REVISTA de la FACULTAD de MEDICINA
FACMED

Vol. 58, N.º 6. Noviembre-Diciembre 2015
ISSN 0026-1742

Director
Dr. Enrique Graue Wiechers

Editora
Dra. Teresa Fortoul van der Goes
fortoul@unam.mx

Consejo editorial
Dr. Carlos Fernández del Castillo Sánchez, Dr. Guillermo Fajardo Ortíz, Dr. Daniel Rembao Bojórquez, Dra. María Elisa Alonso Vilatela, Mtra. Gabriela Castañeda López, Dra. Ma. Elena Medina Mora Icaza, Dr. Guillermo J. Ruiz Argüelles, Dr. José Ignacio Santos Preciado, Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg, Dra. Yolanda López Vidal, Dr. José Emilio Exaire Murad, Dra. Teresa Corona Vázquez, Dr. Felipe Vadillo Ortega, Dr. Jaime Iván Velasco Velázquez, Dr. Horacio Vidrio López, Dr. José Octavio Ruiz Speare, Dr. Leonardo Viniegra Velázquez, Dr. Salvador Uribe Carbajal.

Asistente del editor
L.A. María del Rocío Sibaja Pastrana
rsibaja2001@hotmail.com

REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNAM, Vol. 58, No. 6, Noviembre-Diciembre 2015 por la Facultad de Medicina de la UNAM, Dirección: Ciudad Universitaria, circuito interior, edificio B, tercer piso, CP 04510, México, DF. Teléfonos: 56232154, 56232508 y 56232300, ext.: 43028 y 43029. Portal Web: www.revistafacmed.com. Editor responsable: Teresa Fortoul van der Goes.

Reserva de Derechos al uso exclusivo No. 04-2004-031713505800-102, ISSN: 0026-1742. Licitud de Título No. 3669, Licitud de Contenido No. 3101, ambos otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Permiso SEPOMEX, registro para correspondencia de Publicaciones Periódicas No. PP09-1026. Impresa por Grupo Stellar, S. A. de C. V., Av. Insurgentes Sur 1898, piso 12, Col. Florida, C.P. 01020, Delegación Álvaro Obregón, México, D. F., éste número se terminó de imprimir el 30 de octubre de 2015 con un tiraje de 4,000 ejemplares. Reserva de Derechos al uso exclusivo del título de la versión electrónica: 04-210-112612350300-203, ISSN version electrónica: en trámite. Los trabajos firmados son exclusiva responsabilidad de los autores. Prohibida la reproducción total o parcial de los artículos contenidos en este número sin consentimiento del editor.

Imagia Comunicación: servicios integrales para revistas; diseño, edición, impresión, portal Web, distribución física y electrónica, actualización de BD.
Tel: (33) 3615-2233; correo electrónico:
servicioseditoriales@imagiacomunicacion.com

Producción editorial: Imagia Comunicación
Diseño, maquetación y corrección de estilo: Nayeli Zaragoza. *Portal Web:* Margarita Hernández, Fidel Romero. *Cuidado de edición:* Pedro María León.

Traducciones: Lic. Alejandra Núñez Fortoul.

Fotografía de portada: Túbulo seminífero de ratón CD1 procesado por la técnica convencional para microscopia electrónica de barrido y observado en un microscopio de barrido DSM-950 del Departamento de Biología Celular y Tisular. Biol. Armando Zepeda Rodríguez.

Versión electrónica en:
www.revistafacmed.com
Scielo, Periodica, Latindex, Imbiomed.

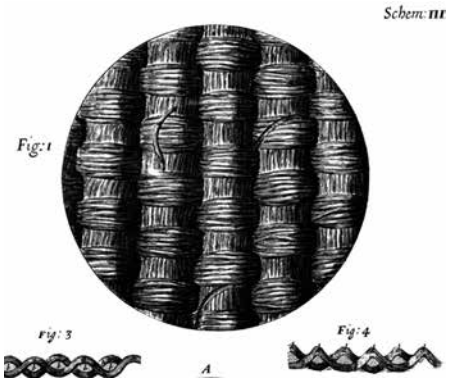
Contenido
Contents

EDITORIAL
Editorial
De los registros del Real Colegio de Cirugía del siglo XVIII a la evaluación en el siglo XXI 3
From the records of the Royal College of Surgeons in the XVIII Century to the assessment in the XXI Century
Teresa Fortoul van der Goes

ARTÍCULO DE REVISIÓN
Review article
Las Células Treg en la inmunoedición e inflamación asociada al cáncer 5
Treg cells in the immunoediting and inflammation associated with cancer
Carlos Agustín Villegas Valverde, Deisy María Ramírez Pérez

CASO CLÍNICO
Clinical case
Avulsión de la tuberosidad tibial: reporte de un caso y revisión de la literatura 18
Tibial tubercle avulsion: a case report and literature review
Víctor Alfredo Orihuela Fuchs, Luis Justino Fernández Palomo, Pedro Peláez Damy

CASO CLÍNICO-RADIOLÓGICO
Clinical-radiological case
Haga su diagnóstico 24
Make your diagnosis
Roberto F. Herrera Méndez



RESPONSABILIDAD PROFESIONAL CASO CONAMED
Profesional responsibility CONAMED case

Sorpresa refractiva por error en el cálculo de lente intraocular **25**
Refractive surprise caused by an intraocular lens miscalculation
María del Carmen Dubón Peniche, Luis Bustamante Leija, Grecia Lizeth Ibarra Hernández

CORRELACIONES HISTÓRICAS
Historical correlations

Los registros de cirujanos del Real Colegio de Cirugía **32**
The "Book of Enrollment" of the Royal College of Surgery
María Xóchitl Martínez Barbosa

BOLETÍN DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO
Bulletin of the National Academy of Medicine

Los donadores para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas **43**
Donors for hematopoietic stem cell transplantation

EDUCACIÓN MÉDICA
Medical education

La práctica deliberada en la educación médica **48**
Deliberate practice in medical education
Mirlene Barrientos-Jiménez, Verónica Daniela Durán-Pérez, Alan Giovanni León-Cardona, Sahira Eunice García-Tellez

ARTE Y MEDICINA
Medicine and Art

De los tejidos a las células **56**
From tissues to cells
Armando Zepeda R.

Editorial

De los registros del Real Colegio de Cirugía del siglo XVIII a la evaluación en el siglo XXI

From the records of the Royal College of Surgeons in the XVIII Century to the assessment in the XXI Century

"Aquellos que no recuerdan el pasado están condenados a repetirlo", reza el aforismo del filósofo español George Santayana al entrar al campo de Auschwitz I.

En nuestro caso, regresamos a la historia de la Medicina en México mediante los libros de registro de los estudiantes que ingresaban al Real Colegio de Cirugía (siglo XVIII), y es interesante conocer cómo han cambiado los requisitos de ingreso, que en ese tiempo incluían el certificado de pureza de sangre y la fe de bautismo, y que ahora se han cambiado por el promedio del bachillerato de procedencia, el puntaje obtenido en el examen de selección —en el caso de alumnos que no provienen del bachillerato de la UNAM—, y un promedio que varía de acuerdo con la licenciatura a la que se desee ingresar y cumplir con los requisitos del "pase reglamentado".

En el "Libro de Matrículas" también están registrados los motivos por los que un estudiante era expulsado, entre los que se incluían: falta de vocación o competencia, problemas de conducta y no cumplir con las asistencias a sus cursos. También los borrachos y los ladrones eran expulsados. No podían quedar atrás la manera en que los evaluaban y qué les evaluaban; la asistencia, el trato con los profesores y los pacientes, y el aprovechamiento. Todos estos aspectos decidían su permanencia.

La subjetividad en la evaluación era la regla, ya que no había un sistema para que los sesgos que pudieran ser introducidos por el profesor no fueran los que definieran la entrada, la permanencia y la titulación de los estudiantes. Ahora, contamos con un sistema para las evaluaciones sumativas, aquellas que tendrán alguna consecuencia en el futuro del estudiante de medicina. Se ha creado toda una infraestructura para que la pureza de sangre y la fe de bautismo, o sus equivalentes actuales, no definan el futuro del estudiante.

Contamos con un espacio para las evaluaciones sumativas en nuestra Facultad, la Torre de Vinculación y Gestión Universitaria, Tlatelolco; pero a la par se creó la figura del Coordinador de Evaluación en los departamentos. Esta figura se encarga del cuidado de los exámenes, su estructura —con la participación del

personal académico de los departamentos—, la aplicación y el análisis psicométrico. Para tal fin cuentan con un *software* que le ayuda en este análisis y, al final, los coordinadores darán la calificación de acuerdo a los resultados psicométricos del instrumento. Por otro lado, el profesor retoma su participación en la evaluación de sus estudiantes. Ya no debe calificar con 10 o 5 a todo su grupo; ahora tiene que contar con un registro de las evaluaciones que le aplicó y que avale el 10 o el 5. ¿Pero sólo lo sumativo es importante? Antes como ahora, el estudiante debe aprender de sus errores y avanzar en sus logros, y en la actualidad contamos con las evaluaciones formativas. Éstas no son frecuentes, pero sí importantes, ya que aun sin tener una calificación numérica o una consecuencia en la evaluación sumativa del estudiante, esto es en su promedio, sí pueden hacer un cambio. Aplicar este tipo de evaluaciones y darle reinformación al estudiante, es una excelente manera de enseñar y aprender.

La claridad en la evaluación y su objetividad se han vuelto tan importantes que ahora hay un Instituto Nacional para la Evaluación en la Educación (INEE), en nuestra Universidad hay una Dirección de Evaluación Educativa (DEE), y recientemente se creó el Consejo de Evaluación Educativa (CEE).

Evaluar, de acuerdo con el *Diccionario de la Real Academia Española*, se define como "señalar el valor de algo", "estimar, apreciar, calcular el valor de algo", "estimar los conocimientos, aptitudes y rendimiento de los alumnos". El hacerlo con claridad y objetividad permitirá el avance del estudiante, ya que además hay que enterarlo de qué y cómo lo evaluaremos y hacerle ver sus aciertos y errores. Una buena comunicación entre evaluados y evaluadores hará que el proceso sea claro y justo, y así no habrá quien solicite el certificado de pureza de sangre en lugar del resultado de un examen cuidado y adecuadamente estructurado.

Si hay algo que debemos impulsar en nuestro País es la educación, acompañada de una adecuada y fundamentada evaluación, con una muy buena reinformación, y con opciones para solucionar los problemas que se detecten o profundizar y reafirmar aquello que se aprendió.

En este caso no podemos decir que "todo tiempo pasado fue mejor"; el actual es un reto, con una enorme variedad de opciones de recursos para la docencia y la evaluación, y una maravillosa oportunidad para continuar mejorando en este campo tan importante. ●

Por mi raza hablará el espíritu
Teresa Fortoul van der Goes
Editora

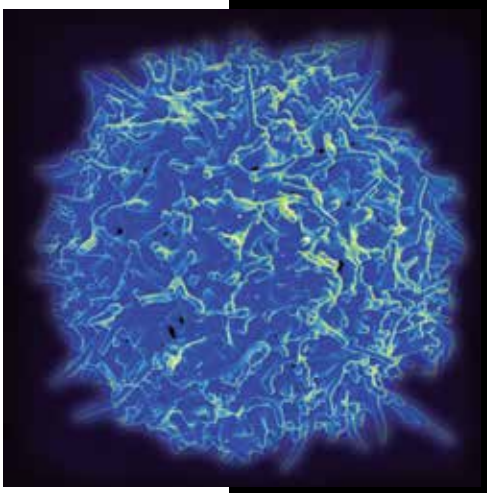


Foto: NIAID/NIH

Las células Treg en la inmunoedición e inflamación asociada al cáncer

Carlos Agustín Villegas Valverde[a], *Deisy María Ramírez Pérez*[b]

Resumen

En la actualidad existen 2 teorías inmunológicas, mayormente aceptadas, que explican el origen y desarrollo del cáncer: la inmunoedición tumoral y la inflamación asociada al cáncer. En ambas participan los linfocitos T reguladores (Treg) en el proceso de carcinogénesis, progresión y metástasis. Pero la mayoría de los estudios las ubican en etapas avanzadas dentro de la inmunopatogenia. La teoría de la inmunoedición del tumor propone 3 etapas inmunopatogénicas: eliminación, equilibrio y escape. Sin embargo, estas células participan en la tolerancia periférica y homeostasis del sistema inmunitario (SI). Por lo tanto, su papel no se limita a contribuir al escape de los tumores, sino que pueden participar aún antes de la aparición de la primera célula neoplásica. Quizá la función más importante se encuentre en la etapa de equilibrio de la inmunoedición, pues en ella el papel del SI adaptativo es decisivo para el control del paso a la etapa de escape, pudiendo en algunos casos provocar la regresión espontánea. Profundizando en los conocimientos de la dinámica que muestran estas células en las etapas iniciales del cáncer, se podrán describir biomarcadores diagnósticos y pronósticos, así como blancos terapéuticos que cambien el curso de la enfermedad. En esta revisión se hace una aproximación a la participación de las Treg en el desarrollo del cáncer a través de los procesos de la inflamación e inmunoedición.

Palabras clave: *Sistema inmunitario, Treg, regulación, inflamación, inmunoedición, cáncer.*

[a]Especialista en Inmunología. Profesor Asociado de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Máster en Educación Médica. Investigador Agregado del Instituto de Oncología y Radiobiología de Cuba.

[b]Especialista en Farmacología Clínica. Profesora de Farmacología. Facultad Ciencias Médicas de Holguín. Cuba.

Correos electrónicos: carlosvillega@infomed.sld.cu, vilvalca@gmail.com

Recibido: 20-mayo-2015. Aceptado: 18-julio-2015.

Treg cells in the immunoediting and inflammation associated with cancer

Abstract

Nowadays there are two accepted theories explaining the origin and development of the cancer: Tumor Immunoediting and the inflammation associated to the cancer. In both, the participation of regulatory T cells (Treg) in the carcinogenesis, progression and metastatic processes is evident but most of the studies locate these cells in advanced stages of the immunopathogenesis of the neoplastic process. However, these cells participate in the peripheral tolerance and homeostasis of the immune system. Therefore their role is not limited to contribute in the tumor cell evasion, but rather they may participate before the first cancer cell emerges. Their most important function is probably the one involved in the equilibrium stage of the immunoediting, because in this phase

the adaptive immune system is decisive for the progression into the escape stage, being able in some cases to induce a spontaneous regression of the tumor. A study in depth of the dynamics of these cells in the initial stages of the cancer can help with the identification of biomarkers for diagnosis and prognosis, as well as therapeutic targets that could change the course of cancer. In this revision an approach to the participation of the Treg in the development of cancer through inflammation and immunoediting is described.

Key words: *Immune system, Treg, regulation, inflammation, immunoediting, cancer.*

INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de las células T reguladoras (Treg) ha habido diferentes posiciones y contradicciones alrededor de ellas, e incluso se ha cuestionado su existencia. A finales de los años sesenta se abrió un camino que condujo al descubrimiento de diferentes poblaciones y subpoblaciones de linfocitos. Estas células que al microscopio óptico y con las tinciones habituales se muestran indistinguibles, con el desarrollo de la tecnología, los anticuerpos monoclonales y el conocimiento en inmunología, se develó la existencia de una diversidad, no sólo fenotípica sino también funcional[1,2].

El primer esclarecimiento fue en las 2 poblaciones más distintivas del sistema inmunitario (SI) adaptativo, los linfocitos B y T, posteriormente se ha ido describiendo una gama creciente de diferentes células con características fenotípicas distintivas, que van desde los marcadores de superficie hasta los factores transcripcionales o reguladores maestros, que definen perfiles funcionales altamente especializados[1,2].

Junto con la diversificación fenotípica y funcional de estas células surgieron las incógnitas acerca de sus orígenes. ¿Tendrían un ancestro común en la línea linfoide o progenitores mieloides diferentes? Hoy esta interrogante está esclarecida, a la luz de los conocimientos actuales, ya que se llegó al consenso de un progenitor linfoide común.

Posteriormente, surgen nuevas disquisiciones en cuanto a los destinos de los precursores celulares de los diversos linfocitos. Aparecen dicotomías entre compromisos hacia un patrón específico de diferenciación, con propiedades antagónicas de exclusión, es decir un patrón de diferenciación excluye la posibilidad del desarrollo de otro, y más recientemente, la flexibilidad y plasticidad de estos linfocitos, que proponen la interconversión de fenotipos funcionales condicionados por el microambiente donde se desarrollan y actúan estas células.

En este contexto ha surgido, caracterizado y evolucionado el conocimiento sobre las células Treg. Los que mencionaron primero la existencia de linfocitos "supresores" fueron Gershon y Kondo, en 1971, pero su hallazgo quedó silenciado por falta elementos necesarios para su comprensión por parte de la comunidad científica, hasta los años noventa del siglo XX, cuando se logran vincular con la producción de ciertas citocinas supresoras o reguladoras como la IL-10. Esto permitió agregar a la dicotomía Th1/Th2 el llamado patrón regulador Th3[1-3].

En este nuevo escenario donde evidencias moleculares comenzaron a apoyar no sólo la existencia de estas células sino que, además, se les adjudica una función específica, investigadores del The Aichi Cancer Research Institute (Nagoya) descubren que si a ratones sin timo que habían desarrollado enfermedades autoinmunitarias, se les transferían linfocitos de animales normales singénicos, se revertía la autoinmunidad. Esto sugirió que los animales normales, no sólo producen linfocitos respondedores y autorreactivos, sino que además, generan reguladores[1-2].

Shimon Sakaguchi y colaboradores continuaron sistemáticamente estos estudios, hasta llegar a una caracterización más detallada de las células Treg y acuñaron su nombre como linfocitos T "reguladores" (Treg). Inicialmente se fenotiparon con los marcadores $CD4^+$ y $CD25^+$ en ratones y posteriormente en humanos. En el año 2003, Fontenot, Hori y Khattri con sus respectivos colaboradores descubren el gene codificante para un factor transcripcional que funciona como "controlador maestro" en estas células, el Foxp3 (*fork head box* [P3], por sus siglas en inglés). Gracias a estas investigaciones se conocen los marcadores que tipifican estos linfocitos, permitiendo su caracterización y diferenciación del resto de los otros linfocitos, dentro de los que se encuentran en superficie moléculas como: $CD4^+$, $CD25^+$,

antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4$^+$), receptor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) inducido por glucocorticoides (GIRT$^+$) e intracelulares como el factor transcripcional Foxp3[1,2,4,5].

No sólo se han descrito Treg CD4$^+$, también se han estudiado sus contrapartes CD8$^+$ con funciones supresoras, encontrándose que su concentración es mucho menor que las Treg CD4$^+$. Sin embargo, en ciertos tejidos como los ojos y las tonsilas, las Treg CD8$^+$ juegan un papel preponderante en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica[6-8].

A modo introductorio, también es necesario aproximar la inserción de la Treg en el cáncer. El primer científico que involucró a componentes del SI en el cáncer fue Rudolf Virchow en 1868, y lo hizo desde una relación favorecedora. El infiltrado linforeticular en un tejido revelaba la existencia del cáncer en los sitios de inflamación crónica. Con esta hábil observación describió la relación de la inflamación con el origen del cáncer. Paradójicamente, 20 años después, un cirujano de Nueva York, William Coley, desarrolló un tratamiento para los tumores malignos infectándolos con bacterias. Por lo tanto, desde el siglo XIX se evidenció la existencia de roles duales contrapuestos en el funcionamiento del SI y específicamente en su participación en el cáncer. Por un lado se evidencia una relación favorecedora entre la inflamación y el cáncer, y por otro, la inflamación infecciosa podía hacer evidente el cáncer al SI eliminándolo. En 1900 Paul Ehrlich planteó que en el cuerpo existían moléculas capaces de reconocer y destruir tumores. En este último aporte se fundamenta la hipótesis de la "vigilancia inmunológica" postulada por sir Macfarlane Burnet y Lewis Thomas a mediados del siglo XX. Con esta teoría comienzan los científicos a dirigir la mirada hacia el SI como defensor contra el cáncer. No obstante, siempre existieron algunas evidencias que se oponían a esta hipótesis, dejando claro que se requerían nuevos estudios al respecto[9,10].

En el 2001 se amplía la teoría de la vigilancia inmunológica al involucrar a la inmunidad innata, desde el modelo del peligro de Polly Matzinger. En este caso mediante la activación de receptores no clonales ubicados en células del SI innato, por señales de daño celular emitidas por las células neoplásicas

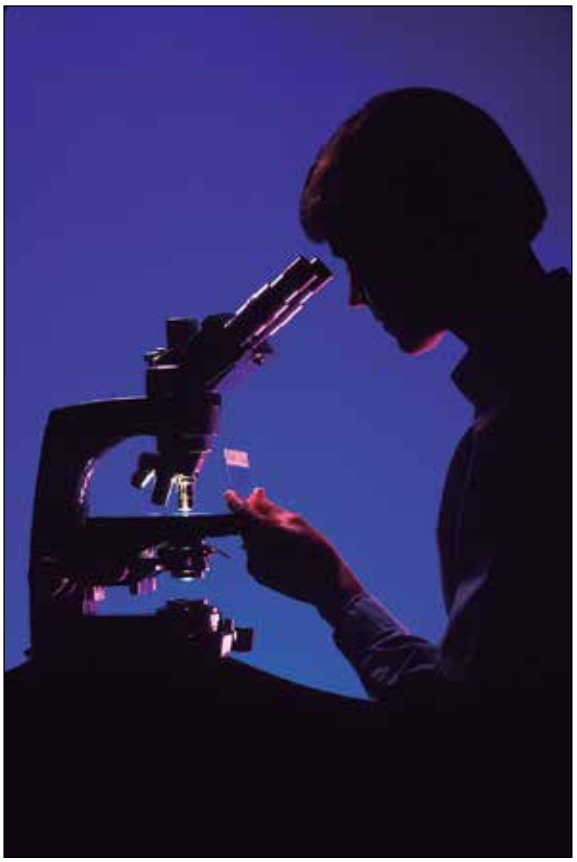


Foto: Bill Branson

y su entorno, se ponen en marcha diferentes mecanismos que detectan y destruyen células neoplásicas y que pueden desencadenar inflamación[11].

En el 2002 Schreiberg y colaboradores proponen la teoría de la inmunoedición tumoral partiendo de la base del papel dual del SI en la carcinogénesis. Donde coexisten elementos de respuesta inmunitaria y de evasión del tumor[12].

En el año 2000 Hanahan y colaboradores proponen la primera versión de las características distintivas del cáncer *(hallmarks)*, resumiendo las propiedades patogénicas de estas células. Propusieron 6 rasgos distintivos de las células malignas: potencial replicativo ilimitado, evasión de la apoptosis, insensibilidad a las señales de inhibición de crecimiento, autosuficiencia en señales de crecimiento, invasión-metástasis y angiogénesis sostenida. Con la colaboración de Mantovanic, en el 2009 se le agrega un séptimo *hallmark*: la inflamación. En el año 2011 Hanahan actualiza los *hallmarks* agregando 2 nue-

vos: la desregulación energética celular y la evasión al SI. Plantean, además, 2 "capacidades habilitantes" que son procesos condicionantes y generadores de la aparición de los *hallmaks* descritos, los cuales son la inestabilidad genética y la inflamación[13].

Desde que se describe el proceso de evasión de los tumores al SI y se aplican los conceptos de la teoría inmunológica de la Tolerancia Dominante al microambiente tumoral, las células Treg han emergido como un mecanismo de escape utilizado por las células tumorales o como resultado de un fallo de la homeostasis que debe ejercer el SI en el organismo. Una de las localizaciones donde se inició la descripción del rol de las Treg en el cáncer fue en el tumor de ovario[14].

