

# **Patología hoy y en el futuro. Mirando el año 2000.**

**Pathology today and in the future up to the year 2000.**

**ARIAS STELLA Javier \*\***

\*Conferencia con motivo de la celebración del 25° aniversario de la fundación de la Asociación Peruana de Patólogos, 24 de enero de 1992, Colegio Médico del Perú.

\*Profesor Principal de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Hace 25 años la Sociedad Peruana de Anatomía Patológica y el capítulo de Anatomía Patológica de la Sociedad Peruana de Patología, en gesto de madurez y solidaridad, acordaron fusionarse para constituir la Asociación Peruana de Patólogos. Quienes éramos miembros de las anteriores instituciones y participamos de ese esfuerzo somos, a su vez protagonistas de lo que ha ocurrido en el campo de la Patología en las cuatro últimas décadas. Período en el que en el marco mundial hemos vivido tantas innovaciones y en el nacional tantas expectativas y frustraciones, que justifican la iniciativa de la actual directiva de nuestra Asociación de intentar alguna forma de balance.

Obviamente la tarea escapa a la posibilidad de tratamiento integral en una charla. Por ello debe escogerse una faceta del tema como punto de partida que sirva de estímulo para que con el concurso de otros, y más versados miembros de nuestra Asociación, podamos completar el cuadro de lo acontecido en esta etapa del siglo que termina.

## **EL SIGNO DE LA EPOCA:**

El período comprendido entre 1940 y el presente es uno en el que en todas las esferas de la actividad humana hemos vivido un común denominador: el cambio acelerado. En los campos social, político, científico y tecnológico hemos asistido a tal cantidad y velocidad de innovaciones que no sin razón se ha hablado del “choque del futuro” o de “el fin de la historia”. Vamos de sorpresa en sorpresa y a nadie extraña que lo que ayer parecía imposible, hoy sea realidad.

La experiencia vivida ha invitado también al análisis de lo acontecido y a la búsqueda de más seguros derroteros en la procura de la superación del hombre como individuo y como miembro de la sociedad. Se habla así de nuevos núcleos de poder mundial, de un mundo, de un mundo hegemónico para unos o multipolar para otros, de la globalización de la economía, de la necesidad de adecuar la población a las posibilidades del planeta, del peligro de la ruptura del equilibrio ecológico, y surge inquietante la pregunta ¿a dónde nos lleva la ciencia y la tecnología?

## **EL CAMBIO EN MEDICINA:**

En medicina estos fenómenos se ponen a diario en evidencia. Un joven estudiante de cualquiera de nuestras Facultades, ojeando sus textos o escuchando a sus profesores, tendrá dificultad en entender como es que los textos de Galeno se repitieron como dogma por catorce siglos. Hoy, es tal el conocimiento acumulado que es historia muy

pasada el sabio capaz de hablar, con alguna solvencia, de todos los temas médicos. En nuestros tiempos ni los especialistas de campos específicos son capaces de dominar toda la información de su área.

Frente a este amasijo de incontrolado nuevo conocimiento surgen los que condenan por absurdas las innovaciones y nos hablan de la yatrogenia como su consecuencia, los que reclaman la medicina natural y primitiva, los que reniegan de las nuevas tecnologías terapéuticas por sus costos e inaplicabilidad social, los que afirman que la modernidad está sembrando el ambiente con tantos carcinógenos que estamos a las puertas de un Apocalipsis. No extraña, por lo tanto, que hayan aparecido corrientes que propugnan una reorientación en el esfuerzo y gastos en los estudios e investigaciones médicas. La necesidad de un balance se hace pues patente también en Medicina.

### **PATOLOGIA AYER Y HOY:**

La Patología, nuestra especialidad, no es ajena a esta problemática. Comencemos con una aclaración que limitó el marco de nuestro discurso.

¿De que Patología hablaremos?

