

# La paradoja de Peto

**Félix J. Fojo, MD**

felixfojo@gmail.com

ffojo@homeorthopedics.com

**H**a pensado alguna vez por qué nuestro perro va a vivir menos que nosotros, o por qué las ballenas y los elefantes viven tanto mientras que los mosquitos, las mariposas y los ratones viven poco? Pues eso hizo hace 40 años Richard Peto, el epidemiólogo de la Universidad de Oxford. Él, hurgando entre las causas de muerte de los animales, y de los humanos, se dio cuenta de que el cáncer (una importante causa de muerte), cualquier tipo de cáncer, disminuye su frecuencia a medida que el animal es más grande; dicho de otra forma, mientras más células tiene un animal, menos formas de cáncer padece. Esto se denominó "Paradoja de Peto" o "Peto's Paradox".

Sabiendo que un cáncer nace de una sola célula, lo razonable era pensar que a más células mayor posibilidad estadística de que se forme un cáncer. Pero, la Paradoja de Peto demuestra lo contrario. Así, por ejemplo: Un adulto humano de 180 libras de peso (y 10 billones de células en su cuerpo) tiene más posibilidades de tener cáncer en su vida que una ballena de 80 000 libras y 10 000 trillones de células.

No tenemos una explicación clara, y sobra decir la importancia que tendría para la prevención del cáncer la posibilidad de dilucidar este misterio.

Los investigadores han buscado explicaciones encontrando que los animales más grandes tienen:

1. Mejor sistema inmunológico;
2. Mayor control de los mecanismos inflamatorios;
3. Mayor dotación de genes supresores de tumores;
4. Recambio celular (*somatic cell turnover*) más lento;
5. Telómeros más largos;
6. Metabolismo con menos radicales cancerígenos; y
7. Más recientemente, según el Prof. Katzourakis, una disminución progresiva de los oncovirus (*endogenous retroviruses*) unidos al ADN.

Sobre esto último, él nos brinda estos datos desde la genética molecular: Un ratón tiene en su ADN unos 3331 retrovirus endógenos, un humano 348 y una ballena delfín solo 55. Es un tema abierto a la investigación, pero los dejamos con otro dato que no se puede pasar por alto: mientras más grande es el animal menos hijos tiene. La reproducción es inversamente proporcional al tamaño. ¿Será este el precio a pagar? 



## CENTRO DE PATOLOGÍA AVANZADA DE PUERTO RICO

### OFRECIENDO UN SERVICIO DE ALTA CALIDAD DESDE EL 2002

- Estudios macroscópico y microscópico de tejidos, tintes especiales y otros.
  - Recogemos las muestras en su oficina médica diariamente.
  - Todos los materiales de colección de muestra y fijadores así como las instrucciones de los procedimientos de colección, almacenaje y transporte son provistos por CPAPR.
  - Aceptamos la mayoría de los planes médicos.



**Dr. Mario Quintero Aguiló**  
**Dra. Isabel Matos Llovet**  
**Dra. Delba Garrastegui**

**Dirección Física:**

Calle 8 Bloque I-32

Ext. Hermanas Dávila, Bayamón, P.R. 00959

**Dirección Postal:**

P.O. Box 363327

San Juan, P.R. 00936-3327

**787.995.1818 / 995.1671**

**Fax .787.995.1800**

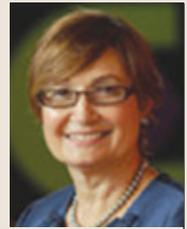
# Suplemento Especial Academia de Patología y Medicina de Laboratorio de Puerto Rico



Seminario Anual  
Academia de Patología  
18 y 19 de abril del 2015  
Sheraton Puerto Rico Convention Center

[www.patologosdepuertorico.org](http://www.patologosdepuertorico.org)

# El patólogo y los modelos de salud emergentes



**Maria Conte, MD, FCAP, JD**

Presidenta, Academia de Patología y Medicina de Laboratorio de Puerto Rico

Aunque las pruebas de laboratorio solo representan el 2% del total del costo de los cuidados de salud, estas impactan en cerca del 70% de todas las decisiones médicas clínicas. El dominio de la patología y de la medicina de laboratorio es extenso y, a la vez, se trata de una fuente poco explorada en relación con el valor que añade no solo para obtener el mejor diagnóstico sino también el más adecuado tratamiento del paciente.