ORIGEN Y DIVERSIDAD DE LAS TREG

Las Treg son un grupo de células que representan alrededor del 10% de los linfocitos T. Con base en el sitio de inducción, los linfocitos Treg $CD4^+$ se dividen en 2 grandes grupos: las Treg naturales (nTreg) o "naturalmente inducidas" porque desde su origen poseen la función reguladora, y las adaptativas (aTreg) o inducibles, que no se originan con función reguladora pero adquieren dicha función por inducción, dependiendo del microambiente en donde se encuentren. Ambos grupos ontogenéticamente se originan del progenitor linfoide común en la médula ósea y maduran en el timo, donde sufren, como todos los linfocitos T, la selección de un repertorio útil y alcanzan su competencia funcional. Estas características compartidas no son las que deciden su división taxonómica, pues como el criterio antes descrito plantea, es el sitio donde se diferencian hacia Treg quien decide su fenotipo. La función también contribuye a su clasificación, las nTreg se encargan fundamentalmente de contribuir a la autotolerancia, mientras que las aTreg, del control de las respuestas inmunitarias[5,8,15,16].

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS Y FUNCIONALES

El descubrimiento y caracterización de estas células contribuyó a las evidencias científicas de la teoría de la Tolerancia Dominante, ya que poseen como función principal contribuir a la tolerancia inmunológica, fundamentalmente a nivel periférico. También participan en la homeostasis del SI, específicamente en la regulación de la respuesta inmunitaria en su etapa de contracción, que se refiere al cese de la respuesta, así como en el control de la inflamación. Son capaces de prevenir la autoinmunidad. Participan en el control de la respuesta inmunitaria a patógenos en las mucosas, contribuyendo al establecimiento y mantenimiento de la Flora intestinal. Además, interfieren con la respuestas a antígenos foráneos, como por ejemplo alérgenos e incluso aloantígenos y frente a los tumores, ya que éstos últimos están compuestos por antígenos propios. Los trabajos de Shimon Sakaguchi son los que han permitido caracterizar mejor las células Treg; en la **tabla 1** se puede apreciar un resumen de esta caracterización a través de marcadores moleculares[17-20].

Los mecanismos por los cuales las Treg $CD4^+$ ejercen sus funciones, se agrupan tomando en cuenta diferentes criterios. Según el tipo de molécula efectora se dividen en dependientes del contacto célula-célula o por mediadores solubles. En el primer caso la célula reguladora requiere entrar en contacto directo con la célula diana para ejercer su efecto, mientras que en el segundo caso mediante secreción de moléculas solubles puede ejercer su acción reguladora a distancia de forma paracrina sobre las células vecinas. También pudieran dividirse en directo e indirectos según la mediación de terceras células como las presentadoras de antígenos (CPA). En este caso las Treg actúan sobre células clave que regulan el SI, como las mencionadas CPA, programándolas en un sentido tolerante, dando como resultado una respuesta tolerogénica o la ausencia de respuesta, No obstante, se considera que resulta más adecuada la división taxonómica según el mecanismo efector involucrado y que se enuncia a continuación:

Supresión a través de la célula dendrítica (CD)

En este caso las Treg llevan a cabo su función reguladora interfiriendo con el proceso de maduración y función de la CD, que es una célula presentadora de antígenos especializada en coordinar las respuestas inmunitarias. Se ha observado en estudios inmunohistoquímicos de tejidos de algunos tumores

Tabla 1. Marcadores de las Treg CD4+

Función	Factor transcripcional	Activación y memoria	Origen y alojamiento	Función efectora	Apoptosis/ supervivencia y otros
Marcadores	FoxP3	CD45RA	CD62L	CD62L	CD27
		CD45RO	CCR4	ICOS	OX40
		CD25	CCR6	CD39 CD73	CD95
		HLA-DR	CCR9	LAP	PD1
		Pérdida de CD127	CD103	Granzyme B	GITR
		CD69	CD304	Galectin 1	Galectin 3
		CD45RA	CD31	Galectin 10	GARP
			Pérdida de CD49d	TRANCE	MS4A4B
				CD80/CD86	IL-1R
				IL-10	CD6
				IL-17	
				CD2	
				Pérdida de Il-2	

Tomados de sus siglas en inglés: CCR: *CC-chemokine receptor*; CTLA-4: *cytotoxic T lymphocyte antigen 4*; FoxP3: *fork head box P3*; GARP: *glycoprotein A repetitions predominant*; GITR: *glucocorticoid-induced TNF-receptor-related protein*; ICOS: *inducible T cell co-stimulator*; IL: *interleukin*; LAP: *latency-associated peptide*; MS4A4B: *membrane-spanning 4-domains, subfamily A, member 4B*; PD1: *programmed cell death 1*; R: *receptor*; TRANCE: *TNF-related activation-induced cytokine*; TReg: *regulatory T*. Tomado de: Shimon Sakaguchi y cols, Nature, 2010[21].

malignos avanzados, una alta concentración de células dendríticas inmaduras junto con la presencia linfocitos Treg[21-25].

Supresión mediada por citocinas inhibitorias

Existen varias citocinas con actividad inhibitoria involucradas en las funciones de las Treg, las mejores caracterizadas han sido: factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), interleucina 10 (IL-10) y la interleucina 35 (IL-35). En el cáncer inducido por radiación UV se ha comprobado que la IL-10 proveniente de las Treg contribuye al bloqueo de la respuesta inmunitaria antitumoral, favoreciendo la progresión del tumor[20,21,25,27,28].

Supresión mediada por actividad citolítica

La citotoxicidad es una función común de las células asesinas naturales (NK, *natural killer*) y de los linfocitos CD8+; sin embargo, las Treg poseen esta actividad mediada por Granzima A, perforinas y facilitada por la adhesión a través de la molécula CD18. La galectina-1 expresada por las Treg es otra molécula que induce citotoxicidad tanto en ratones como en humanos[18,20,21,25].

Supresión mediada por alteración metabólica

Se han realizado numerosas investigaciones acerca de la interleucina 2 (IL-2) en el origen, diferenciación y función de las Treg, al ser uno de los primeros mecanismos que involucran la inducción de alteraciones metabólicas en los linfocitos T efectores, encargados de eliminar las células cancerosas. El secuestro o captura de IL-2 del medio extracelular es una de las consecuencias distintivas de la expresión del FoxP3 en las Treg, coincidiendo con la inhabilidad de producir dicha IL-2. Junto con esto aumenta la expresión del CD25 (cadena α del receptor de alta afinidad para la IL-2). Al igual que sus pares efectoras, las Treg requieren de IL-2 para su función de supervivencia. Esta combinación de ausencia de producción autocrina de IL-2 y expresión de su receptor de alta afinidad conlleva al secuestro de la IL-2 del medio, privando a los linfocitos circundantes de esta citocina necesaria para la activación, proliferación y función. El resultado es el incremento de las Treg a expensas de las T efectoras útiles para destruir el tumor. Este conocimiento ha sido utilizado como fundamento de una de las primeras inmunoterapias contra el cáncer, como es

Desde que se describe el proceso de evasión de los tumores al SI y se aplican los conceptos de la teoría inmunológica de la Tolerancia Dominante al microambiente tumoral, las células Treg han emergido como un mecanismo de escape utilizado por las células tumorales o como resultado de un fallo de la homeostasis que debe ejercer el SI en el organismo.

el empleo de IL-2 en el cáncer de células claras del riñón, con resultados satisfactorios[18,20,21,25].

DINÁMICA DE LA PARTICIPACIÓN DE LAS TREG EN EL CÁNCER

En la actualidad, las teorías más aceptadas que interrelacionan al SI con la carcinogénesis son:

1. La inmunoedición de los tumores propuesta por Schreiber, que describe fundamentalmente mecanismos extrínsecos inmunosupresores y promotores del cáncer, toda vez que fallaron los mecanismos de protección intrínsecos de las células involucradas en la transformación maligna.
2. La inflamación propuesta por Mantovani y que Hanahan la incluye como una característica habilitante en el origen del cáncer.

Sin embargo, no todos los puntos son convergentes en estas teorías, debido al rol dual de varios componentes del SI. En este sentido, la mayoría de los estudios demuestran que la carcinogénesis ocurre en un microambiente inflamatorio específico que incluso puede ser subclínico. Las células del SI mayormente involucradas y clave es esta conexión son: macrófagos asociados a tumores (TAM), células derivadas mieloides supresoras (MDSC), linfocitos Th1, Th17 y las Treg[10,13,29].

La inflamación asociada al cáncer puede ser infecciosa o estéril, en el primer caso existen varios ejemplos como la infección por ciertos virus: hepatitis B y C, el papiloma o algunas bacterias dentro de las que están el *Helicobacter pylori* y los bacteroides. Mientras que en el segundo caso está la inflamación autoinmunitaria, como en la enfermedad inflamatoria intestinal y los síndromes autoinflamatorios, descritos más recientemente. Respecto a la cinética cronológica entre la inflamación y el cáncer, hay consenso de que se requiere un inmunocontexto inflamatorio para que la carcinogénesis se desarrolle. En algunos casos la inflamación mediante estrés genotóxico puede inducir la aparición de células neoplásicas y, en otros, a través de diferentes mediadores contribuye al desarrollo tumoral. Consideramos que la inflamación siempre precede al inicio y promoción de los tumores puesto que en las etapas de eliminación y equilibrio de Schreiber existe una respuesta inmunitaria en un microambiente inflamatorio efector, es decir destructor del tumor, pero cuando llega a la etapa de escape el entorno ha cambiado a una inflamación supresora. La mayoría de los autores incluyen la función de las Treg en esta última etapa, sin embargo su participación se extiende a todo el proceso[30,31].

Cuando comienza un foco inflamatorio, al igual que en una respuesta inmunitaria adaptativa, junto con esa activación se programan los mecanismos de control, pero estos poseen una cinética distinta y retardada a la de los mecanismos de activación, creando una ventana de actuación que permite, en un tiempo relativamente corto, eliminar la noxa que desencadenó la respuesta. Muchos autores coinciden en que el SI está diseñado para actuar por periodos cortos, si por algún motivo su actividad se prolongara, ésta tendría siempre consecuencias negativas para el tejido involucrado. Como ejemplo de que activación y control se planifican simultáneamente, se pueden mencionar a las resolvinas, que son sustancias antiinflamatorias naturales y cuya síntesis se programa desde el inicio de la inflamación aguda, junto con las prostaglandinas y leucotrienos. No obstante, su función no se inicia hasta varios días después, siendo decisiva para una reparación tisular normal. Otro ejemplo que involucra a las Treg ha sido reportado en estudios de infección por *Leishmania*, donde la estimulación de receptores tipo Toll-2 (TRL-2), que son receptores no clonales, que suministran señales de peligro a las CD contribuyendo a su activación y función, provocan simultáneamente una prolife-

ración de Treg sin activación, mientras dura la fase aguda de la infección, y estas células quedan latentes para ejercer su función reguladora en la fase de cronicidad de la infección. Cronológicamente cuando el elemento agresor no es neutralizado, en el tiempo determinado por la acción de la inmunidad innata, se activan los mecanismos de la inmunidad adaptativa, si ésta tampoco los neutraliza en su ventana de actuación, entonces los mecanismo de regulación y control se activan aún sin haber sido eliminada la noxa, pues ya estaban programados. El control de la respuesta no es totalmente dependiente de la eliminación del antígeno. Pero como el estímulo no cesa, se disparan señales que ponen en paralelo tanto mecanismos efectores como de control[32-34].

Las Treg son decisivas en el control de las respuestas inmunitarias y el retorno a la normalidad del sistema, por lo que es frecuente verlas en los infiltrados inflamatorios agudos y en el caso de perpetuarse el foco de inflamación, como ocurre en las infecciones crónicas, su número tiende a incrementarse al igual que sus funciones, intentando controlar la inflamación y activación de linfocitos. Dicha etapa de contracción de la respuesta inmunitaria es importante para evitar el daño tisular excesivo, y garantizar la generación del repertorio de células de memoria que son el rasgo distintivo de la inmunidad[35].

El modelo de la inmunoedición propone 3 etapas: eliminación, equilibrio y evasión. En la primera (eliminación) pueden aparecer 3 resultados:

1. Destruir todas las células neoplásicas y retornar a la normalidad. En este caso funcionó la vigilancia inmunológica.
2. Eliminar las células malignas pero continuar las condiciones inflamatorias, porque el agente agresor (una infección, autoinflamación o autoinmunidad) persiste y como consecuencia pueden aparecer nuevas células transformadas con el tiempo, es decir otro clon.
3. Las células malignas pueden no ser eliminadas en su totalidad desde el inicio y continuar hacia la etapa siguiente.

Esto último se debe a que existe una inestabilidad genética en las células neoplásicas que permite la aparición de variantes poco inmunogénicas que comienzan a mostrar ventaja frente a la acción del SI. Algunos autores plantean que el SI le aporta al cáncer una presión selectiva tipo darwiniana y, como resultado, el tumor crece "esculpido" por el SI, a expensas de variantes celulares más adaptadas a la agresión del SI. En todo caso para que progrese a la segunda etapa de equilibrio, tienen que aparecer células cancerosas resistentes al SI y que muestren latencia o que la tasa de destrucción y regeneración se igualen. El resultado es una latencia del crecimiento tumoral inmunoinducida, pudiendo pasar años en esta condición. En esta etapa el SI adaptativo es el protagonista[12,29,36].

Como se puede apreciar en este escenario, los antígenos que desencadenan la respuesta persisten. Al inicio pueden ser antígenos extraños provenientes de agentes biológicos y/o autoantígenos propios del tejido involucrado según el caso, y cuando ocurre la transformación maligna, pueden aparecer neoantígenos o sobreexpresarse otros normalmente expresados por el tejido involucrado. La consecuencia es una activación mantenida de los linfocitos efectores, llevándolos con frecuencia a un fenotipo "exhausto" los que no son efectivos en su función. Los mecanismos que generan este fenómeno son múltiples y se dividen en intrínsecos y extrínsecos. En este caso me referiré a los últimos: aumento de las señales de peligro, principalmente de daño y estrés celular, incremento de la densidad del antígeno, propagación del epítope, presentación antigénica por células no profesionales, conversión de las células presentadoras de antígenos (CPA) profesionales a tolerogénicas o disfuncionales, incremento de las células derivadas mieloides supresoras, incremento de citocinas tanto activadoras como supresoras y reclutamiento de Treg[37].

En la medida en que pasa el tiempo las células neoplásicas que van predominando en el tumor son las llamadas "variantes de escape", que son poco inmunogénicas y poseen mecanismos de evasión al SI. Durante la fase de equilibrio coexisten células transformadas inmunogénicas, poco inmunogénicas y las variantes de escape. Este fenómeno pudiera ser el responsable del cambio de patrón inflamatorio, de una inflamación efectora hacia una inflamación

Estas células contribuyen a la tolerancia inmunológica, fundamentalmente a nivel periférico. También participan en la homeostasis del SI, así como en el control de la inflamación. Son capaces de prevenir la autoinmunidad, participan en el control de la respuesta inmunitaria a patógenos en las mucosas, interfieren con la respuestas a antígenos foráneos y frente a los tumores.

supresora, debido a que dichas células malignas resisten la presión del SI, debido a la propia acción de suprimirlo activamente. El estado de equilibrio puede revertirse a favor de la eliminación del tumor o progresar hacia el "escape", dependiendo de factores que modifiquen la función inmune hacia potenciación o depresión respectivamente. Este balance es un área clave para su investigación y mejor comprensión, pues puede ser un blanco terapéutico atractivo en el manejo de la enfermedad en etapa subclínica[29].

MECANISMOS QUE INCREMENTAN LAS POBLACIONES DE TREG EN EL MICROAMBIENTE INFLAMATORIO DEL TUMOR

Para abordar este tema se debe iniciar con la interrogante de "cómo se regulan las reguladoras".

Existen 3 sistemas de señalización que dirigen la concentración y función de las Treg:

1. Señales de tráfico y alojamiento.
2. Señales de activación: 1.ª señal (a través del TCR), 2.ª señal (coestimulación) y 3.ª señal (mediada por citocinas).
3. Señales de peligro y daño celular (mediante receptores reconocedores de patrones asociados a patógenos y a daño celular).

En los sitios de inflamación los macrófagos liberan la quimiocina CCL22 reclutando nTreg por su receptor CCR4, provenientes de la circulación. También los linfocitos y células epiteliales liberan IL-16 que atraen a las nTreg $CD4^+$, de esta forma comienza a incrementarse esta población en el tejido. A medida que cambia la composición del infiltrado otras líneas celulares se incorporan al reclutamiento de Treg liberando diferentes quimiocinas, esto se explica más adelante. Por antígenos específicos en su mayoría autoantígenos se les proporciona la primera señal, permitiendo el inicio de la activación y proliferación. En unos casos antígeno dependiente, pues poseen TCR con mayor o menor diversidad, dependiendo del fenotipo, y en otros, el entorno de exceso de señales de peligro, citocinas activadoras y coestimulación, se produce una activación como "espectador inocente" *(bystander)* en ausencia de su antígeno cognado. Tanto macrófagos como CD participan en la activación por coestimulación y producción de la tercera señal que es mediada principalmente por TGF-β, IL-10 e IL-2[38].

Una mención especial requiere la señalización a través de receptores reconocedores de patrones (RRP). Las Treg son después de las CD las células que poseen mayor densidad y diversidad de RRP, coincidiendo con que son las 2 estirpes celulares con mayor capacidad reguladora del SI. Se ha observado que la estimulación de grupos específicos de receptores tipo Toll (TLR), condicionan el control de la actividad de las Treg, por un lado "inhibiendo la inhibición", y por otro, favoreciendo las respuestas inhibitorias de estas células. Por ejemplo, la combinación TLR2 con TLR5 suprime las funciones reguladoras, mientras que la estimulación TLR4 y TLR5 induce supresión. Sin embargo, los hallazgos no son concluyentes y se requieren más investigaciones en este sentido. Como resultado de la combinación de ligandos de RRP que abunden en el medio, las Treg pueden: proliferar y ejecutar función supresora, proliferar sin ejecutar supresión o no incrementar su número y ejercer una potente acción supresora. Estas evidencias han venido a explicar, en parte, las contradicciones que se observan en los infiltrados de Treg en diferentes tipos de cáncer y su relación con su curso y pronóstico[34].

En el microambiente inflamatorio comienzan a incrementarse las citocinas provenientes de la nTreg, con lo que se generan las condiciones para que se induzcan las aTreg, que requieren citocinas como el TGF-β, IL-2, IL-10 e IL-35 para su conversión

y mantenimiento a partir de otros linfocitos cooperadores. Además, el epitelio y CD produce ácido retinoico, que también es necesario[38-40].

De esta forma, cuando las células neoplásicas aparecen en ese contexto inflamatorio ya hay una representación de Treg heredada de la inflamación preexistente. Así se puede resumir que existen 3 vías de incremento de Treg en el tumor: por reclutamiento de la circulación (nTreg), por inducción *in situ* (aTreg) y por interconversión de patrones fruto de la plasticidad celular[40].

La presión selectiva que el SI ejerce sobre las recién transformadas células malignas dependerá en buena medida del control que ejerzan las Treg. Por consiguiente, la progresión o no del tumor, en lo que depende del rol de SI, estará condicionada parcialmente por el protagonismo funcional de las Treg infiltrantes del tejido[39,40].

LAS Treg DENTRO DE LA INMUNOEDICIÓN DE LOS TUMORES

En la etapa de "eliminación" de la inmunoedición, las Treg podrían poseer un roll equivalente al que exhiben en la inflamación, pues su función es de control de la respuesta en términos de homeostasis del sistema, aún con los 2 posibles desenlaces: la eliminación total de las células neoplásicas o el paso a la etapa de equilibrio. Se ha comprobado la existencia de patrones Treg híbridos con los convencionales Th1, Th2 y Th17 por coexpresión de los controladores maestros propios de cada patrón T-bet, IRF-4 y RORγt respectivamente, que son funcionales y condicionan la migración de las Treg hacia los sitios de inflamación, por expresión de receptores de quimiocinas que responden a señales de alojamiento provenientes de los focos inflamatorios. Además, esta coexistencia de otros factores transcripcionales junto con el FoxP3, permite la actividad reguladora en dependencia del sitio y el factor desencadénate de la inflamación[23].

No obstante, en este aspecto también se requieren más estudios que documenten el rol de las Treg en esta etapa, debido que su expresión en el tejido inflamado es mayor que en los normales, pero como se sabe, según su fenotipo y entorno pueden tener doble papel en la eliminación del tumor, favoreciéndola o propiciando su progresión incluso de forma directa. Como ejemplo de este último caso, una de sus citocinas producida copiosamente, el TGF-β, favorece la angiogénesis y remodelación de los tejidos, por lo que podría favorecer la progresión.

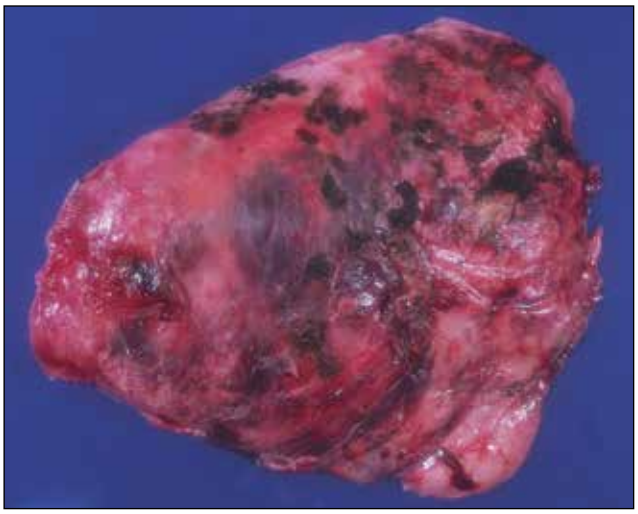


Foto: Yale Rosen

En la etapa de "equilibrio", donde las características principales son el balance dinámico ante la respuesta inmunitaria y la producción de células neoplásicas, así como la inducción de una latencia en dichas células. Existen evidencias científicas de que el responsable de este estado es el SI, ya que si en esta fase se induce inmunodepresión el cáncer aparece clínicamente. La inmunidad adaptativa a través de células $CD4^+$ y $CD8^+$ y citocinas como la IL-12 y el INF-γ garantizan el equilibrio a expensas fundamentalmente de la eliminación de células neoplásicas inmunogénicas produciendo la "presión selectiva" antes mencionada. En este caso, las Treg presentes en el tejido, pueden contribuir con sus funciones a la inducción de la latencia del tumor:

1. En este momento, proporcionalmente las Treg se colocalizan con una distribución más accesibles a las células tumorales, y algunos de sus mecanismos de acción pueden ayudar a detener el crecimiento del tumor, aunque las células neoplásicas no sean el blanco. Por ejemplo, la adenosina, el cAMP, las perforinas y granzimas, entre otras, pueden tener ese efecto. Esta accesibilidad se pierde con el crecimiento anárquico del tumor[38-40].

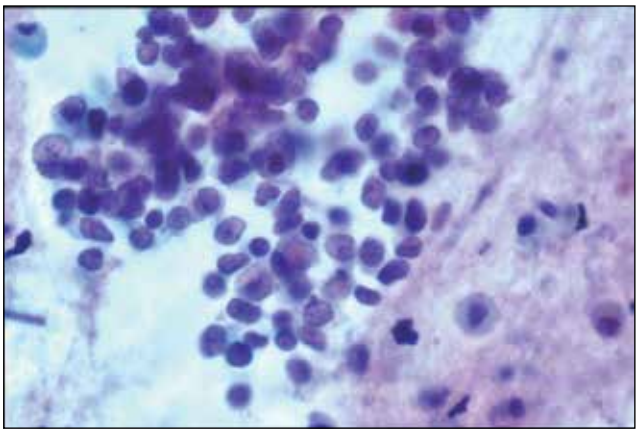


Foto: Yale Rosen

2. La existencia de patrones mixtos de Treg con T cooperadores de tipo efectores que favorecen la respuesta desde el control[23].
3. TGF-β, que es pleiotrópico y posee varias isoformas (β1, β2, β3), contribuye en algunos casos a la función de los linfocitos T citolíticos y al surgimiento de patrones Th1, por lo que es otro ejemplo de la complejidad del SI a través de roles duales[26].