Entendemos la Patología como el estudio de la naturaleza misma de la enfermedad, de sus mecanismos de producción, características de desarrollo y evolución. Así comprendida podemos distinguir dos vertientes, Aquella que utiliza todas las técnicas imaginables, físicas, químicas, anatómicas, histológicas, y ultraestructurales, etc. Para encontrar respuestas a sus interrogantes, sin otro fin que el avanzar en el conocimiento, aquella que esta hermanada con la biología y otras ciencias básicas y que se da en los Laboratorios de Experimentación. Esa es la Patología Académica, la que nutre a nuestros cursos regulares en el segundo o tercer año del currículum médico. Pero tenemos también la vertiente pragmática. La que se da como auxiliar, cada vez más indispensable, del estudio de los pacientes individuales. La que no sin razón se ha denominado la Patología Diagnóstica o Quirúrgica. Aquella que va incorporando procedimientos y técnicas, originadas en la primera, en la medida que se muestran contributorias a su objetivo fundamental: definir con precisión la causa, tipo, variedad, extensión, alternativas terapéuticas y pronóstico de la dolencia individual en el paciente. Si bien es obvio que esta separación es artificiosa, no es menos cierto que se da en la práctica y que los patólogos nos dedicamos preferentemente a una u otra. Es a la segunda vertiente a la que habremos de referirnos en esta reflexión.

Así enmarcados respondamos a la pregunta. ¿Por la amplitud de su efecto social global cuál es o cuáles son, en la Patología Práctica, él o los aportes más salientes en estos últimos cincuenta años, flexible período de nuestro análisis?

Volquemos nuestra atención a las tecnologías introducidas en este período: Histoquímica, Histoenzimología, Cultivos de tejidos, Microscopía Electrónica, Citoespectrofotometría, Inmuno histoquímica y Citogenética. Algunos dirán, y es cierto, la Microscopía Electrónica nos ha permitido distinguir lesiones y definir entidades que con la morfología tradicional antes considerábamos idénticas. O que la Microscopía Electrónica hace posible afinar el diagnóstico como cuando frente a un melanoma amelanótico al microscopio de luz, nos revela los invisibles melanosomas. O que tanto o

más saliente es la histoquímica en ese caso o la citogenética en este otro, al dar información puntual imprescindible que define situaciones clínicas antes no manejables.



Otros alegarán que más importante es que en este período hemos reconocido y definido numerosas nuevas enfermedades. Ciertamente, Robert E. Fechner, Profesor de Patología en la Universidad de Virginia señala, recientemente, a las siguientes entidades, como totalmente reconocidas y aceptadas, usando técnicas convencionales, en 1990, que no existían en 1980: adenocarcinoma seroso papilar del endometrio, papilomatosis juvenil de la mama, carcinoma polimorfo de bajo grado de la glándula salivar, lipoma pleomórfico, cistoadenoma de células acinares pancreático y tumor rabdoide (1). No necesitamos mucho análisis para darnos cuenta que en casos estos “logros” no son más que redefiniciones y usos de nuevos nombres con un poquito de más información de detalle. Abramos las páginas de cualquier revista de Patología y encontraremos todos los días nuevas entidades ¿Es esto un real avance?. Dudoso. No en pocos casos representa pecoreo intelectual derivado de la presión y competencia del “publish or perish”.

En cierto también que en este período hemos cambiado varias veces la clasificación de los linfomas; y que conocemos mejor las lesiones névicas benignas, malignas y riesgosas, y en fin que hemos aprendido a reconocer cambios histológicos con algún significado evolutivo en la mastopatía fibroquística de la mama; ¿consecuencias prácticas? ...muy pocas, excepto por la mayor confusión originada entre patólogos.

De otro lado, numerosas novedades e innovaciones han tenido lugar al margen de la acción o control de los patólogos, pero que tienen importante impacto en la Patología. La epidemia de AIDS nos ha enseñado a reconocer inusuales infecciones, neoplasias y procesos linfoproliferativos. Los profundos avances en la inmunosupresión han facilitado más y audaces trasplantes originando un campo de estudio de la respuesta del huésped, antes insospechado. Se ha creado una nueva especialidad. Patología del Trasplante en el título de un seminario que sostendrá la American Society of Clinical Pathologist este año en Boston. Miremos y remiremos buscando ese logro más saliente y si lo medimos en función de su efecto social global, esto es por su consecuencia en los índices de morbilidad y mortalidad, tendremos que concluir qué, en este período, ha sido la Técnica de Papanicolaou y sus derivaciones, el aporte más significativo. Al haber hecho posible el diagnóstico precoz del cáncer del cuello uterino en todo el Mundo, ha disminuído y sigue disminuyendo la morbilidad y mortalidad por esta letal dolencia. Más no solo eso. El estudio Citológico sistemático permitió definir el concepto de “Ca.In-situ” y reconocer sus estadios previos en las condiciones que

sucesivamente se han denominado Displasia, Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) y ahora en un inútil juego de nomenclaturas Lesión Escamosa Intraepitelial (S.I.L.). Conceptos que se han extendido con provecho a otros órganos y tejidos. Hoy reconocemos, gracias al seminal trabajo de Papanicolaou, cada vez con mayor precisión las etapas premonitorias al desarrollo del cáncer en la piel, mucosa oro-faríngea, estómago, intestino, hígado, mama, etc. Es indudable que este reconocimiento precoz de lesiones que habrían de ser letales, sí tiene un concreto efecto social.