Por otra parte, con el cambio de enfoque que proponen los sistemas de salud emergentes, cambio centrado en la atención de condiciones crónicas tales como el cáncer, se hace aún más relevante nuestra contribución en la prestación de servicios de salud ya que los patólogos estamos a la vanguardia en el manejo y en el conocimiento de los protocolos científicos de la medicina molecular o personalizada.

También somos los llamados a determinar la utilidad de las pruebas complejas y costosas. En este contexto, es pertinente señalar que del 30 al 50% de los gastos de salud se pueden categorizar como medicina innecesaria

asociada con una pobre selección de las pruebas de laboratorio y patológicas. La atención de esta situación requiere de fortalecer nuestra relación simbiótica con los médicos primarios, participando en foros multidisciplinarios, como por ejemplo juntas de tumores y comités de utilización, pero sobre todo identificando y desarrollando estrategias de valor añadido que resulten en tratamientos más apropiados, en menor estadía hospitalaria y en diagnósticos tempranos.

En resumen, debemos asumir nuestro compromiso con la calidad y el cuidado del paciente, y servir como agentes de cambio ante la aprobación del *Affordable Protection Care Act* que define una realidad distinta en la práctica de la profesión.

La Academia de Patología y Medicina de Laboratorio de Puerto Rico une su voz a los médicos primarios, a organizaciones de salud, a laboratorios clínicos, hospitales y laboratorios de patología en su esfuerzo continuo por brindar la medicina de más alta calidad a quienes son la razón de nuestra lucha, los pacientes, a los cuales servimos con dedicación y empeño. **G**

# Paradigmas de oncogénesis del VPH: Relación con el cáncer de cérvix y de cabeza y cuello

**Lurmag Orta, MD, FCAP, FASCP**

Patóloga Anatómica y Clínica  
Patología Oncológica Quirúrgica  
San Pablo Pathology Group  
Secretaría, Academia de Patología y  
Medicina de Laboratorio

Los avances científicos de la década de 1980 demostraron el rol que tienen los virus como agentes oncogénicos. Uno de los descubrimientos de mayor trascendencia es la asociación del virus de papiloma humano (VPH) como causante del cáncer de cérvix y las lesiones anogenitales. Veinte años más tarde, quedó establecida la importancia del VPH en la carcinogénesis del carcinoma de cabeza y cuello.

## Epidemiología del VPH

Existen cerca de 200 serotipos de VPH, clasificados en alto (ej. 16, 18) y bajo riesgo (ej. 6, 11) en base a los 2 patrones de interacción del virus con las células infectadas. El VPH de bajo riesgo interactúa con las células de manera transitoria, causando lesiones de bajo grado o siendo eliminado sin ser detectado clínicamente. En cambio, el VPH de alto riesgo causa una proliferación celular que persiste y aumenta el riesgo de una transformación maligna.

El 99% de casos de cáncer de cérvix se relaciona con el VPH de alto riesgo. Aun así, la mayoría de las personas infectadas no progresan a una lesión maligna. Las lesiones anogenitales causadas por el VPH afectan en mayor proporción a las mujeres.

Históricamente, el uso de tabaco era el mayor factor de riesgo para el cáncer de cabeza y cuello. En la actualidad, el VPH de alto riesgo es responsable de la mayoría de los tumores en la orofaringe (amígdalas, base de lengua y paladar). Estos pacientes, en su mayoría hombres, lo presentan a una edad más temprana y con menos factores de riesgo.