La aparición de células tumorales pobremente inmonogénicas y con capacidad de supresión (variantes de escape) comienzan a modificar la relación entre SI y el cáncer en la etapa de equilibrio de Schrieber. No sólo son poco inmunogénicas sino que, además, son capaces de remodelar el medio inflamatorio. Por ejemplo, producen diferentes citocinas y quimiocinas que "manipulan" al SI. Como resultado, se incrementan los macrófagos asociados a tumores (TAM), CD inmaduras, linfocitos, MDSC y Treg. Como se menciona anteriormente, desde la inflamación preexistente ya en el tejido involucrado, hay Treg tanto naturales como inducidas y con fenotipos $CD4^+$ y $CD8^+$, con o sin expresión de FoxP3, la composición dependerá del tipo de tejido, etiología y tiempo de la inflamación. Por tal motivo, con la aparición de las células malignas que liberan quimiocinas reclutadoras de más Treg, su número se incrementará considerablemente. El tumor libera, entre otras, las quimiocinas CCL22, CCL17 que atraen Treg al tejido neoplásico, a través de receptores de tráfico CCR4 expresados en las Treg. También produce IL-16, que mediante el receptor CD4 de las Treg las atrae a su entorno. De esta forma se incrementan inicialmente las nTreg en el microambiente del tumor.[38]

La naturaleza del tejido tumoral, con o sin la existencia de agentes biológicos, es una fuente constante y creciente de señales de peligro al SI. Fundamentalmente se generan señales de daño y estrés celular, a la par que los detritus celulares provenientes de células neoplásicas que mueren por necrosis, exponen otros tipos de patrones de señales de peligro. Las células tumorales proliferan destruyendo la arquitectura y homeostasis del tejido que las alberga. Esto provoca una estimulación de un número mayor de estos receptores reconocedores de patrones (RRP). La combinación específica de estimulación de estos RRP, dirigen y condicionan el tipo de respuesta. La intensidad de las señales provocadas por las alarminas incrementa la llegada, activación y proliferación, *in situ,* de leucocitos y linfocitos. Pero el aporte de los mecanismos supresores de las variantes de escape son críticos para transformar la inflamación de efectora a supresora. Estas células transformadas producen directamente TGF-β e IL-10, que contribuyen a la inducción y activación de Treg tanto $CD4^+$ como $CD8^+$. En este sentido, contribuyen también el ácido retinoico que abunda en el medio proveniente de nTreg, CD inmaduras que no migran y aumentan en el medio. La IL-10 junto con el TGF-β promueve la aparición de Treg $FoxP3^-$ (Tr1). En resumen, la persistencia y crecimiento del tumor, unido al esfuerzo del SI por eliminarlo, dispara paralelamente numerosos mecanismos de regulación y control que perjudican el éxito de nuestro sistema de defensa frente al cáncer. De esta forma lo que se observa es esa inflamación supresora[8,38].

Cuando las citocinas y mecanismos supresores de las Treg y de las propias células neoplásicas sobrepasan cierto umbral, comienzan a incrementarse otras poblaciones supresoras en el microambiente como MDSC, los TAM, células B reguladoras y linfocitos T con patrones mixtos (regulador/proinflamatorio) que conducen a la inflamación supresora. Se ha comprobado por diferentes estudios que ciertos tumores reclutan más Treg cuando aparecen otras células supresoras como las MDSC y los TAM,

por diversificación del fenotipo de receptor de quimiocina expresado en la Treg. Por ejemplo, en tumores de ovario se reclutan por el CXCR3, en colon y recto por CCR6 mediante la CCL20 proveniente de los TAM, en cáncer de piel por CCR5 mediantes ligandos CCL3, CCL4 y CCL5 provenientes de las MDSC. A estos se le suman otros receptores con sus quimiocinas como el CXCR4 para CXCL12 y CCR10 para CCL28, creándose mecanismos redundantes de incorporación de nuevas Treg como linfocitos infiltrantes del tumor. Como se puede apreciar, 2 vías sinérgicas adicionales garantizan el incremento de las poblaciones de Treg dentro del tumor, por reclutamiento de la circulación y por inducción *de novo* dentro del tejido tumoral[38-41].

Los resultados de esta composición celular heterogénea que varía de un tumor a otro y dentro del mismo tumor son:

1. Destrucción de algunas variantes de células tumorales inmunogénicas que siguen apareciendo gracias a una pobre respuesta inmunitaria en un escenario de linfocitos "exhaustos" y con exceso de señales de control.
2. Remodelación tisular excesiva, atípica y con angiogénesis, debido al incremento de varios mediadores de regulación promotores de la reparación tisular como el TGF-β.
3. Robustez de los mecanismos reguladores/supresores, por redundancia y sinergismo de sus componentes celulares y moleculares.
4. Disregulación del SI por coexistencia en el tiempo de señales crecientes de alarma, de activación y control al mismo tiempo.

Siguiendo la dinámica de la respuesta contra el tumor, varias de la CD y las Treg llegan a los linfonodos regionales y orquestan una respuesta inmunitaria sistémica originando células Treg con fenotipos efectores y de memoria que recirculan y contribuyen a incrementar aún más su representación en el tumor y muchas veces a nivel periférico. Este incremento periférico de Treg está compuesto por células con TCR específicos para antígenos del microambiente tumoral, pero también contiene Treg no específicas para antígenos relacionados con el tumor, pero que se expanden por el influjo de citocinas imperante. Debido a estos es que se puede detectar un incremento de Treg en sangre en muchos de los pacientes con cáncer[39].

Las Treg representan alrededor del 10% de los linfocitos T. Con base en el sitio de inducción, los linfocitos Treg CD4+ se dividen en 2 grupos: las Treg naturales (nTreg) o "naturalmente inducidas" porque desde su origen poseen la función reguladora, y las adaptativas (aTreg), que no se originan con función reguladora pero la adquieren por inducción, dependiendo del microambiente donde estén. Ambos grupos ontogenéticamente se originan del progenitor linfoide común en la médula ósea y maduran en el timo, donde sufren la selección de un repertorio útil y alcanzan su competencia funcional. Estas características no son las que deciden su división taxonómica, pues es el sitio donde se diferencian hacia Treg el que decide su fenotipo. Las nTreg contribuyen a la autotolerancia, y las aTreg, del control de las respuestas inmunitarias.

La etapa de escape exhibe un microambiente totalmente inflamatorio y paradójicamente supresor, con abundancia de Treg en la mayoría de los casos. El microambiente del tumor es el responsable de la expresión sistémica de las Treg, pues en esta fase casi siempre hay una concordancia entre la concentración de Treg en circulación con la infiltrante del tejido. Pudiera considerarse el tumor como un órgano linfoide terciario. El incremento del número de Treg en la mayoría de los cánceres ha sido motivo de controversias pues se ha encontrado que unos tumores poseen más infiltrado de estas células que otros. En unos caso el hecho de tener incremento de Treg es de mal pronóstico como en el cáncer de ovario, mama y melanomas, y en otros es de mejor pronóstico como en el de cabeza y cuello, así como

Cuando las citocinas y mecanismos supresores de las Treg y de las propias células neoplásicas sobrepasan cierto umbral, comienzan a incrementarse otras poblaciones supresoras en el microambiente como MDSC, los TAM, células B reguladoras y linfocitos T con patrones mixtos (regulador/proinflamatorio) que conducen a la inflamación supresora. Ciertos tumores reclutan más Treg cuando aparecen otras células supresoras como las MDSC y los TAM, por diversificación del fenotipo de receptor de quimiocina expresado en la Treg.

en el linfoma de Hodgkin. Recientemente Sakaguchi y cols. han planteado que esta inconsistencia puede deberse a que la composición fenotípica de Treg en el tumor es diferente; por ejemplo, en el melanoma las Treg que abundan son efectoras y las vírgenes en reposo aparecen en muy baja concentración así como otras células FoxP3$^+$ no reguladoras. En cambio, en los cánceres de colon predominan las Treg efectoras FoxP3$^+$ y otras células FoxP3$^+$ no reguladoras, que liberan citocinas proinflamatorias que posibilitan una mejor respuesta y se asocian a un mejor pronóstico, aun cuando se encuentra un total de FoxP3$^+$ alto. En este sentido, una explicación plausible es que en la mayoría de los estudios la fenotipificación de las Treg se hace por los marcadores CD4, CD25 y FoxP3 solamente. Por tal motivo la población así caracterizada no es homogénea ni posee las mismas funciones, por lo tanto los resultados son aparentemente contradictorios. Es necesario utilizar marcadores más específicos para las distintas Treg[38-40].

CONSIDERACIONES FINALES

A la luz de los conocimientos actuales, continúa siendo necesario ahondar más en los estudios referidos a la Treg en el cáncer. Debido a la complejidad del SI todavía no es posible describir completamente los factores que delinean las funciones de estas células en la iniciación, promoción y progresión del cáncer. Sin embargo, tampoco existen evidencias científicas que nieguen su participación y repercusión en el tejido inflamado antes de la transformación maligna.

La diversidad y plasticidad morfofuncional de las Treg han explicado, parcialmente, las discordancias halladas en torno a su contribución al desenlace anátomo-patológico y clínico de los tumores. Tampoco pueden existir dudas de su participación en estas enfermedades durante todo el proceso etiopatogénico, pues son células que regulan la función del único sistema homeostático del organismo que es capaz de controlar la arquitectura de los tejidos por eliminación física de sus componentes. La utilidad de estos conocimientos se basa en que si se esclarece mejor la dinámica de actuación de estas células se podrá utilizar como un marcador de utilidad diagnóstica, para estudiar o clasificar, pronosticar, así como continuar encontrando blancos terapéuticos atractivos y claves en la lucha contra una de las enfermedades más viejas de la historia de la humanidad. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siachoque H, Satisteban N, Iglesias Gamarra A. Linfocitos T reguladores: subpoblaciones, mecanismo de acción e importancia en el control de la autoinmunidad. Rev Colomb Reumatol. 2011;18(3):203-20.
2. Beltran Garate B. Rol de las células T reguladoras en cáncer. Rev Fac med Hum. 2008;8(1):58-60.
3. Gershon K, Kondo K. Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes. Immunology. 1970;18:723.
4. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25).Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. J Immunol. 1995;155:1151-64.
5. Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, Shima T, Wing K, Niwa A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4+ T Cells expressing the FoxP3 transcription factor. Immunity. 2009;30:899-911.
6. Cosmi L, Liotta F, Lazzeri E, et al. Human CD8+ CD25+ thymocytes share phenotypic and functional features with CD4+ CD 25 + regulatory thymocytes. Blood. 2003;102: 4107-14.
7. Sharafieh R, Lemire Y, Powell S, et al. Immune amplification of murine CD8 suppressor T cells induced via an immune-privileged site: quantifying suppressor T cells functionally. PLoS One. 2011;6:e22496.

8. Liu L, Lan Q, Lu L, Chen M, Xia Z, Ma J, et al. Phenotypic and functional characteristic of a newly identified CD8+ Foxp3- CD103+ regulatory T cells. J Mol Cell Biol. 2013;6:81-92.
9. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. Am J Med Sci. 1898;105:487-511.
10. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. Cell. 2010;140:883-899.
11. Smith MJ, Godfrey DI, Trapani JA. A fresh look at tumor immune surveillance and immunotherapy. Nature Immunology. 2001;4:293-9.
12. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Rolesin Cancer. Science. 2011;331:1565-70.
13. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment. Cancer Cell. 2012;21:309-22.
14. Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. 2004 [citado: 7 enero 2014]. Disponible en: http://www.nature.com/naturemedicine/10.1038/nm1093.
15. Wing K, Fehervari Z, Sakaguchi S. Emerging possibilities in the development and function of regulatory T cells. Int Immunol. 2006; 18(7):991-1000.
16. Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. Natural and Adaptive Foxp3+ Regulatory T
17. Cells: More of the Same or a Division of Labor? Immunity. 2009;30:626-35.
18. Horwitz, D.A., Zheng, S.G., and Gray, J.D. Natural and TGF-beta-induced Foxp3+ CD4+ CD 25+ regulatory T cells are not mirror images of each other. Trends Immunol. 2008;29:429-35.
19. Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T Cells: Mechanisms of Differentiation and Function. Annu Rev Immunol. 2012;30:531-64.
20. Bilate AM, Lafaille JJ. Induced CD4+ Foxp3+ Regulatory T Cells in Immune Tolerance. Annu Rev Immunol. 2012;30:733-58.
21. Miyara M, Sakaguchi S. Human FoxP3+ CD4+ regulatory T cells: their knowns and unknowns. Immunol Cell Biol. 2011;89:346-51.
22. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. Nature Rev Immunol. 2010;10:490-500.
23. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, Yamaguchi T, Miyara M, Fehervari Z, et al. CTLA-4 Control over Foxp3+ Regulatory T Cell Function. Science. 2008;322:271-5.
24. Wing JB, Sakaguchi S. Multiple Treg suppressive modules and their adaptability. Front Immunol. 2012;3:1-6.
25. Sakaguchi S, Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, Yamaguchi T. Regulatory T cells: how do they suppress immune responses? Int Immunol. 2009;21(10):1105-11.
26. Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. Nature Rev Immunol. 2008;8:523-32.
27. Li MO, Wan YY, Flavell RA. T Cell-Produced Transforming Growth Factor-β1controls T Cell tolerance and regulates Th1- and Th17- Cell differentiation. Immunity. 2007;26:579-91.
28. Maynard CL, Harrington LE, Janowski KM, Oliver JR, Zindl CL, Rudensky AY, et al. Regulatory T cells expressing interleukin 10 develop from Foxp3+ and Foxp3- precursor cells in the absence of interleukin 10. Nat Immunol. 2007;8(9):931-41.
29. Rubtsov YP, Rasmussen JP, Chi EY, Fontenot J, Castelli L, Ye X, et al. Regulatory T Cell-Derived Interleukin-10 Limits Inflammation at Environmental Interfaces. Immunity. 2008;28:546-58.
30. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural Innate and Adaptive Immunity to Cancer. Annu Rev Immunol. 2011;29:235-71.
31. Portaa C, Larghib P, Rimoldic M, Totarob MG, Allavenac P, Mantovanic A, et al. Cellular and molecular pathways linking inflammation and cancer. Immunobiology. 2009; 214:761-77.
32. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovanic A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. Carcinogenesis. 2009; 30(7):1073-81.
33. Harty JT, Badovinac VP. Shaping and reshaping CD8+ T cell memory. Nat Rev Immunol. 2008;8:107-19.
34. Suffia IJ, Reckling SK, Piccirillo CA, Goldszmid RS, Belkaid Y. Infected site restricted Foxp3+ natural regulatory T cells are specific for microbial antigens. J Exp Med. 2006;203:777-88.
35. Sutmuller R, Garritsen A, Adema GJ. Regulatory T cells and toll-like receptors: regulating the regulators. Ann Rheum Dis. 2007;66(Suppl):91-5.
36. Ahlers JD, Belyakov IM. Memories that last forever: strategies for optimizing vaccine T cell memory. Blood. 2010; 115(9):1678-89.
37. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumors: impact on clinical outcome. Nat Rev Cancer. 2012;12:298-306.
38. Hyun-Tak J, Yun Hee J, Hyo Jin P, Sang-Jun H. Mechanism of T cell exhaustion in a chronic environment. BMB Reports. 2011;44:217-31.
39. Adeegbe DO, Nishikawa H. Natural and induced T regulatory cells in cancer. Front Immunol. 2013;4:1-14.
40. Nishikawa H, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. Curr Opinin Immunol. 2014;27:1-7.
41. Oleinika K, Nibbs RJ, Graham GJ, Fraser AR. Suppression, subversion and escape: the role of regulatory T cells in cancer progression. Clin Exp Immunol. 2012;171:36-45.
42. Klinker MW, Lundy SK. Multiple Mechanisms of Immune Suppression by B Lymphocytes. Mol Med. 2012;18: 123-137.

Avulsión de la tuberosidad tibial: reporte de un caso y revisión de la literatura

Víctor Alfredo Orihuela Fuchs[a], *Luis Justino Fernández Palomo*[a], *Pedro Peláez Damy*[a]

Resumen

La fractura por avulsión de la tuberosidad tibial es una patología poco común. Es una lesión característica de la infancia, con afección directa a la fisis, que amerita un diagnóstico oportuno y un tratamiento óptimo a fin de evitar complicaciones en el crecimiento, la mayoría de ellas graves. La reducción abierta y fijación interna ha probado ser un tratamiento adecuado en la mayoría de este tipo de lesiones; sin embargo, el procedimiento quirúrgico es un riesgo agregado al daño de la lesión *per se*. Con un adecuado tratamiento y rehabilitación la lesión tiende a una evolución por lo general satisfactoria. Tomando en cuenta la baja incidencia de esta patología, en el siguiente artículo reportamos el caso de un paciente de 13 años con avulsión de tuberosidad tibial tipo III de Watson-Jones, el abordaje diagnóstico-terapéutico y el éxito obtenido a 2 años de seguimiento; asimismo, realizamos una revisión de la literatura.

Palabras clave: *Tuberosidad tibial, avulsión, fractura tibial, epífisis proximal tibial.*

Tibial tubercle avulsion: a case report and literature review

Abstract

Tibial tubercle avulsion is an uncommon disease, usually found during childhood, with direct physis affection, that needs an accurate diagnosis and an optimum treatment in order to avoid growth complications which could have disastrous consequences for the child. Open reduction and internal fixation has been reported as an adequate treatment in most of these injuries; nevertheless, surgery increases the risk upon the injury itself. With an appropriate treatment and rehabilitation this injury tends to have a satisfactory evolution. Considering the low incidence of this pathology, a case report of a 13-year-old boy with a Watson-Jones type III avulsion, a diagnostic-therapeutic approach and the successful evolution for a two-years follow up is described, as well as a literature review.

Key words: *Tibial tubercle, avulsion, tibial fracture, tibial proximal epiphysis.*

INTRODUCCIÓN

La fractura por avulsión de la tuberosidad tibial es una patología poco común, con una incidencia que varía entre 0.4 y 2.7% de todas las lesiones epifisiarias, y menos del 1% de las lesiones fisiarias[1-3];

[a]Médico ortopedista. Centro Médico ABC. Campus Santa Fe. México, DF.
Correo electrónico: victor.alfredo.orihuela@gmail.com
Recibido: 06-febrero-2015. Aceptado: 23-septiembre-2015.

la avulsión bilateral es extremadamente rara. Se presenta principalmente en adolescentes varones de entre 13 y 16 años de edad, aunque se han presentado casos en la preadolescencia (10-12 años)[3]. Fisiopatológicamente consiste en una separación traumática de la fisis en el plano profundo al núcleo de osificación de la tuberosidad de la tibia, lo que le confiere importancia en la evolución clínica y seguimiento de pacientes pediátricos con esta lesión tratados o no quirúrgicamente, con alto riesgo de complicaciones severas.

La fractura avulsión de la tuberosidad tibial se describió inicialmente en 1853 por DeMorgan, y en 1898 por Poland. Se relacionaba directamente a adolescentes varones con actividad física que incluía acción violenta del cuádriceps; desde un inicio se asoció a obesidad y durante muchos años se ligó con la enfermedad de Osgood Schlatter[4]. Es hasta 1980 cuando Ogden concluye que la enfermedad de Osgood Schlatter y la avulsión de la tuberosidad tibial son entidades distintas, siendo la primera una patología que predispone a la avulsión[3,5,6].

El desarrollo del tubérculo tibial tiene lugar después del nacimiento; consiste en una modificación estructural progresiva de la porción anterior y proximal de la epífisis tibial que termina con la epifisiodesis fisiológica[7]. Se describen 3 zonas histológicas en la placa de crecimiento de la tuberosidad anterior de la tibia, de proximal a distal: una zona de cartílago columnar irregular, una zona de fibrocartílago y otra de cartílago fibroso. Existe un cambio progresivo de fibrocartílago a cartílago columnar de proximal a distal justo antes de la epifisiodesis (17 años en varones y 15 años en mujeres) que debilita la capacidad para resistir cargas del tubérculo tibial, y lo predispone a estas lesiones[4]. La fusión definitiva del tubérculo tibial se da aproximadamente a los 18 años[8] **(figura 1)**.

El mecanismo de lesión para la avulsión de la tuberosidad tibial resulta de una flexión forzada de la rodilla contra la resistencia del cuádriceps, o una contracción súbita en extensión del mismo, y es observado en actividades deportivas que incluyan saltos[3,9]. Se han asociado lesiones a la avulsión de acuerdo al tipo de mecanismo, siendo la ruptura del tendón patelar la más reportada, seguida de lesión meniscal, de ligamentos cruzados y colaterales[9]. Será la etapa del desarrollo en conjunto con el mecanismo lo que determine el tipo de lesión presentada.

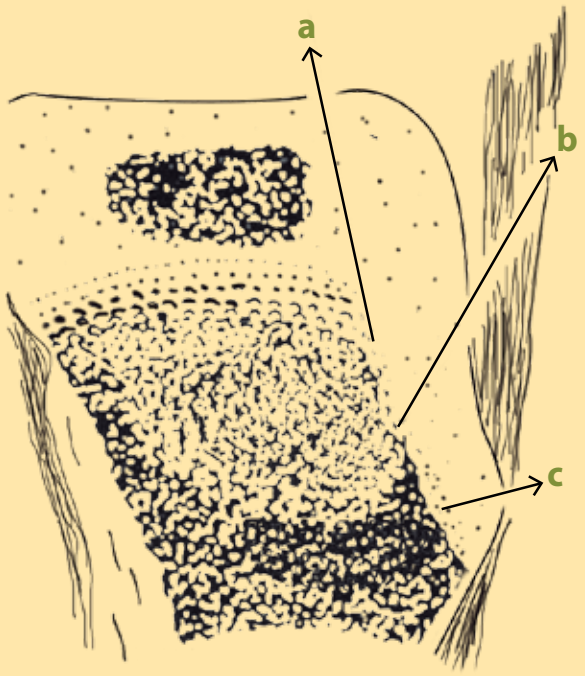


Figura 1. Zonas histológicas del desarrollo de la tuberosidad anterior de la tibia y área metafisiaria próxima. **(a)** Zona irregular de cartílago columnar. **(b)** Zona de fibrocartílago. **(c)** Zona fibrosa. En combinación con la dirección de fuerza ejecutada se establece el tipo de lesión.

Tomado de: Ogden JA, Southwick WO. Osgood-Schlatter´s disease and tibial tuberosity development. Clin Orthop. 1976;116:180-9. Citado por: Casas L, Romero I, Orivio G.[10]

Watson y Jones clasifican las lesiones en 3 tipos[3-5] **(figura 2)**:

- Tipo I. Fractura-separación en el centro de osificación secundario del tubérculo al mismo nivel del borde posterior de la inserción del tendón rotuliano.
- Tipo II. Fractura-separación en la unión de los centros de osificación primaria y secundaria de la epífisis tibial proximal. Entre el tubérculo y la epífisis.

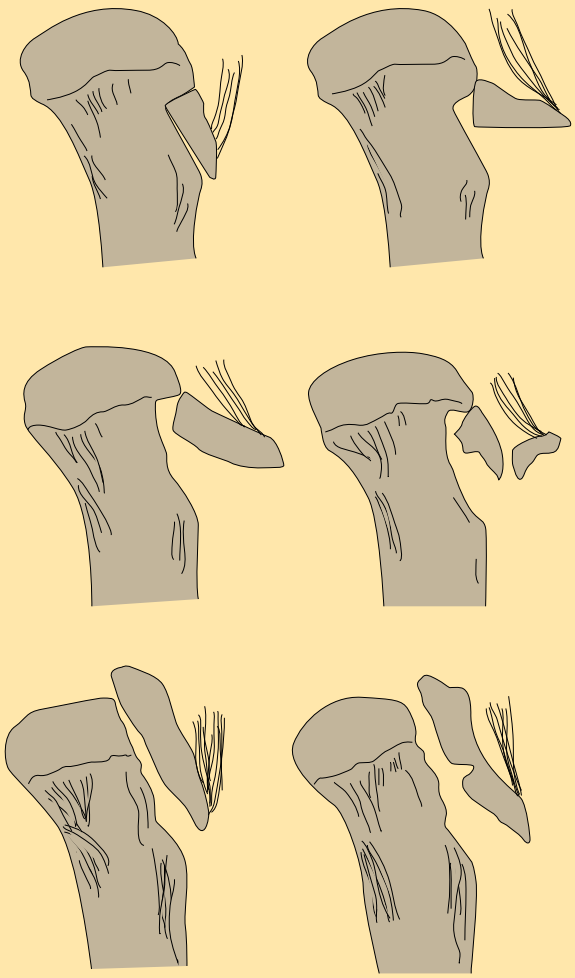


Figura 2. Clasificación de Watson Jones modificada por Ogden.

