

Historia

George Papanicolau y de la tinción que lleva su nombre

Omar Felipe
Dueñas García

En los Estados Unidos, el cáncer cervicouterino fue la neoplasia maligna más común del tracto genital femenino hasta la década de 1950, cuando la incidencia y la tasa de mortalidad comenzó a descender en forma dramática hasta ubicarse actualmente después del carcinoma de endometrio, en cuanto a incidencia, y en mortalidad, luego del cáncer ovárico. En México existe la mayor tasa de mortalidad por cáncer cervicouterino reportada a nivel mundial, y en Grecia, la menor (15.9 y 1.3 por 100,000 mujeres respectivamente). El progreso en la reducción de la mortalidad por esta enfermedad se atribuye al empleo rutinario de la citología exfoliativa y la tinción de Papanicolau, gracias al resultado de agresivas campañas educativas que han motivado a la población a adoptar este método como un estudio cotidiano después del principio de la actividad sexual (en una encuesta efectuada en 1985, en EE UU, solamente el 5% de las mujeres entre los 20 y 80 años de edad manifestaron no haberse realizado aún esta prueba).¹

LOS COMIENZOS

George Nicolas Papanicolau nació el 13 de mayo de 1883; fue el tercer hijo del físico y mayor Nicolas Papanicolau y de María Georgiou Kritsouta, mujer culta e interesada en la música y la literatura, aficiones que legó a su hijo. En los primeros años de su niñez, George fue criado en Kymi, pueblo de la isla griega Euboea, en el mar Egeo, junto con sus hermanos Athanase, María y Helen. Cuando cumplió cuatro años inició su educación en la escuela local de gramática, y luego, por el trabajo de su padre, la familia se mudó a Atenas. Ahí ingresó a la universidad,



© Elizabeth Castro Regla, de la serie *Mutaciones*, 2002-2003.

en 1898, para especializarse en música y humanidades, pero su padre lo persuadió para que estudiara medicina, disciplina de la que se graduó con honores a los veintiún años de edad. En octubre de 1904 se alistó en el ejército y fue admitido en la Academia de Reserva para Oficiales; dos años después fue promovido a asistente de cirujano. Se negó a continuar en la milicia, oponiéndose al deseo de su progenitor, y comenzó su carrera médica extramilitar tomando bajo su cuidado a una colonia de leprosos, localizada al norte de su pueblo natal; pronto, sin embargo, George Papanicolau decidió cursar un posgrado, en lugar de proseguir con su práctica médica, y convenció a su padre para que le financiara sus estudios en Alemania. En 1907, en Jena, empezó su posgrado bajo la tutela de Ernst Haeckel, uno de los partidarios de la teoría de la evolución de Darwin. Posteriormente frecuentó a August Weismann, en Freiburg, un brillante genetista que proponía que la herencia era transmitida por medio de las células sexuales. Después de su contacto con estos dos personajes dispuso dedicar su vida por completo a la investigación; esta vez condujo sus estudios el profesor Richard Goldschmidt, en el Instituto de Zoología de Munich, dirigido por Richard Hertwig. La tesis que le fue asignada por Hertwig se enfocó a la dife-

renciación y determinación del microorganismo *Daphnia* (un género de crustáceos de agua dulce, llamados popularmente “moscas de agua”). En 1910, George Papanicolau obtuvo el grado de doctor y, habiéndose convertido también en un experto microscopista, regresó a Grecia.

En el *ferry* rumbo a Atenas conoció a Andromache, hija del coronel Mavroyeni. Era una joven educada que tocaba el piano y dominaba el francés; George Papanicolau tenía noticias previas de su existencia gracias a las hermanas de ella, a quienes una vez trató como pacientes. La atracción fue inmediata y contrajeron nupcias el 25 de septiembre de 1910. El coronel Mavroyeni no tardó en utilizar sus influencias para conseguirle a Papanicolau un puesto como oceanógrafo en el museo de Mónaco, y el 19 de julio de 1911 fue elegido fisiólogo para una expedición guiada por el príncipe Alberto de Mónaco, en la embarcación *L'Hirondelle II*.

En este empleo duró poco, ya que después de la muerte de su madre, él y su esposa regresaron a Kymi. Durante la guerra de los Balcanes, en 1912, George sirvió dentro de la reserva militar y fue ascendido a teniente médico. En la armada alternó con muchos griego-americanos, los cuales lo motivaron a que emigrara a América, donde habría más oportunidades para ejercer una carrera científica que en Grecia, cuyo presupuesto para la investigación era mínimo.



© Elizabeth Castro Regla, de la serie *Mutaciones*, 2002-2003.