## **LA VORAGINE: TECNOLÓGICA EN PATOLOGÍA**

En los últimos tres lustros hemos asistido a una verdadera catarata de nuevas y sofisticadas tecnologías que han dejado estupefactos a los patólogos, sobre todo en medios pobres como el nuestro donde sentimos la incapacidad de incorporarlas. Se ha insinuado así el fantasma que en corto plazo quedamos fuera de carrera. Se nos acabó la faena: las nuevas tecnologías hacen obsoleta y eventualmente harán innecesaria a la patología tradicional que hemos aprendido. No se asusten. No creo en esa amenaza. Tampoco creo que debemos seguir cruzados de brazos en actitud egoísta e individual. La patología tradicional tiene todavía cuerda para rato pero no podemos permanecer expectantes ante algunos avances que sí son significativos. Pongamos las cosas en su propia perspectiva.

## **LA INMUNOHISTOQUÍMICA**

Sin duda una de las novedades de mayor impacto en la última década ha sido la introducción de las técnicas de la peroxidasa-antiperoxidasa y de la biotina-avidin en la inmunohistoquímica. Esta innovación superó las limitaciones y dificultades de los originales procedimientos utilizando anticuerpos fluorescente, que eran engorrosos además de requerir microscopía especial. Se ha hecho así posible detectar componentes específicos del citoesqueleto celular, otros constituyentes organelares o sustancias de secreción que individualizan y diferencian a las células (2). La gran ventaja de poder hacer estas definiciones en los cortes ordinarios incluidos en parafina explica el auge que ha alcanzado. Estas características hacen que, esta nueva tinción reemplace con ventaja a la Microscopía Electrónica. Por ejemplo, en el caso antes mencionado de un melanoma amelanótico al microscopio de luz, es más fácil practicar una tinción específica para H.M.B.-45, con idéntico, más rápido y menos costoso resultado, que usar para ese efecto la M.E. No podemos entrar aquí en los detalles y alcances de esta nueva tecnología. Discutir su real sensibilidad, las ventajas y limitaciones de los anticuerpos monoclonales, los cuidados que hay que tomar en la fijación para obtener resultados válidos, el significado de las reacciones cruzadas, cuales de los cientos y cientos de anticuerpos que se siguen incorporando al arsenal diagnóstico son en verdad útiles, etc. Queremos simplemente enfatizar algunos hechos básicos que fluyen de la experiencia acumulada. Como en todo procedimiento cuando surgió esta tecnología muchos dijeron: “eureka” ahora sí que podemos hacer diagnósticos definitivos e incuestionables. Si una célula contiene vimentina es de estirpe mesenquimal, y si contiene keratina es de estirpe epitelial y si contiene antígeno asociado al Factor VIII es endotelial. Se acabaron nuestros problemas de interpretación morfológica. Se pensaba así porque se aceptaba el concepto de que las células y por ende sus tumores tenían una diferenciación unidireccional. La información que se viene obteniendo demuestra que esto no es cierto. Muchas células y sus tumores exhiben una diferenciación multidireccional. Por ejemplo un indudable rhabdomyosarcoma, con bandas Z

demostradas por M-E, puede contener citokeratina o proteínas de neurofilamentos además de la actina y miosina. Pero una cosa muy importante, para nosotros, me refiero a los mayores que podemos considerarnos patólogos tradicionalistas, la morfología va de la mano con estas diferentes expresiones fenotípicas. Un mesotelioma que muestre un modelo con células fusiformes, que recuerdan a los fibroblastos, es probable que muestre vimentina, mientras que si su morfología es con células grandes poligonales de citoplasma amplio y con arreglo pseudopapilar, es probable que muestre keratina. Nos ayuda mucho, sin duda, la nueva tinción, pero la morfología clásica no deja de tener siempre su sitio en la mesa de análisis.