Tomado de: Tachdjian O. Ortopedia Pediátrica. Fracturas que abarcan la fisis tibia proximal y la apófisis del tubérculo tibial y fracturas avulsión de la apófisis del tubérculo tibial. Vol. IV, 2ª ed. Editorial Interamericana-McGraw-Hill; 1994: 3539-40. Citados por: Casas L, Romero I, Orivio G.[10]

- Tipo III. Lesión tipo III de Salter y Harris. La línea de separación sigue un trayecto ascendente por el centro de osificación primario de la epífisis tibial proximal, afectando la articulación.

Modificada por Ogden[4,6]:

- Tipos A y B. De acuerdo al grado de desplazamiento y fragmentación.

Modificada por Ryu y Debenham (1985)[4]:

- Tipo IV. Fractura-avulsión de toda la epífisis proximal.

Clínicamente predominan el dolor y la tumefacción agudos en la región anterior y proximal de la tibia, generalmente relacionados con el desplazamiento presentado. Existe actitud pasiva de la rodilla en flexión sostenida a 20 grados y disminución evidente de la funcionalidad[7]. Los estudios imagenológicos iniciales son radiografías en proyección anteroposterior y lateral de rodilla; se recomienda tomografía computada o resonancia magnética en caso de sospecha de lesiones asociadas exclusivamente[9].

Los objetivos del tratamiento son la reducción anatómica del fragmento, la restitución de la superficie articular tibial y la restauración del mecanismo extensor[2,5]. Se ha reportado tratamiento conservador con inmovilización en lesiones tipo I con fragmentos pequeños[8], reducción cerrada e inmovilización en avulsiones completas sin desprendimiento de la epífisis en su totalidad con desplazamiento mínimo (< 2 mm)[8] y reducción abierta y fijación interna en el resto de los casos buscando la restitución anatómica[3]. La fractura que se extiende hacia la superficie articular de la rodilla, provocando una disrupción en la superficie articular, debe ser tratada mediante reducción abierta con restauración anatómica de la superficie tibial articular. Es de suma importancia el tipo de tratamiento a realizar, y se debe considerar el propio daño inicial a la fisis más el daño quirúrgico agregado, lo que se reflejaría en secuelas[8].

Se han planteado distintos tipos de cirugía para las lesiones con afección a la articulación (tipo III). Pesl y Hayranek (2008) sugieren el uso de reducción cerrada y fijación interna mediante tornillos como primera línea de tratamiento en lesiones tipo III de Ogden; en caso de apertura fisiaria aun demostrable, se sugiere colocación de clavillos lisos, y reportan un éxito mayor al 80%[4]. Moiser y Stanitski (2004) publican una serie de 19 pacientes con lesión tipo III tratados quirúrgicamente (tornillos, bandas de tensión y reparación perióstica) con evo-

lución favorable a los 5 meses sin complicaciones[2]. Abalo (2008) reporta un resultado funcionalmente excelente en 83.3% de pacientes tratados quirúrgicamente con lesiones tipo III[3]. Asimismo, Casas-López y cols. (2013) publican un estudio sin encontrar diferencia estadísticamente significativa en cuanto al desarrollo de la tuberosidad (por ser lesión fisiaria) entre utilización de tornillos canulados y clavillos lisos[10]. Con esto se demuestra la necesidad de una reducción abierta y fijación interna de las lesiones tipo III. El tipo de material de osteosíntesis se elegirá de acuerdo al tipo de fractura con la finalidad de prevenir desplazamientos; la correcta fijación y colocación del material será crucial en caso de presentar aún potencial de crecimiento en dicha fisis de la tibia proximal.

El manejo postoperatorio incluye la inmovilización con yeso tipo calza por 6 semanas; al corroborar la consolidación radiográfica se retirará el yeso y se iniciarán ejercicios de fortalecimiento muscular y de flexo-extensión de rodilla[7]. En el caso de utilización de cerclaje, se diferirá apoyo por 6 semanas con flexo-extensión pasiva obligada desde los primeros días del postoperatorio[11]. Se sugiere retiro de material de osteosíntesis a los 6 meses del postoperatorio en caso de presentar evolución satisfactoria.

La cirugía en la región de la tuberosidad tibial en pacientes con fisis aún abiertas es peligrosa; se han reportado como las principales complicaciones: deformidad angular, asimetría de crecimiento en miembros pélvicos, genu recurvatum y epifisiodesis prematura, la mayoría de ellas severas[12,13]. El propósito de nuestro artículo es reportar un caso de avulsión tibial en México, que es una patología rara presente en la infancia. La reducción abierta y fijación interna resultó ser un adecuado tratamiento en nuestro caso, con resultado satisfactorio a 2 años de seguimiento, tal como lo demuestra la literatura mundial.

CASO CLÍNICO

Varón de 15 años de edad, sin antecedentes patológicos de importancia. Al jugar futbol sufre mecanismo de hiperextensión de rodilla izquierda; refiere deformidad inmediata de la rodilla izquierda, dolor poco tolerable, aumento de volumen intenso y limitación funcional total. Clínicamente con posición pasiva de miembro pélvico izquierdo en flexión de rodilla a 20 grados, aumento de volumen de ésta con deformidad anterior, hematoma en la región, sin arcos de movilidad realizables activos ni pasivos a causa del dolor intenso; patela alta y lateralizada, con poca tolerancia a la palpación en región de la tuberosidad, sin déficit neurológico identificado. En imagenología se detecta avulsión de la tuberosidad tibial izquierda, trazo completo con afección articular, desplazamiento de 15 mm **(figura 3 y 4)**.

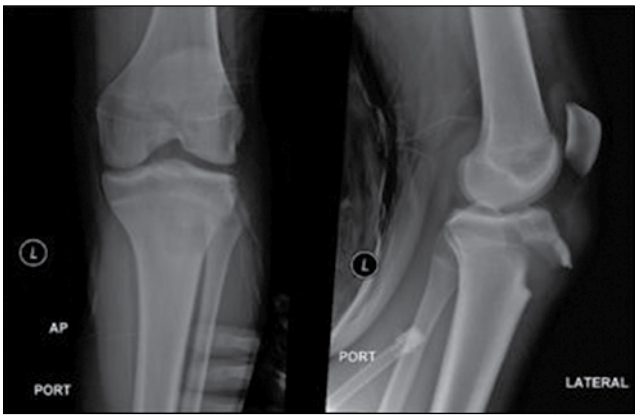


Foto: Cortesía de los autores

Figura 3. Proyección anteroposterior y lateral de rodilla izquierda.

La avulsión de la tuberosidad tibial resulta de una flexión forzada de la rodilla contra la resistencia del cuádriceps, o una contracción súbita en extensión del mismo, y es observado en actividades deportivas que incluyan saltos. Se han asociado lesiones a la avulsión de acuerdo al tipo de mecanismo, siendo la ruptura del tendón patelar la más reportada.
Predominan el dolor y la tumefacción agudos en la región anterior y proximal de la tibia, generalmente relacionados con el desplazamiento. Existe actitud pasiva de la rodilla en flexión sostenida a 20 grados y disminución evidente de la funcionalidad.

Foto: Cortesía de los autores

Figura 4. Reconstrucción tridimensional de tomografía computada.

Se integra diagnóstico de fractura por avulsión de tuberosidad tibial tipo III de Watson y Jones, Ogden A. Se decide manejo quirúrgico, y se realiza reducción abierta y fijación interna con tornillos 4.0 canulados (5 en total) **(figura 5)**. No se reportan complicaciones transquirúrgicas, y con un postoperatorio favorable, se egresa a las 24 horas. Se inmoviliza con aparato de yeso y posteriormente rodillera postoperatoria con diferimiento total de apoyo por 6 semanas. Se corrobora la consolidación ósea e inicia rehabilitación física a las 8 semanas, con arcos de movilidad y fortalecimiento muscular. Se valora a los 6 meses postoperatorios y se reporta asintomático, con arcos de movilidad completos y adecuada consolidación ósea radiográfica **(figura 6)**.

RESULTADOS

Nuestro paciente tuvo un seguimiento inicial hasta los 6 meses postoperatorios sin complicaciones; alcanzando arcos de movilidad completos y asintomáticos. Los estudios radiográficos y la exploración física posterior no han demostrado alteraciones en el crecimiento, incluyendo deformidades angulares, genu recurvatum, ni asimetría en longitud de miembros pélvicos. A los 2 años de la operación realizaba actividad física en la misma forma que antes de la lesión.

CONCLUSIONES

La avulsión de tuberosidad tibial es una patología poco frecuente pero grave en la infancia, con alta posibilidad de complicaciones severas[1,12,13]. El desconocimiento de la lesión o el diagnóstico incorrecto de la misma pueden influir en un tratamiento deficiente que complique el pronóstico del paciente; sin embargo, el abordaje diagnóstico terapéutico para esta lesión suele ser bastante directo. El cuadro clínico apoyado de radiografías anteroposterior y lateral de rodilla darán el diagnóstico, con la amplia posibilidad de clasificación de acuerdo a la clasificación de Watson-Jones[3-5]; con ello se orientará el tratamiento adecuado para el paciente. En caso de duda o sospecha de lesiones agregadas, se solicitarán estudios complementarios como tomografía computada o resonancia magnética[9].

El tratamiento deberá ser dirigido e individualizado, tomando en cuenta el tipo de lesión, y teniendo siempre presentes sus objetivos. Se ha utilizado tratamiento conservador para lesiones con fragmentos pequeños y desplazamientos mínimos (< 2 mm) con buenos resultados. Las lesiones con desplazamientos mayores a 2 mm tipo I y II deberán ser tratadas quirúrgicamente con la finalidad de minimizar el riesgo de secuelas; la restitución de la congruencia anatómica articular será primordial en

caso de fracturas tipo III[9]. El postoperatorio con diferimiento de apoyo por 6 semanas y protección con aparato de yeso o férula muslopodálica han ofrecido resultados sin complicaciones. La terapia física para arcos de movilidad y fortalecimiento muscular se recomienda desde la consolidación ósea radiográfica, aproximadamente a las 6 semanas.

En nuestro artículo se reporta un caso de avulsión de tuberosidad tibial tipo IIIA Watson y Jones en un varón de 15 años, tratado quirúrgicamente con colocación de 5 tornillos 4.0 canulados de acuerdo al tamaño del fragmento, y con la finalidad de minimizar la posibilidad de daño agregado, sin comprometer la estabilidad de la reducción/fijación.

Se tuvo una evolución totalmente favorable, con un seguimiento a 2 años sin complicaciones detectadas; radiográficamente no se identifican datos de arresto ni otra alteración en el crecimiento fisiario. Se planea darle seguimiento hasta el fin de su crecimiento.

Foto: Cortesía de los autores

Figura 5. Proyección anteroposterior y lateral de rodilla izquierda, posquirúrgica inmediata.

Foto: Cortesía de los autores

Figura 6. Proyección anteroposterior y lateral de rodilla izquierda, 6 meses después de la operación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bolesta MJ, Fitch RD. Tibial tubercle avulsions. Pediatr Orthop. 1986;6:186-92.
2. Mosier S, Stanitski C, Levine R. Simultaneous bilateral tibial tubercle avulsion fracture-case report. Orthopedics. 2000;23(10):1106-8.
3. Abalo A, Akakpo-numado KG, Dossim A, et al. Avulsion fractures of the tibial tubercle. J Orthop Sur. 2008; 16(3):308-11.
4. Pesl T, Havranek P. Acute tibial tubercle avulsion fractures in children: selective use of the closed reduction and internal fixation method. J Child Orthop. 2008;(2): 353-6.
5. Makram Z, Heidi A, Taoufi k A, et al. Acute tibial tubercle avulsión fractures in the sporting adolescent. Ach Orthop Trauma Surg. 2008;128:1437-42.
6. Ogden JA, Southwick WO. Osgood-Schlatter´s disease and tibial tuberosity development. Clin Orthop. 1976; 116:180-9.
7. Burgos J. Lesiones traumáticas del niño. Avulsiones de la tuberosidad tibial. Madrid, España. Editorial Panamericana; 1995. pp. 741-7.
8. Tachdjian O. Ortopedia Pediátrica. Fracturas que abarcan la fisis tibia proximal y la apófisis del tubérculo tibial y fracturas avulsión de la apófisis del tubérculo tibial. Vol. IV, 2ª ed. Editorial Interamericana-McGraw-Hill; 1994. pp. 3539-40.
9. Jalgaonkar AA, Dachepalli S, Al-Wattar Z. Atypical tibial tuberosity fracture in an adolescent. Sports Medicine. 2011;34:e215-e8.
10. Casas L, Romero I, Orivio G. Tratamiento de la tuberosidad anterior de la tibia por avulsión en adolescentes. Acta Ortopédica Mexicana. 2013;27(3):160-9.
11. James HB, James RK. Rockwood and Wilkin´s. Fracturas en el niño. Avulsión de la tuberosidad anterior de la tibia. 5a ed. Editorial Marbán; 2003. pp. 1019-26.
12. Ogden JA, Tross RB, Murphy MJ. Fractures of the tibial tuberosity in adolescents. J Bone Joint Surg Am. 1980; 62:205-15.
13. Christie MJ, Dvonch VM. Tibial tuberosity avulsion fracture in adolescents. J Pediatr Orthop. 1:391-4.

Haga su diagnóstico

Roberto F. Herrera Méndez[a]

Fotos: Cortesía del autor

Paciente asintomático cuyas radiografías mostraron una imagen anormal en un estudio de revisión clínica *(check up)*, por lo que se realizó un estudio con contraste.

1. ¿Qué estructura anatómica se observa?

a) Útero.
b) Vejiga.
c) Ovario.
d) Intestino delgado.

2. ¿Qué estudio se realizó?

a) Histerosalpingografía.
b) Colon por enema.
c) Cistograma.
d) Urografía excretora.

3. ¿Qué alteración se observa?

a) No hay, es una estructura normal.
b) Vólvulo sigmoide.
c) Uraco persistente.
d) Divertículo vesical.

4. ¿Qué complicaciones pueden presentarse por esta alteración?

a) Esterilidad.
b) Dismenorrea.
c) Perforación intestinal.
d) Infecciones de vías urinarias superiores de repetición.

BIBLIOGRAFÍA

- Powell ChR, Kreder KJ. Tratamiento de divertículos vesicales, hipocontractilidad del detrusor y baja distensibilidad vesical. Urol Clin N Am. 2009;36(4):511-25.

[a]Residente. Curso de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica. División de Posgrado. Facultad de Medicina. UNAM. Sede Hospital Ángeles Pedregal. México, DF. Correspondencia: suecudac@gmail.com
Recibido: 10-septiembre-2015. Aceptado: 05-octubre-2015.

Respuestas
1. (b) Vejiga.
2. (c) Cistograma.
3. (d) Divertículo vesical.
5. (d) Infecciones de vías urinarias superiores de repetición.

Sorpresa refractiva por error en el cálculo de lente intraocular

Caso CONAMED

María del Carmen Dubón Peniche[a], Luis Bustamante Leija[b], Grecia Lizeth Ibarra Hernández[c]

Los mecanismos alternativos de solución de controversias tienen la finalidad de propiciar el arreglo de las mismas, mediante procedimientos basados en la imparcialidad, la economía procesal y la confidencialidad.

SÍNTESIS DE LA QUEJA

La paciente refirió que el oftalmólogo demandado realizó la cirugía de catarata en ambos ojos, y que después de la intervención presentó limitación de la visión.

RESUMEN

Mujer de 75 años de edad, que el 22 de octubre de 2014 consultó al demandado debido a catarata y glaucoma crónico en ambos ojos. El médico efectuó el cálculo de las lentes intraoculares e intervino quirúrgicamente a la paciente. Después de la operación, la demandante presentó disminución de la agudeza visual en el ojo derecho, debido a un error en el cálculo de la longitud axial del globo ocular.

ANÁLISIS DEL CASO

Antes de entrar al fondo del asunto, es necesario realizar las siguientes apreciaciones:

Al consultar la literatura de la especialidad, la catarata es consecuencia de la opacificación del cristalino (es una estructura del ojo con forma de lente biconvexa), lo que ocasiona que disminuya la agudeza visual de los pacientes. En la actualidad no se dispone de algún tratamiento médico (conservador) efectivo para la prevención o tratamiento de la catarata, por ello su solución sigue siendo quirúrgica[1].

En la cirugía de catarata, el cálculo del poder dióptrico de la lente intraocular es esencial en el examen preoperatorio, ya que si no se realiza de manera cuidadosa, el paciente operado tendrá li-

[a]Directora de la Sala Arbitral. Dirección General de Arbitraje. CONAMED. México, DF.
[b]Director Médico. Sala Arbitral. CONAMED. México, DF.
[c]Servicio Social. Facultad de Medicina. UNAM. México, DF.

Foto: Archivo

En la cirugía de catarata, el cálculo del poder dióptrico de la lente intraocular es esencial en el examen preoperatorio, ya que si no se realiza de manera cuidadosa, el paciente tendrá limitaciones en la visión y no se habrá conseguido el objetivo de devolver la mejor función visual posible. Es fundamental conocer todos los factores relacionados con este cálculo, entre los que se encuentran el ultrasonido B, la queratometría, las características del modelo de la lente y la situación refractiva previa del paciente.

mitaciones en la visión y no se habrá conseguido el objetivo de la cirugía, que es devolver la mejor función visual posible. Por ello, es fundamental conocer todos los factores relacionados con el cálculo correcto de la lente intraocular, entre los que se encuentran el ultrasonido B, la queratometría (medida de la curvatura anterior corneal), las características del modelo de la lente y la situación refractiva previa del paciente[2].

La longitud axial es el factor más importante para determinar el poder dióptrico de la lente intraocular. Existen datos que orientan al oftalmólogo acerca de errores en dicho estudio y la necesidad de repetirlo: longitud axial mayor de 25 mm o menor de 22 mm; diferencia mayor de 0.3 mm entre la longitud axial de los 2 ojos, sin historia de ambliopía o anisometropía; discordancia entre la longitud axial y la refracción, escasa colaboración del paciente. Otro dato que indica la necesidad de repetir el estudio, es cuando los poderes de las lentes intraoculares en ambos ojos difieren más de una dioptría, a menos que sea evidente en la historia clínica la existencia de anisometropía (diferencia de graduación entre ambos ojos) previa[3].

Destaca la necesidad del cuidado que se requiere en la medición de los distintos parámetros que intervienen en el cálculo de la lente, ya que pequeñas variaciones en las medidas, pueden determinar alteraciones importantes en la refracción postoperatoria del paciente. Cuando la refracción postoperatoria obtenida no es la calculada o esperada, se presenta la denominada sorpresa refractiva postquirúrgica, que es secundaria a un mal cálculo de la lente intraocular, ya sea por error en el cálculo de la longitud axial del globo ocular, error en la toma de la queratometría, no utilizar la fórmula apropiada al tratarse de un ojo muy pequeño o muy grande, no utilizar la constante correcta de la lente que se va a calcular, y frecuentemente por error en la transcripción de datos, por mencionar las causas más frecuentes[3].

La relevancia clínica de dichos errores consiste en que las personas miopes tienen dificultad o imposibilidad de buena agudeza visual en visión lejana; mientras que las que presentan anisometropía desarrollan aniseiconia (diferencia de tamaño de las imágenes retinianas de cada ojo que da lugar a alteración en el proceso de fusión, y por consiguiente, de la visión) que se presenta cuando la refracción entre ambos ojos es mayor a una dioptría y se caracteriza por cansancio visual, pérdida de la estereopsis o diplopía, distorsiones espaciales, dificultad en la localización espacial de los objetos y, por último, supresión visual.

Si la aniseiconia no es muy importante y el paciente la tolera, el error refractivo puede corregirse con el uso de lentes aéreos con graduación adecuada; sin embargo, si la sintomatología secundaria a la aniseiconia es intolerable, se debe realizar recambio de lente intraocular. En algunos pacientes puede efectuarse cirugía refractiva con láser excimer o de

femtosegundos, si las condiciones de la superficie ocular lo permiten; esto implica no tener patología ocular agregada, buena película lagrimal, ausencia de queratitis y no recibir algún colirio tópico de manera crónica[3].

En el caso que se presenta, en el expediente clínico existe una nota de revisión del oftalmólogo demandado, con fecha del fecha 22 de octubre de 2014, que señala que la paciente tenía diagnóstico de glaucoma y catarata, integrados por otro facultativo, tratada con dorzolamida y timolol. En la exploración oftalmológica se reportó ojo derecho con agudeza visual 20/70, ojo izquierdo 20/80, presión intraocular de ambos ojos de 22 mmHg, anexos con reflejos y movilidad normal; al biomicroscopio y fondo de ojo se apreció desepitelización corneal en ambos ojos, de predominio derecho. La impresión diagnóstica fue glaucoma crónico, catarata en ambos ojos de predominio izquierdo y ojo seco; se propuso facoemulsificación de catarata en ambos ojos. Se indicaron estudios preoperatorios: biometría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos, examen general de orina, electrocardiograma y tele de tórax. De acuerdo con la literatura oftalmológica, la facoemulsificación propuesta por el demandado estaba indicada para tratar la catarata bilateral que presentaba la paciente.

El oftalmólogo demandado presentó el reporte del cálculo de las lentes intraoculares derecha e izquierda, en el que se estableció: ojo izquierdo con eje axial de 23.82 mm (equipo Alcon), 23.50 mm (equipo Sonomed); queratometría 44.62/45.12; fórmula SRK II; poder de +18.50 dioptrías. Ojo derecho: eje axial equipo Alcon 22.54 mm, equipo Sonomed 23.48 mm; fórmula SRK II; poder de +22.50 dioptrías. Del análisis del referido estudio, se desprende la existencia de 4 dioptrías de diferencia en el cálculo de las lentes intraoculares derecha e izquierda (ojo izquierdo, 18.50; ojo derecho, 22.50), y destaca que el eje axial difiere en 1.28 mm entre ambos ojos (ojo izquierdo, 23.82 mm; ojo derecho, 22.54 mm).

La literatura especializada señala que el dato más importante en el cálculo de la lente intraocular es la longitud axial, y que existen datos que orientan al oftalmólogo acerca de errores en dicho estudio

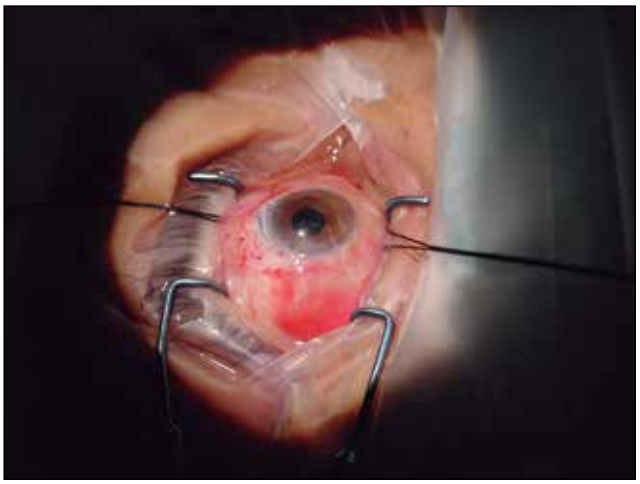


Foto: Hypergene

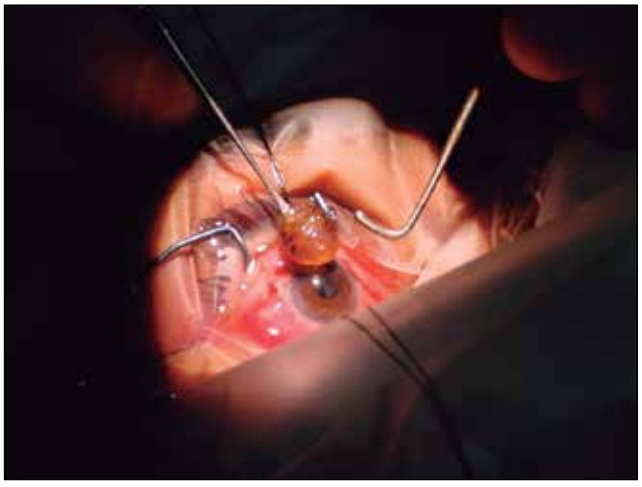


Foto: Hypergene

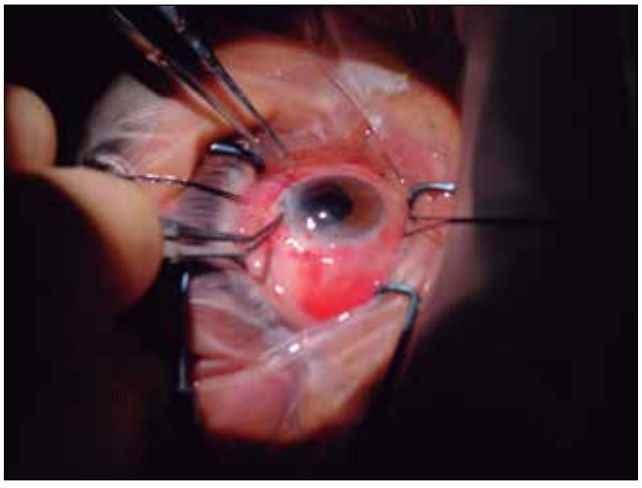


Foto: Hypergene

y la necesidad de repetirlo: longitud axial mayor de 25 mm o menor de 22 mm; diferencia mayor de 0.3 mm entre la longitud axial de los 2 ojos, sin historia de ambliopía o anisometropía; discordancia entre la longitud axial y la refracción, escasa colaboración del paciente. Asimismo, los poderes de las lentes intraoculares en ambos ojos no deben diferir en más de 1 dioptría, a menos de que sea evidente en la historia clínica, o de la existencia de anisometropía previa[3].