LA LLEGADA A AMÉRICA

El 19 de octubre de 1913 la pareja griega llegó a Nueva York con 250 dólares en el bolsillo, sin un lugar a donde ir ni hablar inglés. Estos obstáculos no detuvieron a George Papanicolau, ya que luego de encontrar vivienda, halló empleo para ambos en la tienda departamental Gimbel; ella ganaba cinco dólares a la semana zurciendo botones y él vendía alfombras. Para aumentar el escaso ingreso familiar, George comenzó a tocar su violín en restaurantes. Gracias a las recomendaciones de algunos clientes de estos establecimientos y las de otros griego-americanos, las habilidades y conocimientos de George Papanicolau fueron pronto reconocidas. Después de tres semanas como vendedor de alfombras, fue presentado a T.H. Morgan de la Universidad de Columbia, quien a su vez lo envió con William Elser, encargado del departamento de patología y bacteriología del Hospital de Nueva York, para laborar como técnico de laboratorio. Elser inmediatamente se percató de la preparación médica de Papanicolau y le buscó un mejor puesto en el Colegio Médico de Cornell, bajo la tutela de Charles Stockard, del departamento de patología. Apenas a un año del arribo a Nueva York, George se encontraba trabajando en el campo que deseaba, y teniendo por asistente a Andromache. Ambos formaron por casi 47 años, un equipo de investigación semejante al de los Curie.

LOS INICIOS DE LA INVESTIGACIÓN

En un principio, George Papanicolau condujo los experimentos de Stockard relativos al análisis de los efectos del vapor de

alcohol en los conejillos de indias y su prole. Por la abundante progenie de los roedores, George pronto solicitó algunos de ellos para emprender su propia línea de investigación, mediante la cual deseaba demostrar que los cromosomas X y Y definían el sexo de la descendencia de los conejillos de indias. Para esta clase de estudios se sacrificaba a las hembras, pues era la única manera entonces conocida para determinar la ovulación. Sustentado en los avances de sus pesquisas, Papanicolau formuló la teoría de que "todas las hembras de especies superiores tienen una descarga vaginal periódica; los conejillos de indias son mamíferos y, por ende, deben de tener una, y ésta es, tal vez, tan pequeña que no se puede percibir a simple vista". Esta afirmación fue el motor de sus posteriores experimentos.

En la tienda Tiemman adquirió un espejo nasal, y con él empezó a efectuar muestreos de las descargas vaginales de los conejillos de indias (aun cuando aparentemente parecían flujos sin importancia); al observarlas al microscopio descubrió



en ellas diferentes patrones y secuencias citológicas. El hecho de que tales variaciones pudiesen suceder en los humanos (aunque de forma más pausada), lo incitó a realizar la primera citología exfoliativa, teñida con la tinción que llevaría su nombre hasta nuestros días.

Los patrones citológicos que Papanicolau detectó fueron inmediatamente asociados con los cambios en el ciclo ovárico y menstrual. En septiembre de 1917, junto con Charles Storkard, publica los resultados en el *American Journal of Anatomy* bajo el título de "La existencia de un ciclo estral típico en los conejillos de indias, con un estudio de los cambios histológicos y fisiológicos".¹



© Elizabeth Castro Regla, de la serie *Mutaciones*, 2002-2003.

La correlación de las modificaciones citológicas durante el periodo estral y menstrual despertaron inquietud en muchos de los investigadores de esa época, promoviendo el descubrimiento de otros datos importantes, como el hallazgo, en 1923, del estrógeno como hormona ovárica por Allen y Doisy en San Luis (quienes recibieron el premio Nobel en 1943 por describir la estructura de la vitamina K).

Para 1919, George Papanicolau ya formaba parte de un grupo selecto de investigadores a nivel mundial; era tal su popularidad en el medio científico que, en 1920, el primer ministro de Grecia le ofreció ocupar el cargo de jefe del departamento de zoología de la Universidad de Atenas, puesto que rechazó.

Una vez que determinó con precisión el ciclo estral en los conejillos de indias, George procedió a coleccionar citologías exfoliativas no sólo de su esposa, sino de diversas mujeres (embarazadas, niñas, pacientes climatéricas, posmenopáusicas y con otras entidades), y difundió sus conclusiones con el artículo "El ciclo sexual en la hembra humana mostrado por frotis vaginales", en el *American Journal of Anatomy* en 1933.³

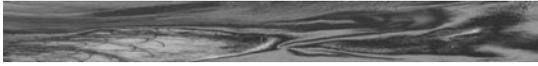


En 1923, en una reunión en Nueva York, George Papanicolau sugirió el uso de su método para el diagnóstico de cáncer uterino. Sin embargo, James Ewing (uno de sus contemporáneos, célebre por la publicación de "Enfermedades neoplásicas", en 1919) expresó su escepticismo y lo cuestionó respecto a la eficacia del proceso para distinguir entre el carcinoma endometrial y el cervical. Al responder Papanicolau que su técnica efectivamente no diferenciaba ambas afecciones, Ewing replicó que era un procedimiento inútil, ya que era



mucho más fácil y determinante realizar una biopsia. Esto no desalentó a George, quien continuó sus investigaciones sobre frotis vaginales y cervicales.

