Martin D, Villee C. *Biología*. México: McGraw-Hill Internacional; 1992.
- Cybulski JS, Clements J, Prakash M. Foldscope: origami-based paper microscope. *PLoS One*. 2014; 9 (6): e98781.
- Basen-Engquist K, Paskett ED, Buzaglo J, Miller SM, Schover L, Wenzel LB et al. Cervical cancer behavioral factors related to screening, diagnosis, and survivors' quality of life. *Cancer*. 2003; 98 (9): 2009-2014.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC, Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013.
- Moya SJ, Pio DL. Prevalence of cervical-uterine abnormalities associated with poverty levels at "Hospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé" between 2011-2013. *Rev Invest Univ Norbert Wiener*. 2014; 3 (1): 89-99.
- Fernández de Casadevante V, Gil-Cuesta J, Cantarero-Arévalo L. Determinants in the uptake of the human papillomavirus vaccine: a systematic review based on European studies. *Front Oncol*. 2015; 5 (141): 1-13.
- Watson M, Saraiya M, Benard V, Coughlin SS, Flowers L, Cokkinides V et al. Burden of cervical cancer in the United States, 1998-2003. *Cancer*. 2008; 113: 2855-2864.
- Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer. A triumph or a tragedy. *JAMA*. 1989; 261 (5): 737-743.
- Papanicolaou GN. A new procedure for staining vaginal smears. *Science*. 1942; 95 (2469): 438-439.
- Rojas-Zumaran V, Moya-Salazar J. Validation of the ecological Papanicolaou stain for cervical cancer diagnosis. *Acta cytol. In pres*.
- Moya-Salazar J, Rojas-Zumaran V, Torres-Martínez R, Rosas-Vargas L. Calidad de los extendidos cervicouterinos dentro de la coloración de Papanicolaou para el cribado de cáncer cervical en Lima, Perú. *Rev Esp Patol*. 2016; 49: 7-18.
- Nayar R, Wilbur DC. *The Bethesda system for reporting cervical cytology. Definitions, criteria, and explanatory notes*. 3rd. ed. Cham: Springer; 2015.
- Acuña CR, Falla PA, Romaní RM. Evaluación de la técnica de tinción rápida CytoColor versus la tinción Papanicolaou en citología cérvico-vaginal [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Federico Villareal. Facultad de Tecnología Médica; 2006.
- Moya-Salazar J, Rojas-Zumaran V. Environmental Performance of xylene, hydrochloric acid and ammonia solution during Pap stain for diagnosing cervical cancer. *J Health Pollution*. 2016; 6 (11): 58-65.
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62 (3): 147-172.
- Prakash M. Focuslocking, field of view locking and using ambient light (table lamp) as illumination [Article Online]. [Fecha de acceso: 07-06-16] Available in: <https://microcosmos.foldscope.com/?p=16093>
- Salvetto M, Sandiford P. External quality assurance for cervical cytology in developing countries, experience in Peru and Nicaragua. *Acta Cytol*. 2004; 48: 23-31.
- Alonso de Ruiz P, Lazcano PE, Hernández AM. *Cáncer cervicouterino. Diagnóstico, prevención y control*. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2000.
- Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and

- follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 810-819.
23. Cooper K. Errors and error rates in surgical pathology: an Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology survey. *Arch Path Lab Med.* 2006; 130: 607-609.
 24. Longatto-Filho A, Schmitt FC. Cytology education in the 21st century: living in the past or crossing the Rubicon? *Acta Cytol.* 2010; 54: 654-656.
 25. Ramos-Ortega C, Díaz-Hernández M, Rodríguez-Moctezuma J, Domínguez-Gómez F. Satisfactory cervical cytologic smear against longitudinal exocervical smears. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014; 52 (6): 696-703.
 26. Doushkina V, Fleming E. Optical and mechanical design advantages using polymer optics. *Advances in Optomechanics.* 2009; 74: 24-31.
 27. Leica. La teoría del microscopio. Buffalo NY: Leica Microsystems Inc. Educational and Analytical Division; 2000; Rev A.

www.medigraphic.org.mx