Así, en relación con el citado reporte del cálculo de ambas lentes con lo referido por la literatura oftalmológica, se tiene por demostrado el incumplimiento en las obligaciones de medios de diagnóstico y tratamiento por parte del demandado. En efecto, la diferencia entre el eje axial de ambos ojos fue de 1.28 mm, no obstante que lo aceptado por la *lex artis,* es que la diferencia sea menor o igual a 0.3 mm. De igual forma, el poder de graduación entre las lentes intraoculares difería en más de 1 dioptría (4 dioptrías), sin que se hubiera reportado anisometropía, lo que obligaba al demandado a repetir el estudio y no fue considerado, esto condicionó que una de las lentes intraoculares que se le colocaron a la paciente presentara graduación incorrecta[3].

En su defensa, el demandado ofreció la prueba pericial en Oftalmología, en la cual se señaló textualmente que: "existen variaciones mayores que se conocen como sorpresas refractivas, de la cual se anexa literatura médica, que aunque se hayan tomado las medidas meticulosamente y se sigan todos los lineamientos de las máquinas, podría raramente haber un resultado postoperatorio hasta mayor a 5 dioptrías en un ojo". Sin embargo, en el presente caso no se demostró que el demandado hubiera valorado meticulosamente las medidas oculares, pues según lo reportado en sus notas, existían datos que lo obligaban a repetir la ecografía y verificar que los resultados fueran correctos.

Ahora bien, los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por el demandado los días 28 de octubre de 2014 y 8 de noviembre de 2014. Las notas médicas únicamente acreditan que primero efectuó facoemulsificación de catarata de ojo izquierdo y después de ojo derecho, sin reportarse complicaciones. Lo anterior, acredita que actuó en desapego a lo establecido por la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del Expediente Clínico, misma que en su numeral 8.8 establece:

> "La nota postoperatoria deberá elaborarla el cirujano que intervino al paciente, al término de la cirugía, constituye un resumen de la operación practicada y deberá contener como mínimo: diagnóstico preoperatorio; operación planeada; operación realizada; diagnóstico postoperatorio; descripción de la técnica quirúrgica; hallazgos transoperatorios; incidentes y accidentes; ayudantes, instrumentistas, anestesiólogo y circulante; estado postquirúrgico inmediato; plan de manejo y tratamiento postoperatorio inmediato y pronóstico".

En la nota médica del 8 de noviembre de 2014 se reportó que la paciente había referido irritación y dolor en ambos ojos, de predominio derecho, queratitis (+++) en ambos ojos, pérdida de agudeza visual de predominio en ojo derecho, la tensión intraocular en ambos ojos fue de 14 mmHg. Se indicó oclusión del ojo derecho, alternando con el ojo izquierdo, aplicar en el ojo destapado Refresh (carboximetilcelulosa) (lagrimas artificiales), Corneregel (dextantenol) y dorzolamida (antiglaucomatoso).

Por el antecedente de ojo seco de la paciente y el proceso inflamatorio que se presenta en cualquier cirugía ocular, era esperado el desarrollo de queratitis (inflamación de la córnea); esto aunado a que también padecía glaucoma crónico. No se aprecian irregularidades en esta atención, pues el demandado detectó oportunamente la queratitis, e indicó el manejo apropiado (lágrimas artificiales y dextantentol) y continuó el tratamiento para el glaucoma crónico.

Se realizó seguimiento los días 9, 12 y 15 de noviembre de 2014. Según lo acreditan las notas de evolución, se continuó con el mismo manejo para la queratitis y el glaucoma (lágrimas artificiales, dextantentol y antiglaucomatoso), se agregó tobramicina y dexametasona para la inflamación y prevenir el proceso infeccioso. La nota de evolución del 21 de noviembre de 2014 señaló mejoría de la queratitis. En la exploración oftalmológica se reportó agudeza

visual de ojo derecho de –3.00 = –1.00 × 10, ojo izquierdo de –0.50 = –0.50 × 10, presión intraocular de ambos ojos de 14 mmHg. Se indicó que el primer objetivo sería controlar la presión intraocular, por lo que se cambió la dorzolamida por brimonidina tartrato y timolol maleato (Combigan), asimismo, se estimó necesario el control de la queratitis.

En esos términos, fue acreditado que después de la cirugía de facoemulsificación y colocación de la lente intraocular, la paciente quedó con refracción del ojo derecho de –3.00 dioptrías y del ojo izquierdo de –0.50; es decir, presentó miopía residual de –3.00 dioptrías en el ojo derecho y miopía residual de –0.50 en el ojo izquierdo.

Se debe precisar que la negligencia en que incurrió el demandado al no agotar las obligaciones de medios ocasionó la diferencia de 2.5 dioptrías entre la refracción de ambos ojos.

La literatura especializada refiere que la sorpresa refractiva se caracteriza por un error en la refracción después de la extracción del cristalino que es sustituido por una lente intraocular; el error en la refracción final no debe ser mayor de ±0.58 dioptrías. Dentro de estos errores se encuentran:

- Miopía inducida: aquella en la cual, a causa de un factor externo (lentes intraoculares, medicamentos), se ocasiona que un ojo se convierta en miope; es decir, el paciente ve bien de cerca, pero los objetos lejanos los mira borrosos. Existen diferentes grados de miopía: miopía leve (menos de 3 dioptrías), miopía moderada (entre 3 y 6 dioptrías) y miopía extrema (más de 9, incluso puede llegar hasta 30 o más dioptrías).
- Anisometropía (condición en que el estado refractivo de uno de los 2 ojos difiere del otro) por diferencia mayor de 2 dioptrías entre ambos ojos[4].

También se debe precisar que la miopía residual leve de –0.50 dioptrías que presentó en el ojo izquierdo, conforme a lo señalado por la literatura especializada, es un error refractivo que se encuentra dentro del rango esperado (±0.58 dioptrías). En este sentido, de la atención oftalmológica otorgada por el demandado respecto del ojo izquierdo de la paciente, no se observaron elementos de mala práctica médica.[4]

> Pequeñas variaciones en la medición de los parámetros que intervienen en el cálculo de la lente pueden determinar alteraciones importantes en la refracción postoperatoria del paciente. Cuando la refracción postoperatoria obtenida no es la calculada o esperada, se presenta la sorpresa refractiva postquirúrgica, que es secundaria a un mal cálculo de la lente, ya sea por error en el cálculo de la longitud axial del globo ocular, error en la toma de la queratometría, no utilizar la fórmula apropiada al tratarse de un ojo muy pequeño o muy grande, no utilizar la constante correcta de la lente que se va a calcular, y frecuentemente por error en la transcripción de datos.

La nota de evolución del 3 de diciembre de 2014, reportó en la exploración oftalmológica: agudeza visual de ojo derecho 20/15, sin corrección, –3.00 = –1.00 × 120; ojo izquierdo 20/20, sin corrección, –0.50 = –0.50 × 105; agudeza visual en ambos ojos cerca Jeager 1, a 30 centímetros (puede leer las letras más pequeñas), lejos = 0.9 plus; sin corrección ojo derecho de 0.3 y ojo izquierdo de 0.9; pseudoexfoliación capsular de ojo derecho, queratitis en ojo derecho (++), en ojo izquierdo al 100%, presión intraocular de 10 mmHg en ambos ojos. Se señaló que la paciente estaba acostumbrada a ver de determinada manera, y se puso a llorar, pues según ella no podía ver, y el demandado le expresó que era un problema psicológico; asimismo, que existía diferencia de graduación entre ambos ojos de –1.50, monovisión y vista cansada. Se indicó: ojo derecho –1.25 esférico, ojo izquierdo –0.50 esférico.

La literatura especializada señala que las personas miopes tienen dificultad o imposibilidad en agudeza visual lejana. También refiere que la relevancia sintomatológica de la anisometropía se presenta cuando existe diferencia igual o mayor a una dioptría entre ambos ojos, produciendo aniseiconia (diferencia de

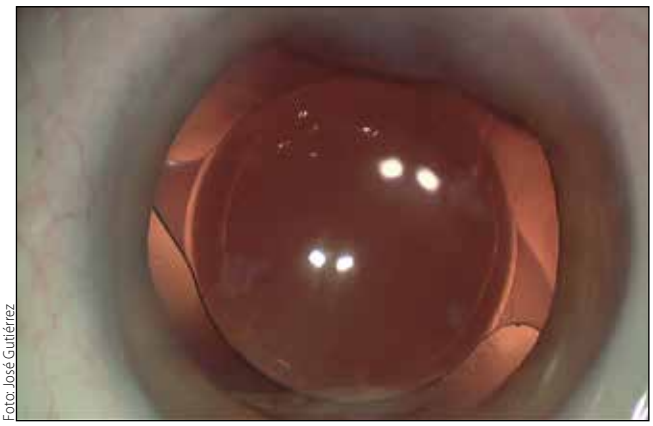


Foto: José Gutiérrez

Si la aniseiconia no es muy importante y el paciente la tolera, el error refractivo puede corregirse con el uso de lentes aéreos con graduación adecuada, pero si la sintomatología es intolerable se debe realizar recambio de lente intraocular. En algunos pacientes puede efectuarse cirugía refractiva con láser excimer o de femtosegundos, si las condiciones de la superficie ocular lo permiten; esto implica no tener patología ocular agregada, buena película lagrimal, ausencia de queratitis y no recibir algún colirio tópico de manera crónica.

tamaño de las imágenes retinianas de cada ojo que da lugar a la alteración en el proceso de fusión, y por consiguiente, de la visión), que se caracteriza por cansancio visual, pérdida de la estereopsis o diplopía, distorsiones espaciales, dificultad en la localización espacial de los objetos y, por último, supresión visual[5].

En ese sentido, resultan incongruentes los datos reportados por el demandado en su nota del 3 de diciembre de 2014, al señalar que el problema visual era psicológico y establecer que existía diferencia de graduación entre ambos de –1.50; pues la *lex artis* establece que la anisometropía es sintomática cuando la diferencia de graduación entre ambos ojos es mayor a una dioptría.

La paciente manifestó que el demandado le propuso obsequiarle lentes para corregir su visión, unos para ver de lejos y otros para ver de cerca, lo cual aceptó; sin embargo, no fueron graduados apropiadamente, ya que sentía muy alto el piso cuando caminaba y la luz le molestaba. Por su parte, el demandado informó que a pesar de presentar visión en ambos ojos del 100% para visión lejana y cercana, por inconformidad de la paciente indicó en 2 ocasiones armazón y graduado de cortesía en ojo derecho de –1.25 esférico y en ojo izquierdo de –0.50 esférico.

Sin embargo, como se ha venido analizando, la paciente presentó refracción postoperatoria: ojo derecho de –3.00 = –1.00 × 120, y de ojo izquierdo de –0.50 = –0.50 × 105, por lo tanto requería lentes aéreos con graduación de –3 dioptrías para ojo derecho y –0.5 para el ojo izquierdo. El demandado señaló que la graduación de cortesía en ojo derecho fue de –1.25 esférico, graduación que no iba a rehabilitar la visión de la paciente, por ser menor a la requerida.

A pesar del uso de lentes aéreos, el demandado no logró rehabilitar la visión de la paciente. Para abundar al respecto, la literatura especializada establece que el error refractivo se puede corregir con el uso de lentes aéreos con graduación adecuada, si la aniseiconia no es muy importante y el paciente la tolera; sin embargo, si la sintomatología secundaria a la aniseiconia es intolerable, se debe realizar recambio de lente intraocular[6], situación que no fue considerada durante la atención del demandado.

Ante dicha situación, la paciente consultó a dos oftalmólogos distintos, el primero reportó en su informe: exploración oftalmológica con refracción de ojo derecho de 3.25 esferas, ADD: +3.00, 20/20; ojo izquierdo 0.75 esferas, ADD +3, 20/20; segmento anterior de ambos ojos con pseudofaquia, lente central y transparente, eje visual libre, resto sin alteraciones aparentes; tonometría ocular de ambos ojos de 10 mmHg; en fondo de ojo la papila óptica con excavación de 0.4, mácula de arquitectura conservada, patrón vascular normal, retinas aplicadas. La impresión diagnóstica fue de pseudofaquia bilateral, miopía moderada de ojo derecho, miopía leve en ojo izquierdo y anisometropía a expensas de ojo derecho, por lo que propuso el uso de lentes bifocales para compensar anisometropía. El segundo

refirió pseudofaquia bilateral, revisó la graduación en ambos ojos, donde encontró defecto miópico en ojo derecho; sugirió recambio de lente intraocular.

Estos informes confirman que la paciente presentó sorpresa refractiva caracterizada por miopía moderada en ojo derecho y anisometropía a expensas del mismo ojo, derivadas del cálculo incorrecto de la lente intraocular.

APRECIACIONES FINALES

En términos de lo expuesto, se demostró que durante la atención a la paciente, el demandado incurrió en mala práctica al intervenirla quirúrgicamente, omitió la revaloración del cálculo de las lentes intraoculares a pesar de que existían datos que lo obligaban a agotar dichos medios, y colocó la lente intraocular derecha con graduación incorrecta, lo que ocasionó miopía moderada de ojo derecho y anisometropía.

Por mandato expreso de los artículos 51 de la Ley General de Salud y 48 de su Reglamento en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica, el demandado se encontraba obligado a otorgar, entre otros, atención especializada, profesional y éticamente responsable. Asimismo, en términos del artículo 9º del citado reglamento, estaba obligado a que la atención se realizara de conformidad con los principios científicos y éticos que los orientan. Sin embargo, las pruebas que aportó durante el procedimiento no fueron suficientes para acreditar el cumplimiento de dichos preceptos.

RECOMENDACIONES

Este documento busca orientar las mejores prácticas y no pretende ser un tratado exhaustivo sobre el tema. En caso de dudas, le aconsejamos revisar las referencias anexas y la bibliografía internacional.

Recomendaciones específicas para prevenir la sorpresa refractiva por error en el cálculo de lente intraocular

Realizar una historia clínica detallada, analizando factores de riesgo y comorbilidades en el paciente.

Valorar de manera individual e integral al paciente, realizando exploración oftalmológica acuciosa, apoyada por estudios complementarios.

En pacientes con catarata en quienes se encuentre indicado el procedimiento quirúrgico, realizar los estudios correspondientes para el cálculo correcto del poder dióptrico de la lente intraocular.

Valorar las características y propiedades de las lentes intraoculares (su diseño, forma, localización y características del material) puesto que la visión dependerá en gran medida de estas particularidades.

Es aconsejable que el oftalmólogo sea acucioso al identificar la refracción previa (emétrope o con ametropía) del ojo de su paciente, para plantear el objetivo terapéutico correspondiente.

Tener presentes las indicaciones para repetir la biometría (en oftalmología es el estudio que permite medir la longitud axial del ojo, la profundidad de la cámara anterior y el grosor del cristalino): longitud axial mayor de 25 mm o menor de 22 mm; diferencia mayor de 0.3 mm entre la longitud axial de los 2 ojos, sin historia de ambliopía o anisometropía, discordancia entre longitud axial y refracción, escasa colaboración y fijación del paciente para evitar la llamada "sorpresa refractiva".

Documentar la atención médica en el expediente clínico de acuerdo con lo dispuesto por la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, y recordar que las notas pre y postoperatorias son fundamentales. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y tratamiento del paciente adulto con glaucoma de ángulo abierto. México: Secretaría de Salud, 2009.
2. Mura C. Cirugía actual de la catarata. Rev Med Clin. Condes. 2010;21(6):912-19.
3. Prado Serrano N, Nava-Hernández G. Cálculo del poder dióptrico de lentes intraoculares ¿Cómo evitar la sorpresa refractiva? Rev Mex Oftalmol. 2009;83(5):272-80.
4. Prado Serrano N, Camas-Benítez T, Nava Hernández G. ¿Cómo evitar la sorpresa refractiva? (2ª Parte). Cálculo del poder dióptrico de lentes intraoculares en casos especiales. Rev Mex Oftalmol. 2010;84(1):39-48.
5. Prado Serrano N, Velázquez Mendoza E, Camas- Benítez T. ¿Cómo evitar la sorpresa refractiva? (3ª parte). Cálculo del poder dióptrico en casos especiales. Rev Mex Oftalmol. 2012;86(3):158-63
6. Carrera Sánchez C, Barojas Webwer E. Comparación de eficacia y límites entre el IOL Master y el ultrasonido de inmersión, en el cálculo de la lente intraocular en pacientes con catarata. Rev Mex Oftalmol. 2009;83(6):360-65.

Los registros de cirujanos del Real Colegio de Cirugía

María Xóchitl Martínez Barbosa[a]

Jules-Émile Péan y su clase de Cirugía antes de la operación (1889), de Henri Gervex.

Resumen

El Archivo Histórico de la Facultad de Medicina preserva en su acervo el "Libro de Matrículas" del Real Colegio de Cirugía, que corresponde a las inscripciones de alumnos en esa institución laica y moderna fundada hacia la segunda mitad del siglo XVIII en la capital novohispana. Este libro contiene los registros de estudiantes desde la apertura del colegio en 1770 hasta el año de 1834, poco después de la reforma médica que reúne la enseñanza de la medicina y la cirugía en una sola institución educativa. A lo largo de este artículo se presenta una descripción y análisis de algunos de los elementos contenidos en el citado documento que representa una fuente primaria de gran interés para el estudio de la historia de la medicina y de la cirugía mexicana.

Palabras clave: *Cirujanos, cirugía, historia de la Medicina.*

The "Book of Enrollment" of the Royal College of Surgery

Abstract

In its collection the Historical Archive of the Faculty of Medicine preserves the "Book of Enrollment" of the Royal College of Surgery, which has the registration of students in the secular and modern institution founded in the second half of the eighteenth century in New Spain's capital. It contains the records of students from the school´s opening in 1770 until 1834, shortly after the medical reform that brought together in the same institution the teaching of medicine and surgery. In this article, a description and analysis of some of the elements contained in the prior mentioned book that is a primary source of great interest for the study of the Mexican History of Medicine and Surgery.

Key words: *Surgeons, surgery, history of Medicine.*

[a]Archivo Histórico de la Facultad de Medicina. Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina. Facultad de Medicina. UNAM. México, DF.
Correo electrónico: xomaba@gmail.com
Recibido: 12-junio-2015. Aceptado: 13-agosto-2015.

Figura 1. Libro de Matrículas, 1770-1834. Archivo Histórico de la Facultad de Medicina, UNAM.

INTRODUCCIÓN

El Archivo Histórico de la Facultad de Medicina (AHFM) está conformado por la documentación generada por el mismo proceso administrativo y académico que le es propio; esto constituye un archivo institucional. Sin embargo, un archivo de estas características no solamente conserva documentos propios, sino que se le van incorporando otros de distinto origen, relacionados con el mismo tema. Tal es el caso de los documentos provenientes del Real Tribunal del Protomedicato en sus últimos años de funcionamiento y de las instituciones que le siguieron en el México Independiente, a saber la Facultad Médica y su continuación, el Consejo Superior de Salubridad, cuya incorporación es obra del Dr. Fernández del Castillo.

Estas instancias que funcionaron para regular la práctica médica y sanadora —entre otras atribuciones— fueron parte del aparato de gobierno virreinal primero, e independiente después, y mantuvieron una relación con la Antigua Escuela de Medicina. Dichas fuentes constituyen un valioso recurso para los investigadores en el área de la historia de la medicina y de la salud, que se complementan con manuscritos resguardados en otros repositorios.

Así como en el origen del AHFM se incorporaron grupos documentales de otras instituciones como las referidas, con el paso de los años el acervo se ha enriquecido con la adquisición de documentos por donación o compra.

EL LIBRO DE MATRÍCULAS

Con el interés de que la Facultad de Medicina contribuya a través de su Archivo Histórico a la preservación y conocimiento del devenir de la medicina mexicana, en octubre de 2010 el Dr. Enrique Graue Wiechers adquirió un ejemplar que complementa la documentación del Fondo Escuela de Medicina y Alumnos; se trata del *Libro de Matrículas* o inscripciones al Real Colegio de Cirugía, institución asentada en el Hospital Real de Naturales de la capital novohispana, establecida por real cédula de Carlos III del año de 1768.

Para los estudiosos de la historia de la cirugía y de la medicina, el mérito de este libro estriba en que constituye una fuente primaria que nos per-

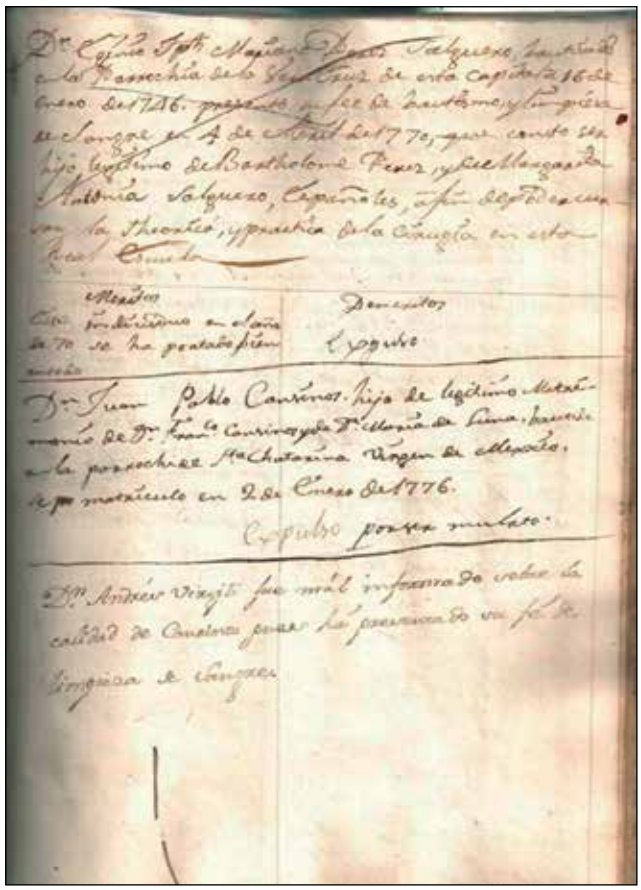


Foto: Cortesía de los autores

Figura 2. Certificado de limpieza de sangre y fe de bautismo: requisitos de ingreso al Real Colegio de Cirugía, 1776.

mite acercarnos de manera objetiva al pasado de una institución emblemática como lo fue el Real Colegio de Cirugía y, como reflejo de la actividad institucional, su lectura abre una ventana al devenir de una parte de su funcionamiento administrativo.