Finalmente en este tema también quisiera señalar otro hecho que se hace evidente de la información en acumulación. Nos sentimos apabullados y perdidos cuando vemos la cantidad de nuevos antígenos que con siglas individuales pretende definir a las células linfoides y sus tumores. ¿Que significa esta avalancha? En realidad hay múltiples antígenos que nos definen la estirpe B o T de la proliferación linfoide.

Esto es académicamente útil. También es muy útil el que a través de la identificación de otros antígenos podamos reconocer si estamos delante de una proliferación monoclonal (tumor) o no monoclonal. Pero el incremento de los nuevos antígenos está dirigido a reconocer el grado de maduración de la célula linfoide y la meta es poder distinguir por ese grado o nivel de maduración nuevas subdivisiones o casillas tumorales en un afán de encontrar correlaciones que tengan significación clínica. Hasta donde da mi información este objetivo todavía no se ha alcanzado.

De cualquier manera no cabe duda que, sin ser el panacea definidor que se pensó podrían significar, las inmunoperoxidasas avidina biotinas son, hoy, auxiliar complementario, indispensable, para el diagnóstico histológico y conviene decididamente profundizar su utilización en nuestro medio.

## **LA REVOLUCION TECNOLOGICA EN PATOLOGIA**

Lo que se ha llamado la Revolución Tecnológica en la Patología Moderna se deriva en realidad de dos revoluciones que toman partida en 1945, inmediatamente después de la segunda guerra mundial y que continúan hasta el presente (3).

La primera revolución tiene lugar cuando los avances en la instrumentación en automatización se aplica al laboratorio clínico mejorando sustantivamente la acumulación de información y la precisión analítica. La introducción de las computadoras no solo mejoraron el procesamiento y acumulación de datos, el cruce de información, la comunicación instantánea a distancia, sino que han permitido el desarrollo de nuevos instrumentos en los que se imbrican la morfología citológica o histológica y el análisis por computación.

La segunda revolución tuvo lugar en 1954 cuando en la revista Nature aparecen los dos breves trabajos de Watson y Crick sobre la estructura doble helicoidal del DNA y su significado para entender la genética molecular (premio Nobel de 1962).

Este aporte abrió todo el capítulo de lo que hoy llamamos la Patología Molecular, Ingeniería Biológica, Ingeniería Genética, Biología Molecular, que ha trasladado la

definición y comprensión de la naturaleza de la enfermedad del nivel fenotípico al más preciso y definitivo: el nivel genotípico (4,5).

Se comprende que al hablar de la revolución tecnológica en patología y mencionar novedades como Citometría de Flujo. Análisis Computarizado de Imágenes, o procedimientos como reacciones de hibridización, polimerasa para ampliar secuencias genéticas blanco, o términos como endonucleasas de restricción, exonucleasas, segmentos circulares de DNA capaces de autoreplicarse en las bacterias o plasmidios etc., alejados por algunos años de nuestras ciencias básicas, más de uno de nosotros se sienta abrumado y confundido (6,7,8).

No es para tanto. Más es el ruido que las nueces.

### **CITOMETRIA DE FLUJO Y ANALISIS DE IMÁGENES:**

De la primera revolución dos son las técnicas de mayor impacto y que debemos de considerar: la Citometría de Flujo y el Análisis de Imágenes. La Citometría de Flujo consiste, simplemente, en la medición simultánea de varios parámetros mientras circula una suspensión de células a través de un rayo de luz que deja su registro en detectores laterales que los convierten en señales electrónicas. La fuente de luz es usualmente rayos láser. Las señales electrónicas obtenidas son almacenadas y analizadas por una computadora que nos dará los datos programados o expresará los resultados deseados en una gráfica o histograma.

Se pueden analizar de cinco a seis mil células por segundo y cuantificar características como tamaño celular, granularidad celular, viabilidad celular, momento del ciclo celular, contenido de DNA, contenido enzimático, marcadores fenotípicos de superficie. Desde que las células se analizan en suspensión es lógico que la principal aplicación de esta técnica en patología se de en las enfermedades hematológicas y procesos linfoproliferativos. Sin embargo, se han desarrollado procedimientos para estudiar tumores sólidos e incluso para realizar estudios cuantitativos nucleares en material obtenido de bloques de parafina.