## Diagnóstico patológico

De acuerdo a las guías más recientes, el cernimiento\* con citología de cérvix (conocido como papanicolaou

o *pap smear*) debe realizarse en mujeres mayores de 21 años. La clasificación de Bethesda 2001 se utiliza para estratificar las lesiones en grupos de alto y bajo riesgo. Solo aquellas mujeres mayores de 30 años, o con diagnóstico de células atípicas (ASC-US) deben someterse a estudios de VPH. En este estudio se detecta el DNA viral de alto riesgo. Dependiendo del diagnóstico y características clínicas, se realiza una colposcopia para poder visualizar la lesión y tomar biopsias dirigidas.

### Clasificación Bethesda 2001 (modificada)

- Anomalías de células epiteliales: escamosas
  - o Células escamosas atípicas (ASC)
    - De significado indeterminado (ASC-US)
    - No puede descartar HSIL (ASC-H)
  - o Lesión epitelial escamosa de bajo grado (LSIL)
  - o Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL)
  - o Carcinoma de células escamosas

### Clasificación proyecto LAST (para cérvix)

- Displasia leve = LSIL - CIN 1
- Displasia moderada = HGSIL - CIN 2
- Displasia severa = HGSIL - CIN 3

\*CIN = Neoplasia intraepitelial cervical

La nueva terminología para lesiones precancerosas se estableció en la conferencia de consenso LAST (*Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project*) para establecer una nomenclatura más uniforme y reproducible. Esta clasifica las lesiones en alto y bajo grado, de manera similar a la clasificación de Bethesda 2001, de manera que los resultados se puedan comparar y las lesiones se puedan estratificar en grupos de diferente comportamiento biológico y manejo clínico.

El **p16** es un marcador subrogado (*surrogate marker*) para

el VPH, ya que refleja la activación de las oncoproteínas virales E6/E7, relacionadas con la proliferación del virus. Esta prueba se realiza mediante un estudio de inmunohistoquímica en los bloques de parafina. Se ha demostrado la utilidad de este marcador para distinguir las lesiones de alto grado de las lesiones reactivas benignas, ya que p16 está presente en el 99% de los casos de CIN-3, pero solo en el 5% de los casos de CIN-1. En casos selectos donde la citología es de alto grado pero no se encuentra una lesión histológica, se puede realizar el p16 para una evaluación más completa.

En cuanto a las lesiones de orofaringe, se siguen clasificando las lesiones precancerosas en displasia escamosa de bajo, moderado y alto grado (*mild / moderate / severe dysplasia*). El tipo de cáncer más común en lesiones VPH-positivas es el carcinoma escamoso de tipo basaloide (*squamous cell carcinoma of basaloid type*). En biopsias positivas para carcinoma se recomienda la prueba de p16 para estratificar a estos pacientes. En casos de duda, se puede realizar una prueba de VPH DNA. Hoy en día no se recomienda el cernimiento de VPH DNA en muestras de la cavidad oral, ya que no se conoce la relevancia, si alguna, de un resultado positivo.

### Implicancias clínicas

En mujeres mayores de 30 años con estudio de VPH positivo, se recomienda una colposcopia, ya que tienen un mayor riesgo de tener una lesión precancerosa, aún con una citología negativa.

En el caso del cáncer de cabeza y cuello, se ha demostrado que los tumores VPH-positivos responden mejor al tratamiento, con una mejor sobrevida y menos recurrencias en comparación con los VPH-negativos. En el pasado, los pacientes se presentaban con un estadio avanzado y, por lo tanto, se preferían la radiación y la quimioterapia a las resecciones quirúrgicas radicales. Ya que los tumores VPH-positivos se presentan como lesiones más pequeñas, en pacientes más saludables y con mejor pronóstico, la cirugía ha retomado su papel en el manejo clínico. La cirugía robótica es mínimamente invasiva y se utiliza para las resecciones transorales de estos tumores, a fin de evitar las complicaciones a largo plazo que afectan la calidad de vida del paciente. Una ventaja de la cirugía es poder definir un estadio patológico, incluyendo extensión del tumor, número de nódulos

linfáticos con metástasis, extensión extracapsular y evaluación de márgenes de resección. Un estudio reciente demostró que el estadio basado en el reporte de patología es diferente al estadio clínico en el 40% de los casos, evitando en un 24% de los pacientes el uso de terapia adyuvante. Con esta información se puede planear una terapia individualizada y, así, minimizar la morbilidad asociada a la terapia adyuvante.