El libro de referencia está constituido por 699 folios, útiles 595; mide 31.50 de largo × 25 cm de ancho y tiene un grosor de 6 cm. Está encuadernado en pergamino y en su portada se lee con dificultad el año de 1823, lo que a simple vista sugeriría que en él se anotaron las inscripciones a partir de dicho año. Sin embargo, la revisión más cuidadosa del ejemplar permite identificar que los registros más antiguos datan de 1770 para extenderse hasta 1834. En suma, registran un promedio de 64 años de inscripciones al Colegio, prácticamente de la mayor parte de su existencia, que se extendió a los 70 años de funcionamiento **(figura 1)**.

En abril de 1769 arriban a la Nueva España los cirujanos procedentes de la metrópoli que tenían la encomienda de echar a andar la nueva institución, al seguir con la experiencia y el modelo de los reales colegios de cirugía españoles, principalmente el instalado en Cádiz de donde venían los mencionados cirujanos. Sin embargo, no fue sino hasta el siguiente año (1770) cuando se inaugura el real colegio de Cirugía con una demostración anatómica pública por su primer director, Andrés de Montaner y Virgili[1].

Debo aclarar que el *Libro de Matrículas,* en la medida en que sea estudiado con minuciosidad, seguramente arrojará información de interés que enriquezca lo que hasta la fecha se sabe respecto a dicha institución educativa. De acuerdo con esa consideración, el propósito de estas líneas es estimular al lector a conocer el referido manuscrito del que a continuación presento una selección de contenidos que considero que vale la pena destacar.

¿QUIÉNES INGRESABAN AL REAL COLEGIO DE CIRUGÍA?

En el *Libro de Matrículas* se registraron las inscripciones de los aspirantes a formarse como cirujanos en el Real Colegio de Cirugía, instalado en el Hospital Real de Indios de la ciudad de México. Esta institución constituye un hito en la historia de la educación médica y quirúrgica, porque se forma como un establecimiento de enseñanza laica y moderna que desde su fundación se enfrenta a la anquilosada Facultad de Medicina de la Real y Pontificia Universidad de México.

En el año de 1770 encontramos que los primeros inscritos sumaban nueve alumnos, quienes debieron presentar los documentos ante las autoridades del Colegio que atestiguaran dos situaciones: por un lado, el origen étnico, y por el otro, la condición religiosa; a saber, el certificado de limpieza de sangre y la fe de bautismo respectivamente **(figura 2)**.

Con la fe de bautismo es posible reconocer los lugares de donde provenían los futuros cirujanos, en ese sentido los sitios de origen más consignados fueron: Atlixco, Puebla de los Ángeles, Querétaro, San Luis el Grande, Veracruz y la Doctrina de Chapa de Mota, pueblo de San Felipe, hoy Estado de México.

Había alumnos originarios de reales de minas, entre ellos destacan: Zacatecas, Real del Monte de San Nicolás (Guanajuato), Real de Taxco y Real de Minas de Tlalpujahua; de allende el mar, provinieron estudiantes de Madrid, del Principado de Asturias y de la Villa de Dumon, Francia. En el caso de los procedentes de la ciudad capital del virreinato, la indicación de la iglesia donde fueron bautizados resulta una guía para indagar sobre la posición social del aspirante: Catedral de México, Capilla de San Mateo de Valparaíso, Parroquia de San Miguel, Parroquia de Santa Catarina, Parroquia de la Vera Cruz.

Desafortunadamente, los datos anotados en el libro no son homogéneos, razón por la que a partir de la década de 1780 serán mucho más escuetos, ya que se escribe únicamente el nombre del aspirante; en ocasiones se apuntaba "de donde era natural" es decir, el lugar de origen, a seguir se asentaba la fecha de matrícula y la de la certificación. Cabe señalar que las anotaciones hechas a partir de 1802 son aun más breves.

Lo anterior indica que con el avance de los años disminuyó el rigor en el registro; hay que tomar en consideración el hecho de que los encargados de los libros de inscripciones iban cambiando, y por ende las anotaciones podían ser resultado más bien de estilos de carácter personal, sin que por ello dejaran de atenderse los requisitos para ingresar a la moderna institución educativa.

A la luz de la información vertida en los registros sobre el origen étnico de los solicitantes, quiero destacar dos casos que llaman la atención. El primero de ellos se trata de don Juan Pablo Cancinos, inscrito en enero de 1776, quien a pesar de haber entregado sus documentos que lo reconocían como hijo legítimo, bautizado en la Parroquia de Santa Catarina, fue expulsado del colegio por su condición de mulato. Sin embargo, en nota posterior del director del establecimiento, se advierte que esto habría sido un error según la nota que transcribo a continuación: "Don Andrés Virgili fue mal informado sobre la calidad de Cancinos pues ha presentado su fe de limpieza de sangre"[2].

Por otra parte, en 1773 el aspirante de nombre José María Alvino, natural de México presentó fe

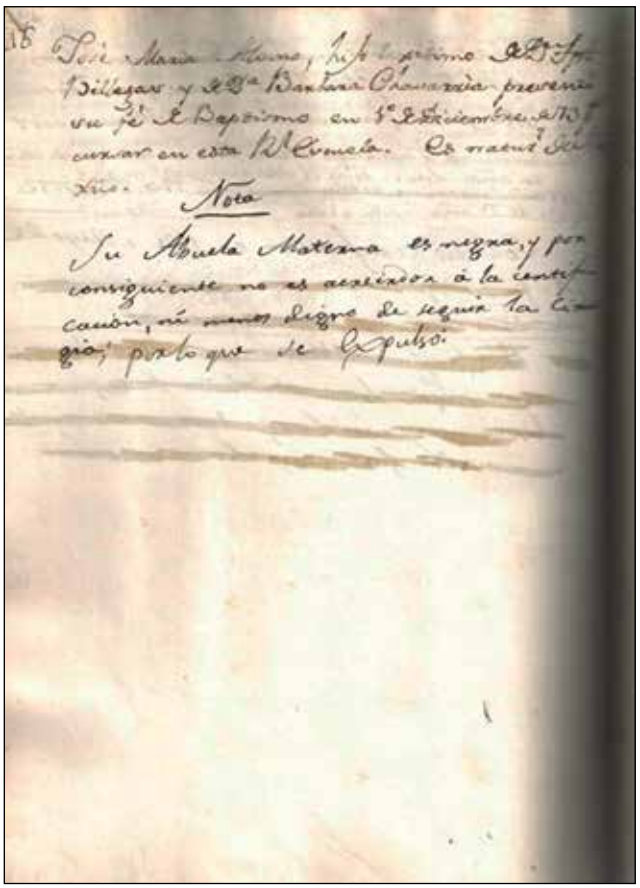

Nota
Su Abuela Materna es negra, y por consiguiente no es acreedor á la certificacion, ni menos digno de seguir la Cirugia; por lo que se Expulsó.

Foto: Cortesía de los autores

Figura 3. Alumno expulsado porque "Su abuela materna es negra…", 1773.

En el *Libro de Matrículas* se registraron las inscripciones de los aspirantes a formarse como cirujanos en el Real Colegio de Cirugía, institución que constituye un hito en la historia de la educación médica y quirúrgica.
En el año de 1770 encontramos que los primeros inscritos sumaban nueve alumnos, quienes debieron presentar los documentos ante las autoridades del Colegio que atestiguaran dos situaciones: por un lado, el origen étnico, y por el otro, la condición religiosa; a saber, el certificado de limpieza de sangre y la fe de bautismo respectivamente.

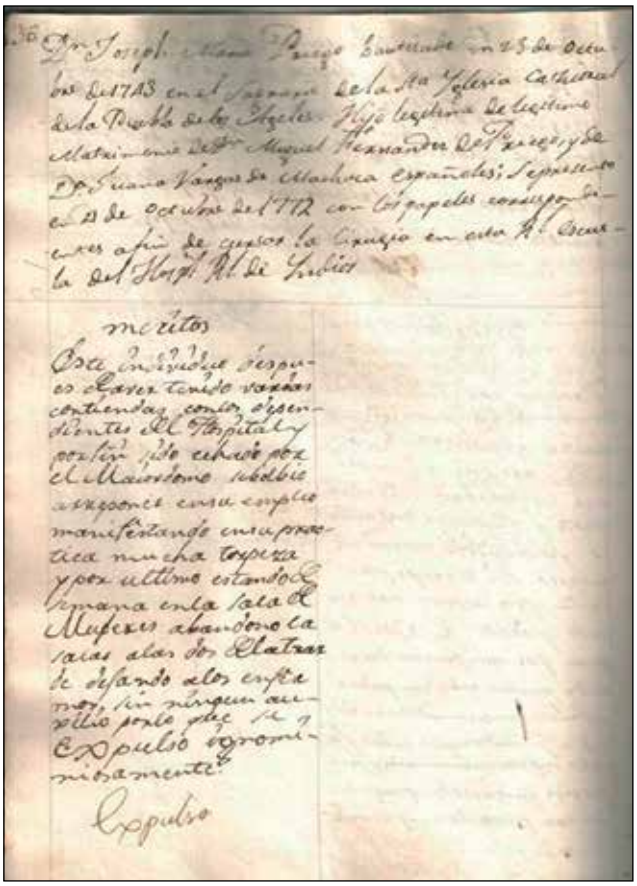


Foto: Cortesía de los autores

Figura 4. Registro de alumno expulsado por mala conducta, 1772.

Se ha dicho que el Real Colegio de Cirugía admitía a estudiantes desde los 15 hasta los 20 años. Tras ser inscritos y su nombre asentado en el *Libro de Matrículas*, al término de cada año de estudio era señalado su estatus. Cuando no cumplían con la asistencia a los cursos o a las enfermerías con los facultativos a lo largo del proceso formativo eran expulsados o dados de baja; lo que también sucedía si no demostraban competencia o vocación, así como problemas de conducta. Cabe señalar que los ladrones también eran dados de baja, al igual que los borrachos.

de bautismo, pero fue expulsado tras ser inscrito, al señalarse que: "Su abuela materna es negra y por consiguiente no es acreedor a la certificación, y menos digno de seguir la cirugía por lo que se expulsó."[3] **(figura 3)**.

Los ejemplos anteriores ilustran los criterios para la admisión de estudiantes en la institución educativa a la que nos venimos refiriendo, la cual exigía ante todo la limpieza de sangre; es decir, admitía únicamente a españoles y criollos o extranjeros que igualmente demostraran la pureza del linaje. Al mismo tiempo, dan cuenta de que los alumnos que solicitaban ingresar al Colegio, probablemente entregaban su documentación en diferentes momentos, por lo cual a José María Alvino se le expulsó después de haberse inscrito, hasta el momento en que completó el trámite para el proceso de admisión.

LOS "EXPULSOS"

En lo que toca al requisito de la edad para ingresar al Real Colegio de Cirugía, se ha dicho que admitía a estudiantes desde los 15 hasta los 20 años[4], sin embargo, se conoce el registro de Eugenio Joseph Mariano Pérez en 1770, bautizado en la Parroquia de la Vera Cruz quien al menos contaba con 24 años de edad, si es que fuera bautizado al nacer, lo que sucedió en 1746[5].

Los alumnos, tras ser inscritos en el Colegio de Cirugía y su nombre asentado en el *Libro de Matrículas*, al término de cada año de estudio era señalado su *status* hasta que concluían la formación. Cuando no cumplían con la asistencia a los cursos o a las enfermerías con los facultativos a lo largo del proceso formativo eran expulsados o dados de baja; lo que también sucedía si no demostraban competencia o vocación, así como problemas de conducta. Veamos el caso de don Francisco Xavier López Buitrago, de la Parroquia de Nuestra Señora de Zacatecas, hijo de españoles, bachiller de filosofía inscrito en 1770, quien fue expulsado porque se decía: "no tiene aplicación, le parece ser Seneca y no sabe palabra"[6].

O bien, don Joseph María Priego, de Puebla de los Ángeles, matriculado en octubre de 1772, quien además de haber tenido varias contiendas con los

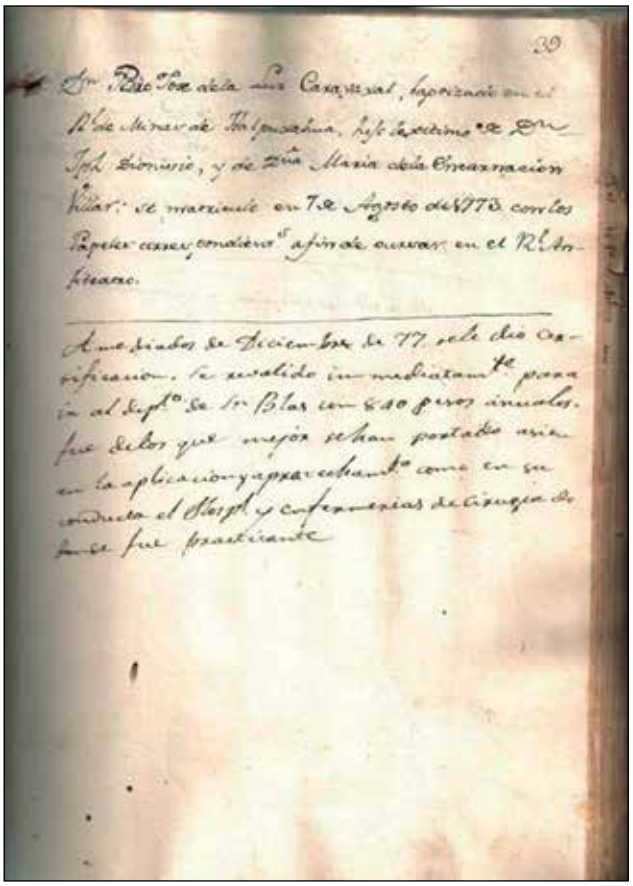


Foto: Cortesía de los autores

Figura 5. Ejemplo de alumno de buena conducta en el hospital y enfermerías, así como en aplicación y aprovechamiento, 1777.

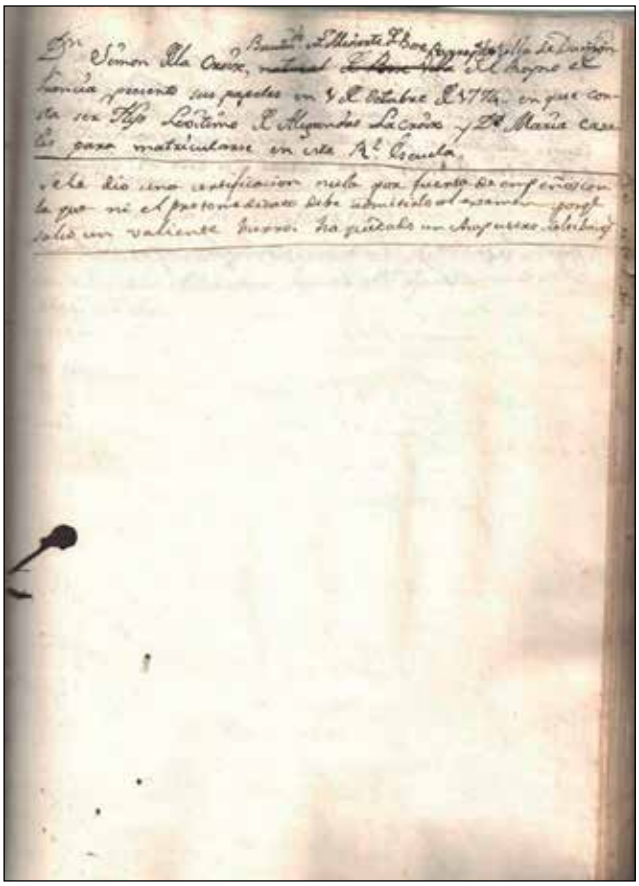


Foto: Cortesía de los autores

Figura 6. Certificación nula a Simón de la Croix, 1774.

dependientes del Hospital Real de Indios fue echado por el mayordomo y se le dio otra oportunidad, pero "manifestando en su práctica mucha torpeza y por último estando (…) en la sala de mujeres abandonó las salas a las dos de la tarde dejando a los enfermos sin ningún auxilio por lo que se expulsó ignominiosamente."[7] **(figura 4)**.

Cabe señalar que los ladrones también eran dados de baja, al igual que los borrachos, en ese último caso estuvo Manuel Clemente Gómez y Navarro inscrito en 1815, quien se borró de la matrícula en el segundo año de estudios por repetidas quejas de "ser borracho".

DE LA EVALUACIÓN A LA CERTIFICACIÓN

A continuación me refiero a los criterios para la evaluación de los estudiantes hasta la expedición del certificado de estudios. ¿Qué es lo que se evaluaba? En relación a lo que ahora podemos equiparar con las notas de aprovechamiento del estudiante, en el *Libro de Matrículas* se asentaban observaciones bajo los rubros consignados como: méritos y deméritos del alumno.

De acuerdo con lo señalado anteriormente, la perseverancia se tomaba muy en cuenta. Entre los deméritos anotados podemos leer faltas o inasistencias, así como la actitud de compromiso del alumno, señalando por ejemplo, los casos cuando eran inconstantes y variables. También se subrayaba el comportamiento del estudiante ante los enfermos y el personal de los hospitales de Indios, de Jesús y San Andrés donde realizaban sus prácticas, al igual que en su relación con los profesores. Ejemplo de ello fue lo sucedido a Nicolás Joseph Carranco natural de San Luis el Grande, inscrito el 4 de octubre de 1773. Individuo —se decía— de algún talento,

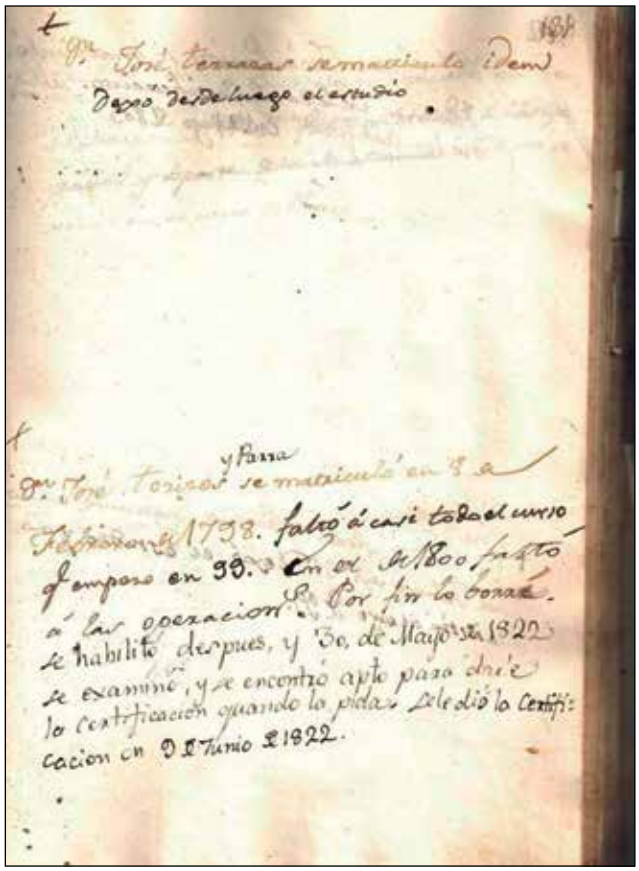


Foto: Cortesía de los autores

Figura 7. Certificación otorgada en 1822 a José Torizes y Parra, después de 24 años de haberse inscrito por primera vez.

pero sin ninguna crianza y de muy malos modales "[…] tal que con ninguno se supo llevar bien, andando a porrazos y golpes con todos hasta que fue preciso darle una certificación para desecharlo de la clase…"[8].

Por otro lado, en ciertas ocasiones los méritos se registraban de la manera como sigue: "Méritos: Se ha portado bien en todo el año de 70; Es un mozo de los más aprovechados", refiriéndose a don Josep González de Mora, vecino de la capital, inscrito en 1770 y a quien se le "libró certificación en 15 de Abril de 1772 a pesar de que sus Deméritos eran haber faltado ocho días a clase"[9]. O bien a Pedro José de la Luz Carvajal, certificado en 1777, quien "fue de los que mejor se han portado así en la aplicación y aprovechamiento como en su conducta en el Hospital y enfermerías…" **(figura 5)**.

Con el fin de extender la certificación de los estudios realizados en el Colegio, como apunta Ramírez Ortega, incluían cursos de operaciones y cirugía, fisiología y anatomía, que comprendía lecciones de osteología, artrología, miología, angiología, esplacnología y patología quirúrgica —de teoría y práctica— también se tomaba en consideración el aprovechamiento del estudiante al término de cada año, que se evaluaba con la presentación de un examen que se medía como: corto, cortísimo, mediano y bueno, buenísimo o apto.

Conozcamos al respecto el caso de Basilio Antonio Moreno, bautizado en la Catedral de México en 1751, quien se inscribe al Colegio de Cirugía en noviembre de 1772. El alumno Moreno, a dos años de haber iniciado sus estudios pidió licencia en septiembre 1774, prometió volver en un par de meses, cosa que no hizo, por lo cual se le amonestó y

> "[…] por no haberse presentado se determinó expulsarlo. No obstante la decisión de las autoridades del Colegio se le volvió a admitir por compasión, ya que volvió […[hecho un pobre infeliz con su madre […] con todo se le dio certificación en 3 de julio de 1777. Fue mediano" en su desempeño. Y como si esto no hubiera sido suficiente, entre los deméritos de Basilio, al final del registro se anotó lo que sigue: "Este individuo es el mayor desagravio que se puede imaginar y acompañado de mucha soberbia"[10].

O bien, lo sucedido con el estudiante francés de nombre don Simón de la Croix, bautizado en la parroquia de la Villa de Dumon, Francia, que presentó papeles el 1 de octubre de 1774, hijo legítimo de Alejandro La Croix y María Casalis, a quien "se le dio certificación nula por fuerza de empeños con la que ni el Protomedicato debe admitirlo a examen porque salió un valiente burro. Ha quedado un chapucero saltibanqui."[11] **(figura 6)**.

Los estudios regulares en el Colegio de Cirugía comprendían cuatro cursos anuales que sumaban cuatro años; sin embargo, a pesar de las faltas y de ausencias prolongadas, hubo casos de excepción de estudiantes que al concluirlos se les otorgó la correspondiente certificación aun después de 24 años de haberse inscrito por primera vez, como su-

cedió con José Torizes y Parra, matriculado en 1798: "Faltó casi todo el curso que empezó en 99. En el de 1800 faltó a las operaciones. Por fin lo borré. Se habilitó después y 30 de mayo de 1822 se examinó y encontró apto para darle certificación cuando la pida. Se le dio certificación en 9 de junio de 1822."[12] **(figura 7)**.

Abro un paréntesis para señalar que si bien el Colegio extendía las certificaciones correspondientes a los estudios realizados en dicha institución luego de asistir a operaciones y presentar un examen, posteriormente los egresados debían presentarse ante el Tribunal del Protomedicato con el fin de ser examinados y contar así con su aval, práctica sancionada por bando expedido por el virrey Marqués de Croix en abril de 1770[13] **(figura 8)**.

Es probable que el Colegio se manejara con cierta independencia para esos trámites, por lo cual hacia 1803, con intervención de las autoridades coloniales, se refuerza el papel del Tribunal para que los alumnos se dirijan primero a éste, determinando que solamente a través del mismo Protomedicato reciban la certificación que la escuela solía extender, para de ese modo dar oportunidad a que el Tribunal pudiera aplicar su poder como instancia examinadora y verificadora **(figura 9)**. Ramírez Ortega señala que en esta disputa abierta contra el Tribunal, sostenida entre 1804 y 1805 intervino el director y cirujano primero Antonio Serrano.

La formación de los cirujanos fue gratuita desde la fundación del colegio, hasta el advenimiento de la revolución de Independencia, lo que afectó de forma severa las condiciones de la enseñanza en el Colegio de Cirugía, que subsistía en gran parte gracias a los recursos del Hospital Real de Indios en el que se hallaba alojado.