En la actualidad, en la patología diagnóstica practicada, la citometría de flujo ha demostrado su utilidad, además de las enfermedades hematológicas, en el diagnóstico y evaluación pronóstica del cáncer de la vejiga. Aquí, como en otros territorios, el estudio del ploidismo (DNA) correlaciona con el grado microscópico y la evolución clínica. Conviene tener presente, no obstante, que en algunas situaciones el análisis de DNA por citometría de flujo no es nada más que una manera más cara y sofisticada de proveerse de información que obtenemos con la microscopía de luz. En esta onda glamorosa de lo novedoso no deja de llamar la atención artículos, por supuesto no provenientes de patólogos, en los que se exalta el significado pronóstico de la determinación del ploidismo o de la fracción en fase S del DNA, en pacientes con cáncer de la mama en estadio I en los que no se menciona el tipo de carcinoma ni su grado histológico (9).

De cualquier manera, estamos delante de una técnica que por su valor académico y potencial práctico debe ameritar seriamente nuestra atención.

En el Análisis Computarizado de Imágenes se combina el Microscopio ordinario con la computación. Extendidos celulares o cortes histológicos convenientemente teñidos

proyectan imágenes que son analizadas y cuantificadas en la pantalla. Puede estudiarse casi los mismos parámetros que en la citometría de flujo. El análisis de imagen puede reforzar la patología diagnóstica cuantificando criterios citológicos individuales tales como tamaño nuclear, variaciones en tamaño y forma y grado de redondez nuclear. La técnica puede también ser aplicada a nivel arquitectural para cuantificar, por ejemplo, área microscópica de tumor. En un estudio reciente de adenocarcinoma prostático diagnosticado en resecciones transuretrales, el área de tumor calculada por el análisis de imágenes se encontró un mejor predictivo pronóstico que el basado en el método tradicional de medición calculando el porcentaje de fragmentos comprometidos. (10).

El análisis de imágenes sirve también para cuantificar las tinciones de inmunofluorescencia y de inmunohistoquímica, añadiendo otro valioso parámetro a estas observaciones.

El usar un microscopio ordinario y láminas corrientes permite una comparación más estrecha entre la observación tradicional y el análisis cuantitativo. Permite también escoger a voluntad los campos a estudiar. De otro lado, es una tecnología menos costosa que la citometría de flujo. Hasta ahora sus aplicaciones han sido esencialmente las mismas que la citometría de flujo. Sin embargo, la posibilidad de hacer estudios cuantitativos en extendidos de aspirados y frotis celulares de tumores sólidos le da a esta tecnología una enorme perspectiva. Por ello, no sin razón, el año pasado Linder ha caracterizado al análisis de imágenes digital como la quinta onda en el avance tecnológico en patología; siendo las cuatro primeras: Microscopía de luz, M-E, inmunohistoquímica y biología molecular.

Sin duda ésta es una tecnología que requerimos incorporar con urgencia.

## **LA PATOLOGÍA MOLECULAR-RECOMBINACION DEL DNA**

La segunda revolución, la más espectacular y promisoría está basada en las técnicas de recombinación y manipuleo del DNA Y RNA (5). Como sabemos el DNA es un polímetro de alto peso molecular constituido por bases de nucleótidos unidos entre si por una columna vertebral de azúcares (desoxiribosa). Estas desoxiribosas se unen a través de enlaces fosfóricos, de tal manera, que el carbono 5 de una desoxiribosa se articula con el carbono 3 del siguiente nucleótido y así sucesivamente.

En esta forma quedan constituidas hileras o cadenas de nucleótidos. En el núcleo el DNA existe en la forma de una molécula de doble hilera compuesta de dos filas complementarias de pares de bases de nucleótidos. Este fenómeno de la complementaridad es uno de los pilares de toda la tecnología. Cada nucleótido de una fila se aparea o empareja, por intermedio de enlaces hidrógeno, específicamente con un nucleótido de la otra fila. La Adenina es complementaria con la Timidina, y la Guanina con la Citocina. Para que los enlaces de hidrógeno se formen entre dos filas de ácido nucleicos complementarios es necesario que los puentes fosfóricos entre las desoxiribosas estén orientados en posición “anti paralela”.

La alta especificidad del emparejamiento de los nucleótidos complementarios es la base de la transmisión de la información genética del DNA y RNA mensajero durante la transcripción y para las síntesis de nuevas filas de DNA complementario a partir de una fila de DNA que sirve de plantilla (template) en la replicación.

Como sabemos también la especificidad de la información genética depende de la particular secuencia de las cadenas de nucleótidos.