### Prevención

A solo una década de la aprobación de la vacuna para el VPH, se ha demostrado que es del 90-98% eficaz en la prevención de infección de VPH de alto riesgo en la cérvix, reduciendo a su vez la incidencia de cáncer y las lesiones precancerosas. La aprobación de la vacuna tetravalente para ambos géneros supone la posibilidad de la prevención de otros tumores relacionados al VPH, como los de cabeza y cuello. Por lo tanto, es importante promover la vacunación en ambos géneros.

### Comentario

Estudios indican que todavía existen muchas dudas, tanto en los pacientes como en los proveedores de salud, sobre las formas de transmisión del VPH y las repercusiones de un diagnóstico positivo. Es importante tener claro este aspecto psicosocial para proveer el mejor cuidado a nuestros pacientes. 

### Referencias

1. Darragah, TM, *et al.* The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-associated lesions. Arch Pathol Lab Med. 2012. 136(10): 1266-97.
2. D'Souza, G and Dempsey, A. The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. PrevMed 2011.53(S5-S11).
3. Massad, LS, *et al.* 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis. 2013. 17(5): S1-S27.
4. Mydlarz, WK, *et al.* The role of surgery for HPV-associated head and neck cancer. Oral Oncol. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.10.005>
5. Saslow, D, *et al.* ACS, ASCCP and ASCP pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. J Low Genit Tract Dis. 2012. 16(3): 175-204.
6. Solomon, D, *et al.* The 2001 Bethesda System. JAMA. 2002. 287(16):2114-2119.

\*Si bien la palabra cernimiento aún no es reconocida por el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, es un neologismo muy razonable, ampliamente utilizado en Puerto Rico y en otros lugares de Latinoamérica (se usan también: tamizaje, despistaje, escrutinio, rastreo o *screening* en inglés).

# Consultas intraoperatorias (*frozen sections*, biopsias por congelación)

**Elba Torres-Matundán, MD, FCAP, FASCP**

Patóloga Oncóloga y de Mama  
Directora y Jefa del Servicio de Patología de Mama  
Puerto Rico Pathology



**L**as consultas intraoperatorias son parte de la rutina de la actividad del patólogo. Ante una solicitud de atender este tipo de casos, debemos proceder con prontitud para el mayor beneficio del paciente.

## Importancia de la consulta intraoperatoria

Un cirujano puede requerir la presencia de un patólogo durante cualquier proceso operatorio para que este emita un diagnóstico provisional durante la operación. Para emitir ese diagnóstico, el patólogo analiza tejido que el cirujano extrae del paciente. Este proceso ocurre mayormente en casos en que se deben identificar márgenes, determinar metástasis o para el diagnóstico de un tumor. En base al diagnóstico preliminar o provisional que emita el patólogo, el cirujano determina si debe continuar la operación.

## Preparación para la consulta

Mientras el cirujano opera, el patólogo se prepara en una sala aparte para el análisis del tejido. Allí debe contar con los instrumentos de patología necesarios, como criostato (para los cortes), microscopio y reactivos. Es muy útil tener comunicación telefónica con las salas de operaciones, ya sea para preguntar detalles o para comunicar su diagnóstico.

El tejido tiene que llegar al patólogo en estado fresco, sin fijación alguna. También debe llegar con una hoja de requisición, rotulada y con los siguientes datos:

- Al menos dos identificadores del paciente (ejemplo: nombres y dos apellidos, número de récord médico, fecha de nacimiento);
- Muestra identificada con su lateralidad (ejemplos: pulmón izquierdo, hígado, nódulo);
- Historial clínico pertinente; y
- Nombre del cirujano y su teléfono.

El cirujano debe estar disponible en todo momento por si el patólogo necesite hacer alguna consulta. Del mismo modo, la cirugía no debería de culminar hasta que el patólogo haya terminado su estudio y lo haya notificado al cirujano.