Sin embargo, el acceso a la práctica de la cirugía estaba restringido, pues la presentación del examen en el Tribunal del Protomedicato tenía un costo; Juan Rocha matriculado en el año de 1800, completa los cuatro cursos pero carece de dinero para presentarse al Tribunal y examinarse. Sin embargo, tras 27 años de haber concluido su formación, un interesado —así se consigna en el documento— se ofrece a costear su examen. Conforme a ese ofrecimiento, en el *Libro de Matriculas*, con fecha del 30

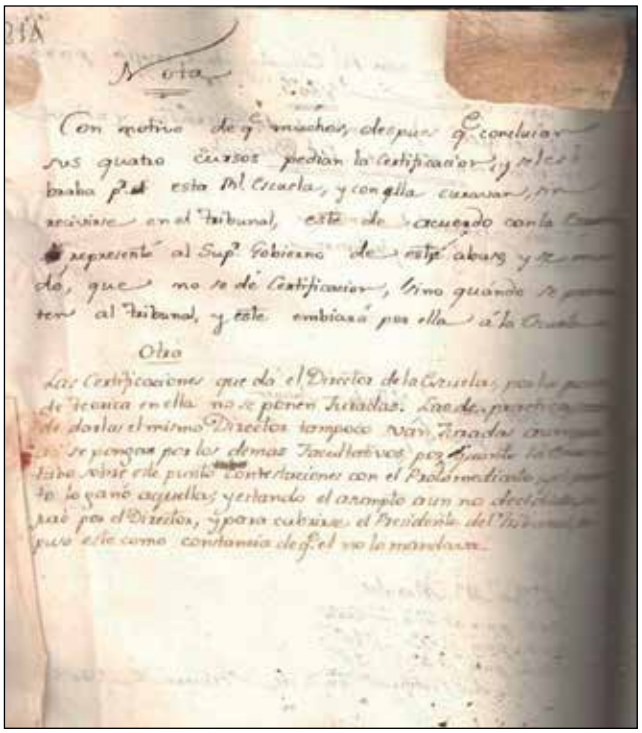


Foto: Cortesía de los autores

Figura 9. Nota sobre las certificaciones, 1803.

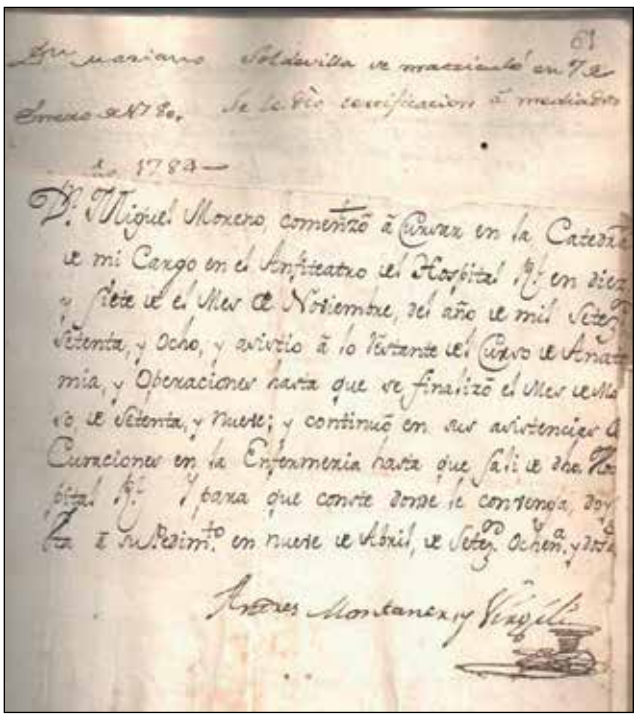


Foto: Cortesía de los autores

Figura 8. Certificado firmado por Andrés de Montaner y Virgili, extendido a Miguel Moreno por estudios realizados entre 1778 y 1782.

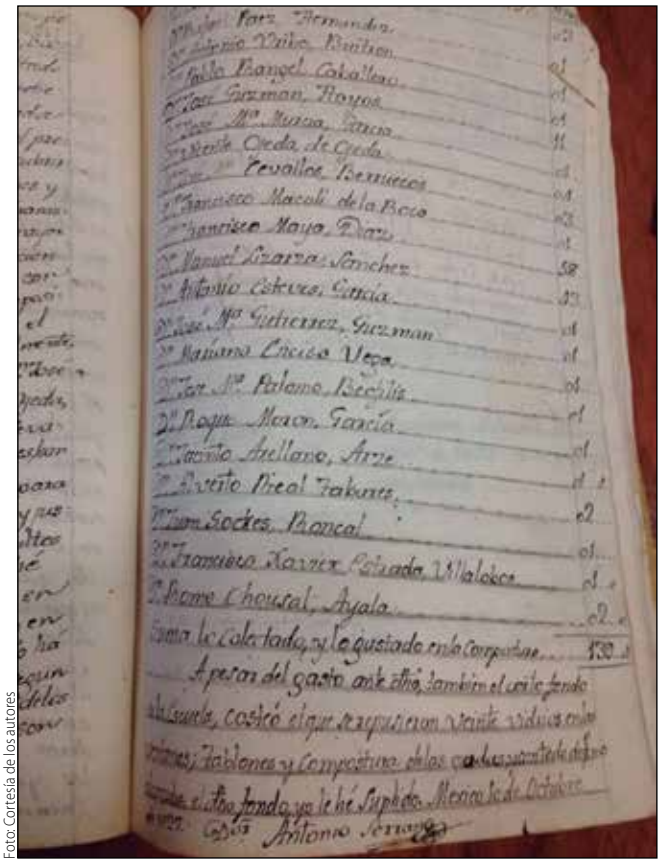


Foto: Cortesía de los autores

Figura 10. Registro de aportaciones extraordinarias de alumnos, 1827.

Antonio Serrano registra un asunto que refleja la precaria situación en que se encontraba el inmueble. Este tópico que data de 1827 alude al estado de deterioro y de "indecencia" de paredes, bancas, vidrieras que no habían podido repararse por falta ddinero, ya que él mismo lo solía hacer a cuenta de su salario. En el Colegio de Cirugía empezó a cobrarse la enseñanza a partir de 1820; para 1827 los ingresos comprendían: un peso anual por cada estudiante y 3.5 al inscribirse, lo que apenas alcanzaba para cubrir los gastos de lavandería de sábanas y toallas, en "amoldar" escalpelos y demás instrumentos, en la conducción de cadáveres, y el pago del encargado de la clase, entre otros.

de junio de 1827 se anota que el citado Juan Rocha puede presentarse cuando le acomode, observación que firma el Dr. Serrano en su calidad director jubilado de la ya denominada Nacional Escuela de Cirugía[14].

Para los últimos años de la Escuela de Cirugía, ya suprimido el Tribunal del Protomedicato, suceso que tiene lugar en 1831 —el orden de las cosas había cambiado—, al buen alumno don Francisco Bayot, inscrito en 1812, para su revalidación en 1832 "… ante la Junta Médica, por ser muy pobre, de solemnidad se le dio la certificación gratis"[15].

La Escuela de Cirugía, en su calidad de institución educativa, también tuvo la atribución de certificar a los cirujanos con experiencia; para ello era preciso que acreditaran tener los conocimientos y habilidades suficientes, ya fuera a través de la presentación de documentos que lo demostraran o de la aplicación de un examen. Con el fin de ilustrar situaciones como ésta, resulta curioso destacar la presentación de diversos poblanos que se habían formado en el reconocido Hospital de San Pedro o que ejercían en él, a los cuales se les otorga la certificación correspondiente después de valorar, en pocos casos, la necesidad de tomar algún curso en la referida Escuela de Cirugía.

El conocido Juan Nepomuceno Raudón al inscribirse en 1808 se le ubicó en el tercer año y se le dio certificación en 1809. Más tarde, en 1817, tres practicantes del Hospital de San Pedro de Puebla presentaron sus papeles en la Escuela casi al mismo tiempo; a todos ellos se les dio certificación y se recibieron de cirujanos en el Protomedicato.

Un ejemplo más, pero en este caso de un cirujano que llevaba tiempo de ejercer en Guadalajara, fue examinado en la Escuela en 1816 y dictaminaron que estaba muy corto, por lo que es inscrito como alumno regular.

SOBRE LAS CONDICIONES MATERIALES

De manera excepcional, Antonio Serrano registra en el *Libro de Matrículas* un asunto que refleja la precaria situación en que se encontraba el inmueble de la entonces Nacional Escuela de Cirugía; trata más bien de las cuestiones materiales del espacio. Este tópico extraordinario que data de 1827, pre-

cisamente del último año de actividades, ya que es cuando Serrano se retira por enfermedad, alude al estado de deterioro y de "indecencia" de paredes, bancas, vidrieras, etcétera que no habían podido repararse por falta de recursos económicos, ya que el mismo Antonio Serrano —director desde 1803— lo solía hacer a cuenta de su salario, el cual era insuficiente por haberse reducido de forma considerable debido a las condiciones del país y al cierre del Hospital de Indios, suceso que tuvo lugar en 1822.

Por otro lado, estaba en la mira un nuevo plan de Instrucción Pública que prometía ser la solución para las finanzas de la Escuela, una vez que pasara por el Congreso en la Cámara de Diputados. En el Colegio de Cirugía empezó a cobrarse la enseñanza a partir de 1820; en la fecha de la referencia que nos ocupa, para 1827 los ingresos de la institución comprendían: un peso anual por cada estudiante, y 3.5 al inscribirse, lo que apenas alcanzaba para cubrir los gastos de lavandería de sábanas y toallas, en "amoldar" escalpelos y demás instrumentos, en la conducción de cadáveres, y el pago del encargado de la clase, entre otros. Debido a esa situación, se exhorta a los alumnos a dar un peso por única vez; de 96 alumnos que se comprometieron a ello, solamente 21 procuraron la aportación, lo que sumó una cantidad que no fue suficiente para cubrir las necesidades.

El estudiante Francisco Maya Díaz tomó a su cargo y con el mayor esmero la obra, que concluyó hasta cubrir las paredes o entapizarlas con piezas de papel pintado, mostrando de ese modo el patriotismo, interés y amor a la profesión. Pero como aún se demandaban más recursos, también aportaron los alumnos Manuel Lizarza Sánchez, José María Cevallos Berruecos y Alberto Real Tavares, quienes aportaron de un peso para arriba[16] **(figura 10)**.

DE PROCEDIMIENTOS Y ALUMNOS

Para finalizar, de manera escueta me refiero a otros temas contenidos en *el Libro de Matriculas* que he presentado a lo largo de estas páginas.

Se trata de la llamada de atención a los procedimientos que se seguían en la escuela y a la falsificación de documentos, según aparece en el registro de don José Miguel Altamirano y Ortega en 1807,

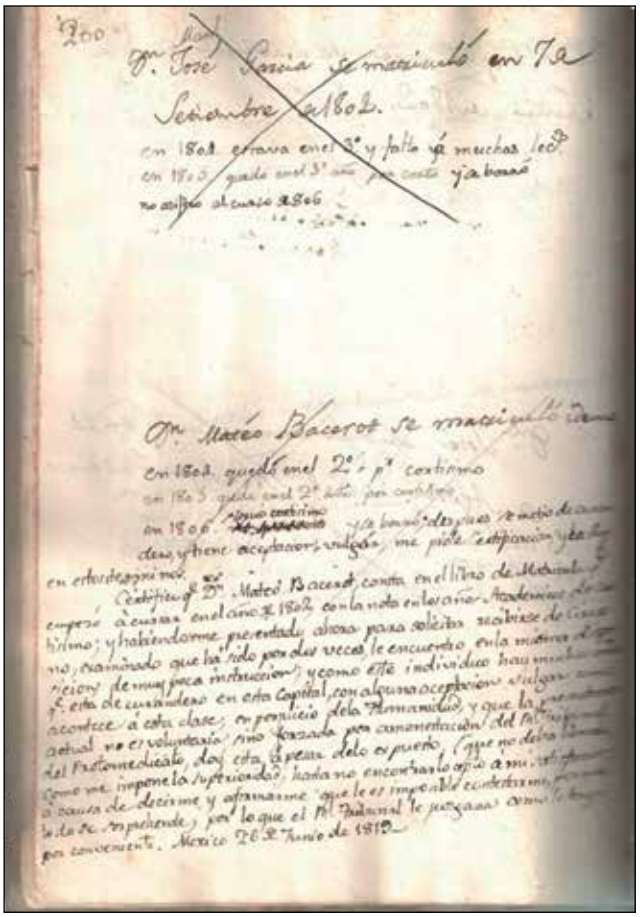


Foto: Cortesía de los autores

Figura 11. Curandero enviado por el Tribunal del Protomedicato, 1802-1819.

quien fue dado de baja porque no se presentó a los cursos, además de haber sido considerado de "corto talento". Como a don José Miguel no le fue muy bien en la ciudad de México, logró obtener certificaciones falsas en Puebla, con las que se presentó a examen al Tribunal del Protomedicato. Llegada la ocasión, no supo contestar la prueba teórica ni la práctica, "[…] lo que se hizo fue darle tiempo para que volviese a presentarse; todo esto es por no observar el que se presenten antes a la escuela como está mandado[…]"[17].

Por otro lado, entre los alumnos registrados en el siglo XIX aparecen anotados varios médicos con estudios revalidados, así como boticarios. En el caso de estos últimos es probable que muy pocos concluyeran su formación; difícilmente acudían a los cursos con regularidad a causa de sus obligaciones

Entre los alumnos registrados en el siglo XIX aparecen anotados varios médicos con estudios revalidados, así como boticarios. En el caso de estos últimos es probable que muy pocos concluyeran su formación, ya que difícilmente acudían a los cursos con regularidad a causa de sus obligaciones en las boticas, donde laboraban como empleados o familiares del dueño, según se advierte en algunas notas revisadas. La escuela también recibía alumnos remitidos por el Tribunal del Protomedicato con el propósito de que tuvieran una preparación que les permitiera practicar en la legalidad.

en las boticas, donde laboraban como empleados o familiares del dueño, según se advierte en algunas notas revisadas. Ejemplo de ello tenemos a José Quevedo y Pomar, quien pasó al segundo curso en 1813, pero no continuó por oponerse su padre, que era boticario[18].

Finalmente, quiero comentar que la escuela recibía alumnos remitidos por el Tribunal del Protomedicato con el propósito de que tuvieran una preparación que les permitiera practicar en la legalidad. Don Mateo Bacerot, curandero de quien se decía "tiene aceptación vulgar", estuvo en la Escuela desde 1802 hasta 1812, pero no pudo avanzar más allá del segundo año de los cuatro que comprendían los estudios, lo que consta en el libro que comentamos[19] **(figura 11)**.

EPÍLOGO

El libro que nos ocupa en estas líneas ofrece una continuidad cronológica que cubre dos periodos diferentes de nuestra historia política, así como desde la historia de la medicina: el periodo novohispano y el México Independiente, lo que no resulta descabellado desde el punto de vista administrativo y se puede constatar en el *Libro de Matrículas*. El advenimiento de la independencia no implicó cambios profundos en todos los ámbitos; el citado libro es un ejemplo claro de ello; a pesar de tratarse de una institución de fundación colonial, las características que le imprimieron al Real Colegio de Cirugía como un establecimiento típicamente ilustrado, laico y moderno, formador de los futuros líderes de una nueva forma de concebir y enseñar la medicina y la cirugía, probablemente le permitieron subsistir a los embates independentistas para incorporarse al Establecimiento de Ciencias Médicas.

Los rubros seleccionados para mostrar en esta ocasión constituyen una muestra de los criterios y procedimientos administrativos, que poco refieren de la parte relativa a los cursos y sus contenidos, en suma a lo estrictamente académico y científico. En cambio, ilustran el contexto social, ideológico y hasta el político, en la relación permanente con el Tribunal del Protomedicato por ejemplo, o ya en los años posteriores a la consumación de la Independencia, el deterioro o decadencia institucional por falta de recursos económicos. En fin, este ejemplar constituye un testimonio del devenir del cirujano en nuestra historia médica mexicana y se encuentra disponible para su consulta en el AHFM. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramírez Ortega V. El Real Colegio de Cirugía de Nueva España, 1768-1833. La profesionalización e institucionalización de la enseñanza de la cirugía. México: Instituto de Investigaciones Sociales, UNAM; 2010. pp. 106-114.
2. Libro de Matrículas del Real Colegio de Cirugía, 1823, f.5.
3. Libro de Matrículas, f.46.
4. Ramírez Ortega V. El Real Colegio de Cirugía de Nueva España, 1768-1833, p. 155.
5. Libro de Matrículas, f.5.
6. Libro de Matrículas, f.10.
7. Libro de Matrículas, f.36.
8. Libro de Matrículas, f. 43.
9. Libro de Matrículas, f. 8.
10. Libro de Matrículas, f. 35.
11. Libro de Matrículas, f. 53.
12. Libro de Matrículas, f.131.
13. Ramírez Ortega V. El Real Colegio de Cirugía de Nueva España, 1768-1833, pp. 115-116.
14. Libro de Matrículas, f.181.
15. Libro de Matrículas, f.279.
16. Libro de Matrículas, f.493-496.
17. Libro de Matrículas, f.244.
18. Libro de Matrículas, f.268.
19. Libro de Matrículas, f.200.

Los donadores para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Publicado en el Boletín de Información Clínica Terapéutica de la ANMM[a]

Foto: Chad McNeeley

El trasplante de células madre o progenitoras del tejido hematopoyético (TCPH) se concibió hace más de 50 años y, después de numerosas investigaciones y trabajos de laboratorio en seres humanos, constituye hoy una opción de tratamiento potencialmente curativo en enfermedades hematológicas y de otros sistemas tanto malignas como benignas **(tabla 1)**.

Entre dichas enfermedades se encuentran diversas formas de leucemia y linfomas, enfermedades mieloproliferativas, amiloidosis e incluso trastornos benignos con pronóstico muy pobre en cuanto a calidad de vida y supervivencia.

El trasplante entre individuos de la misma especie (alogénico) fue factible desde los años sesenta al identificarse los antígenos del sistema mayor de histocompatiblidad (HLA) cuyos genes se ubican en el brazo corto cromosoma 6 y se heredan en forma de bloques genéticos (haplotipos). Es por eso que en una familia sólo existe un 25% de posibilidades de que 2 hermanos sean HLA idénticos.

Antecedentes importantes en la evolución del procedimiento fueron los informes en 1968-1969 de Good y ED Thomas, que efectuaron los primeros TCPH entre hermanos compatibles; un niño con inmunodeficiencia congénita y un paciente con leucemia aguda (LA) respectivamente, lo que marcó el inicio de la era moderna del trasplante alogénico. En el primer caso, el trasplante de médula ósea (MO) se logró gracias a que el receptor no podía rechazar el injerto pues era inmunodeficiente y, en el segundo, Thomas y su equipo abolieron la actividad hematopoyética e inmunológica del paciente con quimioterapia (QT) letal, lo que permitió eliminar la enfermedad residual y el implante del injerto.

[a]Academia Nacional de Medicina. Los donadores para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. 2015;24(2):1-4.

Los artículos publicados en el *Boletín de Información Clínica Terapéutica* son fruto de la labor de los integrantes del Comité, por ello no tienen autoría personal ni referencias bibliográficas.

Tabla 1. Enfermedades tratadas más frecuentemente con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH)

Trasplante autológico (células del mismo paciente)	
Malignas	*Otras condiciones*
Mieloma múltiple	Enfermedades autoinmunes
Linfoma maligno	Amiloidosis
Enfermedad de Hodgkin	Terapia celular
Leucemia mieloide aguda	
Neuroblastoma	
Carcinoma de ovario	
Tumores de células germinales	
Trasplante alogénico (familiar, donador no relacionado o cordón umbilical)	
Leucemia mieloide aguda	Anemia aplásica
Leucemia linfoblástica aguda	Hemoglobinuria paroxística nocturna
Leucemia mieloide crónica	Anemia de Fanconi
Síndromes mielodisplásicos	Anemia de Blackfan-Diamond
Neoplasias mieloproliferativas	Talasemia mayor
Linfomas malignos	Anemia de células falciformes
Enfermedad de Hodgkin	Inmunodeficiencias graves
Leucemia linfoide crónica	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Mieloma múltiple	Errores innatos del metabolismo
Leucemia mieloide crónica juvenil	

Posteriormente se observó que cuando el trasplante se efectuaba durante la primera remisión de la LA, tenía éxito en más del 50% de los pacientes; también se apreció que la aparición de una reacción o enfermedad del injerto en contra del hospedero (EICH), disminuía la incidencia de recaídas postrasplante; asimismo, se estableció que esta reacción en ocasiones intensa y hasta mortal, tenía efecto de injerto frente a leucemia (tumor) y, finalmente, se erradicaba la enfermedad por un mecanismo inmunodependiente de las células del donador.

Con los años, la experiencia con el TCPH permitió modificar la selección de pacientes candidatos al mismo y a la fecha se aplica desde niños hasta ancianos; los métodos de preparación pasaron de ser mieloablativos a regímenes de intensidad reducida e inclusive no mieloablativos. Los esquemas para control o tratamiento de la EICH mejoraron y también los cuidados generales de los pacientes objeto del trasplante. Todo ello junto con otros avances, aumentaron y mejoraron los resultados, ampliándolo a más enfermedades, resultando en mayor número de curaciones y sobrevidas prolongadas. Tales logros fueron fruto del esfuerzo de diversos grupos de trabajo, en diferentes áreas y distintas partes del mundo y permitió que al menos 5 de los investigadores que los han encabezado recibieran el premio Nobel, entre ellos ED Thomas, ya mencionado.

Sin embargo, hasta hace relativamente poco tiempo una limitación importante para su aplicación era el escaso número de donadores de células progenitoras (CP) disponibles.

Ya se mencionó que entre hermanos, la posibilidad de que 2 sean HLA idénticos es apenas de 25%, pero además, en un principio la obtención de CP sólo era posible en la MO del donante, por lo que se exponía a los riesgos de la anestesia general y a múltiples punciones para obtener suficientes CP. Esta circunstancia limitó por un tiempo el número de donadores y de trasplantes y obligó a buscar fuentes alternativas, lo que se logró hace ya algunos años **(tabla 2)**.

Tabla 2. Variantes de donadores de células hematopoyéticas
1. Halogénico. Las CHP se obtienen de un donador HLA idéntico
a) Hermano HLA idéntico
b) Individuo HLA compatible no emparentado
c) Sangre de cordón umbilical. HLA compatible con una a tres diferencias con el receptor en el sistema HLA
d) Familiar o donador emparentado HLA parcialmente compatible (haploidéntico)
e) HLA parcialmente compatible no emparentado. CPH de un donador no familiar, con diferencias HLA menores o mayores
2. Autólogo. Las CPH se obtienen del propio individuo enfermo
3. Singénico. Las CPH provienen de un hermano gemelo idéntico, univitelino
El trasplnate se puede realizar sin condicionamiento previo, según la enfermedad

CPH: células progenitoras hematopoyéticas, HLA: histocompatiblidad.

Al respecto, una observación importante fue que las CP se desprenden intermitentemente de sus receptores en la MO, entran a la circulación sanguínea por un tiempo y regresan nuevamente. Ello permitió establecer que manipular la sangre periférica (SP) mediante aféresis sería un buen método para colectarlas. Lo anterior permitió obtenerlas con menor riesgo para el donante y así más personas participaran en la donación. Actualmente la SP es la fuente preferida para obtener CP en el trasplante alogénico, facilitó la realización de trasplantes autólogos (CP del propio paciente cuando está en remisión) y diferentes formas de terapia celular **(tablas 1 y 2)**.

Conviene mencionar que la cantidad de CP que se obtienen en SP aumenta de manera exponencial al estimular su movilización desde la MO mediante el factor estimulante de colonias de granulocitos (FECG) o con un inhibidor reversible del receptor que fija las células CD34+ a la MO, llamado plerixafor.

En los alotrasplantes la separación de las células se realiza cuando se tiene la certeza de que el paciente llenará los requisitos para recibir un TCPH, en tanto que para el autotrasplante o la terapia celular se colectan días antes de la aplicación de la QT de preparación y se almacenan a < 120º C. En uno u otro caso, completado el esquema pretrasplante, se descongelan y se transfieren al paciente por la vía intravenosa prácticamente sin reacciones; en el caso del autotrasplante, no requiere esperar que ocurran rechazo o EICH.