En febrero de 1925 emprende un estudio sistemático en frotis vaginales con voluntarias y trabajadoras del Hospital de la Mujer en Nueva York. El encontrar neoplasias y adquirir pericia en la diferenciación de los frotis fue para Papanicolau una de las experiencias más emocionantes de toda su vida.³ Para confirmar sus observaciones decide explorar a mujeres con diagnósticos de cáncer ya establecidos, y finalmente, en una conferencia en enero de 1928, en Battle Creek, Michigan, devela su hallazgo. Después de su plática, un diario de Nueva York publicó que George Papanicolau no se encontraba en condiciones de mencionar qué tan útil era su descubrimiento por sí solo, en el, por aquel entonces, usual tratamiento y estadificación de la neoplasia, pero que dicho procedimiento prometía ser una excelente herramienta pronóstica para la detección de cáncer en etapas iniciales. En esa charla Papanicolau describió por primera vez la técnica de tinción que más tarde se conocería sólo por el apellido de su descubridor.⁴ Sin embargo, debido al anterior descrédito del método por Ewing,



la comunidad médica prestó poca atención a la novedosa propuesta, y etiquetaron a George como “un pobre maestro con técnicas convencionales”. Para limpiar su reputación decidió publicar formalmente su descubrimiento, pero por esas fechas Aurel Babes, de la Universidad de Bucarest, elaboró un artículo sobre el citodiagnóstico del cáncer uterino, lo cual colocó a George en una situación delicada puesto que Babes comenzó a demostrar fehacientemente lo propuesto por Papanicolau, ganándole prestigio en su propio terreno.



Joseph Hinsey, sucesor de Charles Stockard como jefe del departamento de anatomía del Colegio Médico de Cornell, apoyó a George Papanicolau para que efectuara un ensayo clínico, esta vez con una sólida base estadística; Herbert F. Trayut, patólogo ginecólogo, se unió al equipo. Comenzaron la investigación en 1939, en el Hospital de Nueva York, donde todas las mujeres del servicio de ginecología eran sometidas a una toma de citología exfoliativa, para ser interpretada por Papanicolau. Los resultados fueron contundentes, ya que el uso rutinario de este método permitió el diagnóstico de un considerable número de casos asintomáticos de neoplasia cervicouterina, algunos de ellos imperceptibles al ojo humano y solamente demostrables mediante biopsia, o este procedimiento. El 11 de marzo de 1941 presenta el resumen de sus avances para aprobación, y el artículo se publica en agosto del mismo año en el *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.⁶ Posteriormente, Papanicolau, con la experiencia acumulada de la observación de las laminillas, elabora el *Atlas de citología exfoliativa*, impreso en 1954.⁷

Treinta y cuatro años después de haber arribado a los Estados Unidos, la pareja viaja a Europa y George Papanicolau preside la primera conferencia internacional sobre citología,

en Bruselas;⁸ más adelante fue recibido en la isla de Corfo por la familia real griega. Durante su estancia fue persuadido a fundar un instituto nacional de citología que llevara su nombre, mas carecían de suficientes recursos y equipo, por lo que el investigador regresó a Norteamérica. Entonces le ofrecieron el puesto de director del Instituto de Investigación de Cáncer de Miami, cargo que no titubeó en aceptar. Con los fondos y el personal necesario, programó iniciar el proyecto de citología más ambicioso del mundo, pero no pudo llevarlo a cabo porque George Papanicolau, el 19 de febrero de 1962, muere de un infarto cardíaco.⁸ Actualmente sus restos descansan en el pequeño pueblo de Clinton, New Jersey.



B I B L I O G R A F Í A

- ¹ Rock AJ y Thompson JD. *Te Linde, Ginecología quirúrgica*, Editorial Panamericana, México, 48 (2003) 1408-13
- ² Stockard CR and Papanicolau GN. The existence of a typical oestros cycles in the guinea pigs, with a study of its histological an physiological changes. *American Journal of Anatomy* 22 (1917) 225-83
- ³ Papanicolau GNM. The sexual cycle in the human female as revealed by vaginal smear. *American Journal of Anatomy* 52 (1933) 519-637.
- ⁴ Berkow SG. A visit with Dr. George N. Papanicolau. *Obstetrics and Gynecology* 16 (1960) 243-52.
- ⁵ Papanicolau GN. A new procedure for staining vaginal smears. *Science* 95 (1942) 438-39.
- ⁶ Papanicolau GN. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 42 (1941) 193-205.
- ⁷ Papanicolau GN. *Atlas of exfoliative cytology*, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts (1954).
- ⁸ Kokkori M. *George N. Papanicolau. His life and his work*, Kedros, Athens (1985).

Omar Felipe Dueñas García es médico residente del primer año de Ginecología y Obstetricia del Instituto Nacional de Perinatología. dugof1@hotmail.com