## El diagnóstico intraoperatorio

Para emitir una opinión diagnóstica, el patólogo examina primero visualmente el tejido y determina qué parte congelará para estudiar al microscopio. En el proceso, el tejido puede medirse, pesarse o teñirse. El patólogo pone la parte a examinar en el criostato, donde la congela y realiza un corte adecuado, de 4 a 5 micrones, que traslada a una laminilla. Esta se procesa con diferentes reactivos y tinciones, y al final se estudia al microscopio. De acuerdo a las guías del Colegio Americano de Patólogos, esto no debe durar más de 20 minutos pues, mientras tanto, el paciente está bajo anestesia en plena cirugía.

## Concordancia en diagnósticos

Tal como hemos mencionado, el patólogo examina durante la consulta intraoperatoria una muestra representativa del tejido recibido, el cual pasa por el procedimiento arriba descrito. Es inherente a este proceso que parte del tejido a cortarse se pierda. Por lo tanto, es posible también que el resultado intraoperatorio pueda variar una vez que se hagan las secciones permanentes del tejido fijado.

Otras razones que pueden explicar diferencias entre el resultado intraoperatorio y el informe final son:

- Que la muestra que llega al patólogo no sea representativa de la condición clínica;
- Que la parte de interés de la muestra no sea recuperada durante el proceso de corte de tejido;
- Que el patólogo no congele la mejor muestra; o

- Que la parte de interés sea tan pequeña que solo esté en la parte congelada y no en el resto.

También, hay algunos casos en que el patólogo entiende que las células examinadas en el tejido congelado son atípicas, por lo que requiere diferir el diagnóstico ya que una opinión rápida podría llevar a un error que impactaría negativamente en el diagnóstico del paciente. Según guías, los casos que difieren no pasan del 8%.

No en todos los casos se congela el tejido. En algunos casos, dependiendo del tipo de tejido y/o de la experiencia del patólogo, se pueden usar los métodos de *touch prep* (impronta por presión) y *smear* (extendido), como en los ganglios centinelas. Los estudios han demostrado que ambos métodos son equivalentes.

### Comentario

En muchas ocasiones, las consultas intraoperatorias permiten salvar vidas, pues gracias a este proceso se

logran resultados inmediatos que dan al cirujano una mejor idea sobre la condición del paciente, lo que puede resultar en tratamientos más certeros para enfrentar las enfermedades en formas más efectivas. **G**

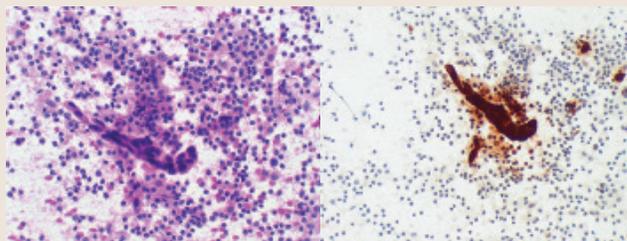


Foto a

Foto b

Ganglio centinela positivo (detectado solo bajo el método de “touch prep”).

- A- Grupo de células neoplásicas (visto solamente en la laminilla de “touch pep”).
- B- El mismo grupo de células neoplásicas (confirmadas con tinción especial –citoqueratina- ya que en el tejido permanente no estaban).



**60  
AÑOS**



**PUERTO RICO  
PATHOLOGY**  
—your expert lab since 1954



**Trayectoria  
Compromiso  
Innovación**

**Patología**

- Gastrointestinal para adultos y pediátricos
- Mama (Pionero en Puerto Rico con MammaPrint)
- Oncología y quirúrgica
- Dermatopatología
- Cabeza y cuello
- Ginecología
- Citopatología

**Pruebas Clínicas y Marcadores Pronósticos**

- Clínica subespecializada de FNA para adultos y pediátricos
- Pruebas moleculares en biopsias de tiroides
- ALK, EGFR en cáncer de pulmón
- Clamidia, gonorrea y HPV
- MSI en cáncer colorrectal
- Otros

**Nuevos Servicios**

- Inmunohistoquímica en nuestras instalaciones, incluyendo ER, PR, Her-2 y Ki-67 con reactivos aprobados por FDA y equipo altamente calificado, según las guías de CAP/ASCO.