Toda la tecnología de la recombinación del DNA comprende esencialmente las siguientes fases:

1. Denaturación del DNA: esto es separación de la doble hélice o doble fila de nucleótidos en filas singulares (ruptura de los enlaces hidrógeno). Esto se obtiene por calentamiento o por tratamiento con álcalis.

2. Segmentación de las hélices o filas de las cadenas de nucleótidos : Esto se consigue por tratamiento con enzimas. Las llamadas endonucleasas de restricción (de las que existen cientos y se obtienen de bacterias). Cada una segmenta secuencias específicas de 3 a 6 bases de nucleótidos o unidades genómicas.

Una vez fragmentadas estas secuencias (unidades genómicas o subgenómicas) pueden ser separadas o aisladas, por ejemplo, por medio de electroforesis. Las secuencias así individualizadas pueden eventualmente traspasarse sobre un agarrel (como ocurre en el procedimiento del Southern Blotting para el ADN y del Northern Blotting para el RNA).

3. Apareamiento o “annealing” de secuencias genómicas conocidas y marcadas con las secuencias blanco o problema : Esta etapa crucial se basa en el principio de la complementariedad de los nucleótidos.

Se puede usar marcadores radiactivos o inmunohistoquímicos que se conjugan con los probadores complementarios. Cuando la reacción se hace sobre los propios tejidos se habla de hibridación in situ.

La tecnología de recombinación del DNA se viene utilizando de manera creciente no sólo en patología sino en todas las especialidades médicas. Un listado de estas aplicaciones es el que sigue:

1. Identificación de secuencias genéticas responsables de enfermedades neoplásicas y no neoplásicas en el hombre: genes de la fibrosis quística y de la distrofia muscular de Duchenne.

2. Diagnóstico pre-natal y antenatal de enfermedades hereditarias (Hemofilia A).

3. Determinación de la susceptibilidad genética y predisposición a enfermedades tales como aterosclerosis y diabetes.

4. Diagnóstico preciso y clasificación de las enfermedades neoplásicas así como predicción del pronóstico y monitoreo terapéutico del paciente con cáncer.

5. Diagnóstico de las enfermedades infecciosas. En lugar de las tediosas búsquedas de gérmenes en tinciones directas o de los engorrosos y siempre lentos cultivos, la identificación específica del genoma del agente infeccioso, bacteriano o viral, puede lograrse con rapidez y pulcritud. La reciente incorporación de la llamada Reacción en



cadena de la Polimerasa, permite amplificar hasta un millón de veces un fragmento de DNA, y de esta manera en material muy escaso se puede hacer un diagnóstico etiológico preciso (11,12).

6. Evaluación de la sensibilidad y resistencia a drogas en enfermedades neoplásicas e infecciosas.

7. Determinación de la relación e identidad en trasplantes, pruebas de paternidad y medicina forense.

Hasta ahora todavía estas tecnologías desarrolladas en los laboratorios de investigación se usan sólo en proyectos pilotos o especiales en la clínica. Pero más y más vienen siendo reclamadas en los laboratorios clínicos y podemos prever que en el futuro no lejano la mayoría de ellas formarán parte de su arsenal diagnóstico rutinario. Un paso importante que está en marcha y que también debemos de tener en cuenta es la automatización de las tecnologías moleculares. Imaginemos lo que será el poder realizar de manera automatizada la extracción de ácidos nucleicos, la electroforesis, la amplificación, la síntesis y el secuenciamiento.

Aunque los aspectos éticos que están involucrados en estas tecnologías y sus costos pueden ser motivos de discusión, no cabe duda que las tecnologías de recombinación del DNA serán complemento muy importante, para el patólogo en el inmediato futuro. En resumen, en los últimos cincuenta años, al margen de las innovaciones producidas, el aporte más importante en la Patología Diagnóstica, medido por su efecto social global deriva de un procedimiento tradicional. El estudio Citológico de Papanicolaou ha variado la morbilidad y mortalidad por cáncer cervical en el mundo y ha permitido el reconocimiento de los cambios celulares iniciales y premonitorios de la enfermedad neoplásica en múltiples territorios y tejidos. La aspiración con aguja fina, que hoy se generaliza en todos los centros diagnósticos con gran provecho, por su precisión y bajo costo puede considerarse una derivación de aquel aporte también con profundo significado social.