787 726 5486 | [www.pprpathlab.com](http://www.pprpathlab.com)

# La aspiración por aguja fina y sus complicaciones: Desmitificando un procedimiento sencillo



**Jorge G. Billoch-Lima, MD, FCAP**

Patólogo Anatómico y Clínico, HRP Labs.

**E**l cuadro comienza comúnmente así: una mujer en su cuarta década se siente muy cansada, perdiendo cabello y ganando peso. Va al médico, quien la evalúa y le ordena las pruebas de laboratorio de rigor, y diagnostica hipotiroidismo. Se ordena un sonograma de tiroides y aparece un nódulo de 1 cm y, por ende, se le recomienda hacer una aspiración por aguja fina (FNA) para descartar un proceso maligno.

## El procedimiento

La FNA es un procedimiento en el que se introduce una aguja fina (de calibre bajo, usualmente 25 gauge o 0,5 mm) hasta llegar a masas o lesiones superficiales o palpables. En la actualidad, el procedimiento se hace guiado con sonografía para evitar estructuras adyacentes. Es menos invasivo que una biopsia abierta y se ha convertido en la prueba por excelencia para diagnosticar nódulos tiroideos. No es necesario utilizar anestesia local debido a que esto conllevaría un pinchazo adicional, cuando, en la mayoría de los casos, el proceso es satisfactorio con un solo pase. Por otro lado, la percepción de los pacientes, luego de superar el temor inicial, es que el procedimiento no es tan malo como pensaban.

## Complicaciones

Como con todo procedimiento médico, las complicaciones siempre son un factor a considerar y que debemos informar a nuestros pacientes. A continuación, presentamos las más comunes:

1. Dolor: el tema del dolor suele ser bastante subjetivo ya que la tolerancia varía de persona a persona. Recordando que la anatomía del cuello consta de una gran cantidad de músculos y que estamos pasando a través de ellos para llegar a nuestro objetivo, lo más importante al momento del procedimiento es la relajación del paciente para que así los músculos del cuello estén también distendidos. A mayor relajación, menos se siente el procedimiento. El dolor puede ser

- local (área del cuello) o referido (áreas alejadas del cuello, como, por ejemplo, el oído). El dolor del oído se debe mayormente a que cerca del área biopsiada pasa una rama del nervio vago, que no se puede distinguir en la imagen de ultrasonido. Para dolores o molestias en el cuello se pueden emplear un antiinflamatorio como acetaminofén o compresas de hielo en el área, lo que puede ser suficiente para dar alivio;
2. Mareos: un leve mareo justo después de la biopsia es frecuente y se debe a la combinación de factores como la posición en la que se coloca al paciente y el procedimiento como tal. Esto puede agudizarse cuando el paciente sufre de vértigo. Debemos mantener al paciente bajo nuestra observación hasta que los síntomas mejoren;
3. Síncope vasovagal: en raras ocasiones, los pacientes sufren un desmayo por una reacción exagerada del sistema nervioso autónomo, lo que lleva a una disminución rápida de la presión arterial y a una hipoperfusión cerebral momentánea. En la mayoría de casos, el síncope es menor y el paciente se recupera con mínima intervención de soporte (evaluación de signos vitales, etc.);
4. Hematomas: ya sean superficiales o profundos, los hematomas tienden a ser pequeños sin aumentar de tamaño (autolimitados). Los hematomas superficiales tienden a dejar una decoloración en la piel y un leve dolor, mientras que los profundos suelen causar una leve presión y/o dolor en el área sin dejar huella visible; e
5. Infecciones: ya que el procedimiento se hace de forma aséptica y los instrumentos utilizados son estériles, una infección es extremadamente rara.

## Comentario

El procedimiento diagnóstico de la FNA, además de sencillo, no suele tener mayores complicaciones. Sin embargo, debemos tomarlas en cuenta y orientar a nuestros pacientes sobre ellas. **G**