En el período materia de esta reflexión (1940-1991) han aparecido numerosas nuevas tecnologías adoptadas a veces con euforia, en la esperanza que dieran respuesta definitiva a los grandes desafíos del diagnóstico médico, pero que con la acumulación de la información fueron comprobándose menos contributorias, hasta encontrar el nivel de técnicas útiles en situaciones definidas o salir por inútiles u obsoletas, del arsenal diagnóstico en patología. Por nuestra condición de país en desarrollo hemos conocido del auge y vivido la desaparición de algunas de ellas sin haberlas incorporado en nuestro medio: cultivos de tejidos, histoenzimología y citoespectrofotometría.

La experiencia anterior y nuestra continuada condición de país pobre nos obligan a actuar con prudencia y sagacidad ante la avalancha tecnológica del presente.

Creemos que la inmunohistoquímica con las técnicas de la peroxidasa – antiperoxidasa y avidinabiotina tienen ya un evidente campo de acción como auxiliar diagnóstico y que debemos incorporarlas en todos los Laboratorios con el carácter de “tinción especial”.

Debemos coordinar esfuerzos para contar con uno o dos centros de Citometría de Flujo, que sirvan de referencia. Todavía su campo de acción es limitado pero su futuro es promisorio.

Por ser de menor costo quizás un mayor número de centros pueden intentar incorporar la tecnología de Análisis Computarizado de Imágenes. Se trata de un procedimiento muy expeditivo llamado a convertirse en un rutinario auxiliar diagnóstico. Es fundamental que los Centros Universitarios vigoricen, si ya los han iniciado, o creen, si no existen, los laboratorios de Patología Molecular. Estos pueden dar servicios a solicitud de los Centros Clínicos. Sólo si contamos con tecnólogos especializados y experiencia acumulada estaremos en condiciones de absorber estas tecnologías cuando se incorporen al arsenal diagnóstico rutinario.

Mantengámonos alertas y permeables a todas las innovaciones pero convencidos que todavía, y por mucho tiempo, el diagnóstico por un procedimiento sofisticado requiere del control de los métodos clínicos. Como dijera, hace poco, el inteligente profesor González Cursi: “por sofisticada y moderna que sea una nueva técnica diagnóstica debemos dudar de ella si no armoniza el diagnóstico obtenido por los métodos tradicionales” (13).

En este veinticinco aniversario de la Asociación Peruana de Patología festejamos el promisorio horizonte que se abre con las nuevas tecnologías y con humildad y respeto rindamos honor y gloria a nuestra querida Hematoxilina-Eosina.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1.Fechner RE. Anatomic Pathology in the 1980s. A decade of New information and new challenges. *Am J Clin Path* 1991; 510-514.
- 2.Bigner SH, and Catherine G. Cytopathology During the 1980s. *Am J Clin Path* 1991; 96: 515-519.
- 3.Mc Lendon, WW. Technological Revolutions in Modern Pathology and Laboratory Medicine. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 3: 581-583.
4. Fenoglio-Preiser CM, and William CL. Molecular Biology and the Pathologist. General Principles and Applications. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 3:601.
- 5.Fenoglio-Preiser CM and William CL. Application of Molecular Biology to Diagnostic Pathology Special Course. United States and Canadian Academy of Pathology, 1990.
- 6.Penneys NS, Leonardi C. Polymerase Chain reaction: relevance for dermatopathology. *J Cutan Pathol*. 1991; 18:3-7.
- 7.Erich HA, Gelfand DH, Saiki RK. Specific DNA amplification, *Nature* 1988; 331: 461.
- 8.De Lellis RA, and Wolfe HJ. New techniques in gene product analysis. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 11: 620-627.
- 9.Clark GM, Dressler LG, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, Mc Guire WL. Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry *New Engl J Med* 1989; 320: 627.
- 10.Foucar E., Haake G. Dalton L, Pathak Dr., Lujan J.P. The area of cancer in transurethral resection specimens as a prognostic indicator in carcinoma of the prostate: a computer assisted morphometric study.

11. Koblet H. Contributions of Molecular Biology to Diagnosis. Pathogenesis and Epidemiology of infectious Diseases. *Experientia* 1987; 43: 1185.
12. Tenover FC. Diagnostic Deoxyribonucleic Acid Probes for Infectious Diseases. *Clinical Microbiology Reviews* 1988; 1:82.
13. Gonzalez-Crussi F. Significance of gene rearrangement (letter to the editor) *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 491.