También existe la donación de CP de individuos HLA idénticos no emparentados (donador alogénico no relacionado) la que, con la mejoría de los esquemas de tipificación HLA, QT e inmunosupresión aumentó las probabilidades de injerto, disminuyó la frecuencia de rechazos y la intensidad y consecuencias de la EICH **(tabla 2)**.

Sin embargo, el número de donadores alogénicos no relacionados disponibles es limitado, sobre todo por el extenso polimorfismo de los genes HLA. A pesar de ello existen registros internacionales de donantes voluntarios (tipificados en el sistema HLA), con más de 10'000,000 de donadores registrados. Entre ellos es factible encontrar donatarios aceptables hasta para el 50% de pacientes carentes de un hermano compatible, lo que aumenta las posibilidades de aplicar el TCPH a individuos que de otra manera no podrían acceder a éste. Es de lamentar sin embargo que no existe en México ni en Latinoamérica un registro similar o siquiera la iniciativa de las entidades gubernamentales o privadas para su formación.

La necesidad de aumentar la disponibilidad de CP, sobre todo cuando el trasplante es urgente o no existe donador compatible en los registros aludidos, hizo que a finales de los años ochenta, Eliane Gluckman y colaboradores iniciaran y luego dieran auge al empleo de la sangre de cordones umbilicales (CU) como fuente de CP. Los CU se obtienen fácilmente y se utilizan tanto para auto como alotrasplantes, se aplican con mucha seguridad y, a la fecha, han beneficiado a más de 20,000 pacientes de todas las edades, en todo el mundo, con diferentes enfermedades, la mayoría no relacionados con el

Foto: Saludand

Foto: Saludand

En Sevilla, España, Antonio, un niño con aplasia medular severa, recibió la sangre del cordón umbilical de Estrella, su hermana, que resultó ser genéticamente compatible con él.

La necesidad de aumentar la disponibilidad de CP, sobre todo cuando el trasplante es urgente o no existe donador compatible en los registros aludidos, hizo que a finales de los años ochenta, Eliane Gluckman y colaboradores iniciaran y luego dieran auge al empleo de la sangre de cordones umbilicales (CU) como fuente de CP. Los CU se obtienen fácilmente y se utilizan tanto para auto como alotrasplantes, se aplican con mucha seguridad y, a la fecha, han beneficiado a más de 20,000 pacientes en todo el mundo, con diferentes enfermedades, la mayoría no relacionados con el recién nacido del cual se obtuvo el CU (trasplante alogénico de CU).

Para el trasplante de CU no se requiere una similitud HLA estricta con el receptor, pero a mayor semejanza, más posibilidades de éxito; a pesar de las diferencias, es menor la frecuencia de EICH, sin perder el efecto injerto frente al tumor. La sangre del CU y de la placenta es rica en células CD34+, se colecta de inmediato después del nacimiento y se almacena congelada; pero su volumen, y por tanto el número de CP, es escaso. La experiencia con su empleo en adultos ha establecido que la aplicación de 2 unidades de CU es suficiente para lograr el injerto, y a la fecha, aproximadamente el 5% de trasplantes alogénicos de donador no relacionado en adultos se efectúan con CU. En niños se prefiere utilizar CU en lugar de SP o MO de donadores no relacionados.

Cabe mencionar que en más de 20 países existen bancos de células de CU con más de 200,000 U almacenadas (Bone Marrow Donors Worldwide), y el hecho de que la compatibilidad HLA no tiene que ser exacta, permite entrever que aunque el número de unidades disponibles es limitado, en principio se pueden utilizar para casi todos los receptores posibles. Probablemente el hecho de que ni en México o en América Latina exista una propuesta similar se deba al desconocimiento de la utilidad terapéutica de las células del CU y también a que se guardan sin tipificar los genes del sistema HLA.

Se calcula que la probabilidad de encontrar un donador varía de 1:20,000 a 1:200,000, también se menciona que puede ser de 1:400, ello depende de los criterios empleados para su empleo (edad, padecimiento, tipo de trasplante). La Asociación Italiana de Donadores de Células Madre concluyó que la posibilidad de que cualquier neonato cuyo CU se guarde en Bancos Particulares para su empleo autólogo es de entre 1:75,000 a 1:100,000 por lo que los especialistas en el tema desconfían de la utilidad de Bancos Particulares de CU.

Enseguida nos referiremos al TCPH proveniente de donadores relacionados HLA parcialmente idénticos (donador relacionado que comparte un haplotipo) **(tabla 2)** indicado en pacientes para los que definitivamente no existe donador HLA o en

quienes urge realizar el trasplante por enfermedad recidivante o resistente.

En un principio este tipo de trasplante causó elevados índices de rechazo y EICH grave que en poco tiempo conducían a la muerte del receptor en proporción inaceptable. Pero después, los avances tecnológicos tales como la depleción linfocitaria del concentrado de CP por métodos *in vitro* pretrasplante o *in vivo* post-trasplante, además del empleo de concentrados con alto contenido de células CD34+ (mediante la aplicación del FECG) y la administración combinada de CP tanto de MO como de SP mejoraron discretamente sus resultados.

Como un cierto porcentaje de pacientes objeto de tales trasplantes permanecía en remisión al cabo de varios años, se requirió aumentar los esfuerzos para efectuarlos con mayor seguridad. A la fecha los trasplantes haploidénticos tienen las siguientes ventajas:

- Proporcionan de inmediato un donador cuando su empleo es urgente.
- Permiten seleccionar de entre varios familiares el mejor donador con base en la edad, sexo, parentesco materno o paterno y estado nutricional.
- Se obtienen injertos de calidad óptima.
- Facilitan de manera inmediata la terapia celular, con células del mismo donador en caso necesario (por ejemplo, obtención de linfocitos del donador post-trasplante, cuando ocurre recaída temprana de la enfermedad que motivó su aplicación o cuando el quimerismo es incompleto).

Lo anterior se debe a que se dispone simultáneamente de varios donadores ya que la selección se efectúa entre padres, hermanos, medios hermanos e hijos y, más recientemente, de acuerdo con investigadores de la Universidad de Peking, la búsqueda se puede extender a tíos y sobrinos.

El donante es aquel semejante al paciente en un haplotipo HLA ya en forma total o inclusive parcial, y con ello se acorta el tiempo de localización del donador. Es importante mencionar que se han iniciado e informado experiencias muy favorables con el empleo de las CP de tales donantes sin disminuir su contenido de linfocitos lo que evita su manipulación, disminuye costos, acelera su aplicación y permite aumentar el número de pacientes trasplantados.

Por último, conviene mencionar que también existen los trasplantes singénicos (entre gemelos idénticos) **(tabla 2)**, en cuyo caso las CPH se obtienen de un hermano univitelino, por lo que las condiciones del trasplante son iguales a las de un trasplante autólogo y el implante se puede realizar sin que se requiera preparación previa si el paciente tiene alguna enfermedad benigna, como ocurre en pacientes con anemia aplásica.

CONCLUSIÓN

En un principio el TCPH era considerado como el último recurso para tratar pacientes, sobre todo con enfermedades malignas del tejido hematopoyético; ahora se utiliza de forma más anticipada en la evolución de diferentes enfermedades **(tabla 1)**. Su aplicación requiere conocer las indicaciones para aplicarlo, los resultados y las complicaciones. Es necesaria la intervención de seres humanos dispuestos a participar como donadores voluntarios quienes pueden ser útiles para el trasplante alogénico, también es útil el hermano HLA compatible, el donador voluntario no relacionado con el paciente pero similar en los genes HLA o un familiar que comparta con el enfermo sólo un haplotipo HLA. De todos ellos se obtendrán las CP por aféresis de la SP y, excepcionalmente, mediante punción de la MO.

Otra posibilidad para obtener CP se sustenta en la generosidad de los padres de recién nacidos que al momento del parto, donen a los centros de almacenamiento las células del CU de sus hijos para guardarlos y se disponga de ellos para cualquier enfermo, con la ventaja de que, en caso de existir en la familia del recién nacido otro infante emparentado que padezca alguna enfermedad genética, hemoglobinopatía o condición hematológica grave, también se podrá utilizar.

El propio paciente interesado en su recuperación o el hermano gemelo idéntico, cuando la evolución de la enfermedad indique intensificar el tratamiento, deberán estar dispuestos a que se estimule y movilicen sus CP con la finalidad de aumentar la sobrevida e incluso la curación.

La práctica deliberada en la educación médica[1]

Mirlene Barrientos-Jiménez[a], Verónica Daniela Durán-Pérez[b], Alan Giovanni León-Cardona[a], Sahira Eunice García-Tellez[b]

Foto: Amanda Mills

Resumen

El médico es un experto en el área de la salud, enfocado al diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades. Uno de los modelos más aceptados para explicar el logro de la experticia es la práctica deliberada, entendida como un marco teórico que consiste en actividades planeadas basadas en objetivos específicos y precisos, con la finalidad de adquirir, desarrollar y perfeccionar destrezas cognitivas y motoras, para mejorar la calidad de atención y la seguridad de los pacientes. Los elementos requeridos para llevar a cabo de manera adecuada la práctica deliberada son: 1) objetivos definidos, 2) motivación, 3) realimentación y 4) repetición.

La educación basada en competencias afirma que la enseñanza debe estar centrada en el estudiante, y la práctica deliberada coadyuva para el cumplimiento de dicha finalidad. Por ello se han diseñado diversas estrategias pedagógicas desde modificaciones curriculares, actividades profesionales confiables (APROC) y simuladores, hasta métodos de enseñanza clínica, con el propósito de elevar la calidad de los egresados en cursos de pregrado, posgrado y educación continua, para lograr médicos competentes con las habilidades necesarias para que, en el ejercicio de su profesión, mejoren la calidad de la atención y la seguridad del paciente.

Palabras clave: *Práctica deliberada, educación médica, médico, experto, competencias.*

Deliberate practice of medical education

Abstract

The physician is a health expert, focused on diagnosis, treatment and prevention of diseases. One of the most accepted models explaining the achievement of the expertise is the deliberate practice understood as a theoretical framework based on specific and precise objectives in order to acquire, develop and increase cognitive and motor skills, in addition to the improvement of the quality of care and patient safety. The required elements to perform adequately the deliberate practice are: 1) clear objectives, 2) motivation, 3) feedback, and 4) repetition.

The competency-based education states that education should be focused on the student, and the deliberate practice contributes to the fulfillment of this purpose. Therefore various teaching strategies have been designed including curricular changes, Entrustable Professional Activities (EPA)

[a]Médico Pasante de Servicio Social. Departamento de Investigación en Educación Médica. Secretaría de Educación Médica. Facultad de Medicina. UNAM. México DF.
[b]Médico Pasante de Servicio Social. Coordinación de Investigación Educativa. División de Estudios de Posgrado. Facultad de Medicina. UNAM. México DF.
Correo electrónico: mir_bj@hotmail.com

[1]"Educación médica" está a cargo del Dr. Melchor Sánchez Mendiola, Secretario de Educación Médica de la Facultad de Medicina, quien selecciona y revisa los trabajos publicados en esta sección.

Foto: Nayeli Zaragoza

and simulators and methods of clinical teaching, in order to increase the quality of undergraduate, post-graduate and continuing education, training competent physicians with the necessary skills to improve the quality of care and patient safety in the exercise of their profession.

Key words: *Deliberate practice, medical education, physician, expert, competences.*

INTRODUCCIÓN

La palabra "experto" se utiliza para definir al sujeto que ha adquirido la habilidad o el conocimiento especializado en un área concreta a través de la formación profesional y la experiencia, capaz de demostrar un rendimiento superior en su actuar[1]. Con esta definición como referencia, podemos decir que el médico se proyecta hacia la experticia en el área de la salud, enfocado al diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades. El objetivo de esta revisión es explorar la teoría de la práctica deliberada para explicar cómo los médicos pueden adquirir y mejorar sus habilidades en la praxis profesional[2].

En la década de 1970, iniciaron los primeros estudios que resaltaron la importancia de la práctica continua para el dominio o experticia de una habilidad. El estudio más representativo de esta época fue el de László y Klara Polgár, quienes demostraron que la práctica conduce a la adquisición y perfección de las habilidades[3].

Esta idea se reforzó con la investigación realizada por Benjamin Bloom en la siguiente década. Él menciona que la cantidad y calidad de la práctica son factores primordiales para alcanzar el grado de experto, y aseveró que "los expertos siempre se hacen, no nacen" *(experts are always made, not born)* [4]. En el año 2006, Anders Ericsson compiló varios estudios en *The Cambridge Handbook of Expertise and Expert Performance* donde demostró la aplicabilidad de la práctica deliberada en diversos campos, inclusive en la medicina[5].

Tabla 1. Características básicas de la realimentación efectiva
Oportuna y esperada
Basada en la observación directa por el docente
Relacionada a rubros específicos y sin hacer generalizaciones
Enfocada en las decisiones y las acciones, no a las intenciones supuestas o interpretaciones
Destaca aspectos positivos, identifica y fundamenta áreas a mejorar
Ofrece introspección, que ayuda a los estudiantes a realizar ajustes en su desempeño para mejorarlo
Favorece la autoevaluación al recibir una crítica constructiva
Confirma la comprensión del alumno y facilita su aceptación
Incrementa la capacidad de incorporar al desempeño la opinión y sugerencias de expertos
Brinda información que no se encuentra en los textos o en los exámenes
Demuestra compromiso e interés del docente en sus aprendices

LA TEORÍA DE LA PRÁCTICA DELIBERADA

Esta teoría se fundamenta en las características específicas de la práctica para desarrollar la pericia y lograr el grado de experto. Este marco teórico ha sido estudiado por diversos autores como Ericsson, Smith, De Groot, entre otros[6].

Ericsson define la práctica deliberada como "un régimen de actividades diseñadas para optimizar el perfeccionamiento de una habilidad"[2]. Desarrolló este modelo para explicar el proceso de transición del novato al experto y consideró un promedio de 10 años o 10,000 horas para lograrlo[7,8].

Esta definición, un tanto genérica e imprecisa, se ha adaptado entre las distintas disciplinas que la utilizan, con una finalidad aplicable. En el área de la salud, la práctica deliberada es un marco teórico que consiste en actividades planeadas basadas en objetivos específicos y precisos; con la finalidad de adquirir, desarrollar y perfeccionar destrezas cognitivas y motoras, para mejorar la calidad de atención y la seguridad de los pacientes.

Un ejemplo en medicina es el estudio realizado en 2008, cuyo objetivo fue averiguar cuántas sesiones de práctica necesita un alumno de pregrado para realizar satisfactoriamente cuatro procedimientos básicos de cirugía laparoscópica (conexión, insuflación, trócares y videoasistencia) en un modelo animal. Como resultado se requirieron cinco sesiones de práctica de tres horas cada una para que todos los estudiantes obtuvieran la máxima calificación (diez) para considerarlos competentes en dichos procedimientos[9].

CARACTERÍSTICAS DE LA PRÁCTICA DELIBERADA

No sólo el tiempo hace al experto, para practicar deliberadamente son indispensables las siguientes características: 1) el establecimiento de actividades con objetivos definidos, 2) la motivación individual para alcanzar los objetivos, 3) la realimentación constante e inmediata y 4) la oportunidad de repetir las actividades hasta su refinamiento[2,10].

ESTABLECIMIENTO DE ACTIVIDADES CON OBJETIVOS DEFINIDOS

Para el diseño de actividades con objetivos definidos en el área médica, se debe considerar el desenlace que se desea obtener por el estudiante, para ello son necesarias la actualización pedagógica y académica de los docentes, la institución y el currículo, a fin de lograr un médico competente para el nivel que se espera. La palabra competente define a una persona capaz de realizar una tarea concreta de forma eficiente, integrando conocimientos, habilidades y actitudes[11].

La práctica deliberada es compatible con el modelo educativo basado en competencias. Cuyas características son el aprendizaje situado, contextualizado en el entorno, y las actividades diarias, centradas en el estudiante[12,13].

El desarrollo de las habilidades es gradual, por lo que es necesario localizar adecuadamente los objetivos de aprendizaje de acuerdo al nivel de experticia que posea el practicante. En la Licenciatura de Médico Cirujano impartida por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de

México (UNAM), existen cuatro fases de formación: ciencias básicas, ciencias clínicas, internado de pregrado y servicio social; lo que idealmente conduce al estudiante del nivel de novato a competente[14,15].

Para la práctica deliberada es fundamental la simplificación de los objetivos en actividades simples que el estudiante desarrollará y practicará hasta lograr su ejecución correcta, que posteriormente integrará de forma secuencial, jerárquica y sistematizada con el resto de actividades hasta alcanzar el nivel deseado, un modelo que utiliza esta metodología es el conocido como Actividades Profesionales Confiables, APROC (Entrustable Professional Activities [EPA], por sus siglas en inglés)[16].

Por ejemplo, en obstetricia para la atención del trabajo de parto: un estudiante deberá cursar los ciclos básicos para conocer la anatomía y fisiología de la pelvis; al culminar los ciclos clínicos adquirirá la teoría de la semiología obstétrica, las fases del trabajo de parto, las maniobras a realizar y practicará en simuladores; al llegar al internado de pregrado lo entrenarán y supervisarán expertos (médicos especialistas en ginecoobstetricia) en la atención del trabajo de parto; finalmente, durante el servicio social será competente en dicho procedimiento. De igual manera, si decide especializarse en ginecoobstetricia, incrementará su conocimiento y habilidades para el manejo de complicaciones en el trabajo de parto, y tal vez con la práctica dentro de su especialidad y en su vida profesional, pronto llegará a ser experto.

MOTIVACIÓN INDIVIDUAL PARA ALCANZAR LOS OBJETIVOS

Existen diferentes definiciones de motivación, de manera básica es el estado interno que activa, dirige y mantiene el proceso de enseñanza-aprendizaje. Se mencionan dos tipos de motivación: una intrínseca que se genera por factores personales (interés y satisfacción de necesidades), y una extrínseca que se desarrolla por el entorno en que se desenvuelve el estudiante (alcanzar buenas calificaciones, obtener buenas sedes clínicas, etc.). Se dice que "cuando estamos motivados intrínsecamente, no necesitamos incentivos ni castigos, porque la actividad es gratificante en sí misma"[17].

Esta teoría se fundamenta en las características específicas de la práctica para desarrollar la pericia y lograr el grado de experto. En el área de la salud, la práctica deliberada es un marco teórico que consiste en actividades planeadas basadas en objetivos específicos y precisos para adquirir, desarrollar y perfeccionar destrezas cognitivas y motoras, para mejorar la calidad de atención y la seguridad de los pacientes.
Para practicar deliberadamente es indispensable 1) establecer actividades con objetivos definidos, 2) la motivación para alcanzarlos, 3) la realimentación constante e inmediata y 4) la oportunidad de repetir las actividades hasta su refinamiento.

En la práctica deliberada, inicialmente el novato trabaja por motivación extrínseca, posteriormente relacionado con el progreso del aprendizaje y su dominio es posible que surja la motivación intrínseca[8,18]. La adecuada planeación de los objetivos de aprendizaje y las actividades, en conjunto con la motivación, fomentan la participación activa y eficaz durante el desarrollo de las destrezas. El practicante, al descubrir la importancia y utilidad en el conocimiento o las habilidades, sentirá interés para iniciar y persistir, hasta lograr la satisfacción de alcanzar su objetivo. Esta importancia y utilidad en el conocimiento no depende exclusiva ni prioritariamente de la planeación o claridad de los objetivos, depende en mayor medida del interés del individuo[19,20].

REALIMENTACIÓN CONSTANTE E INMEDIATA

La práctica deliberada se debe evaluar con un patrón formativo, es decir, valorar el desempeño durante su adquisición, y no solamente el producto de la misma. Para ello es necesaria la realimentación efectiva **(tabla 1)** con la finalidad de garantizar su adecuada comprensión y realización[21-25].

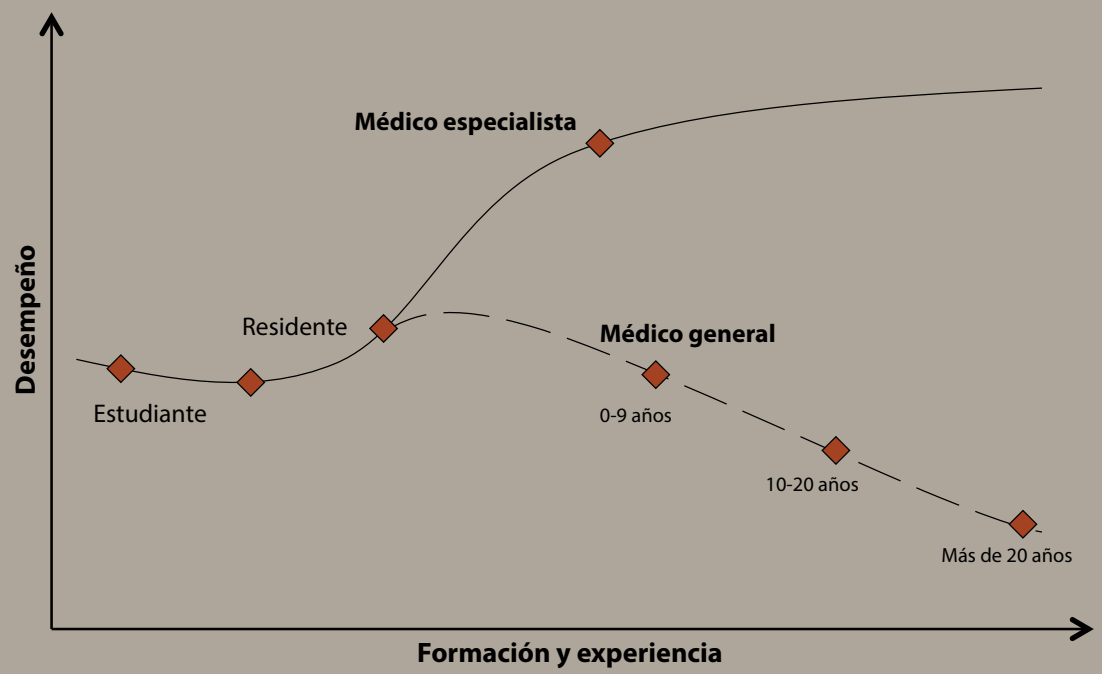


Figura 1. Tendencias para el desarrollo de la profesión médica en relación con la formación y la experiencia (adaptado de Ericsson 2004).

La realimentación se puede obtener a partir de fuentes internas (autorreflexión y autocrítica) o externas (tutor, profesor, pares, exámenes y simuladores), además brinda información sobre el progreso y trayectoria del aprendizaje. Sus propósitos enfocados al estudiante son: proporcionar información acerca de las fortalezas y debilidades individuales que guiará la práctica futura; fomentar hábitos de autorreflexión y autocorrección; y promover el acceso a la formación avanzada[26-28].

Una figura clave en este proceso es el tutor en su papel como *coach*, cuya acción está enfocada a la enseñanza y la orientación durante la práctica para maximizar el rendimiento del estudiante en el ambiente clínico, al brindar asistencia imparcial y formativa de manera persistente e insistente.

Al ser considerado un experto, principalmente el tutor es quien realiza la retroalimentación al estudiante durante y después de la práctica; además, coadyuva a determinar los objetivos de aprendizaje, verificar su cumplimiento y desarrollar estrategias didácticas para superar limitantes o deficiencias[29].

OPORTUNIDAD DE REPETIR LAS ACTIVIDADES HASTA SU REFINAMIENTO

Los objetivos, la motivación y la realimentación de una tarea son insuficientes para adquirir y perfeccionar el dominio de una actividad, por ello es necesaria la repetición constante en escenarios clínicos que cuenten con los elementos indispensables (infraestructura y tutores).

En el área médica, para garantizar la seguridad de los pacientes y la calidad de atención, se han desarrollado herramientas didácticas como los simuladores que subsanan la deficiencia de padecimientos específicos y poco frecuentes, la disponibilidad de los pacientes para ser explorados, y las implicaciones éticas y económicas relacionadas[30]. Actualmente, en la Faculta de Medicina de la UNAM, se cuenta con el Centro de Enseñanza y Certificación de Aptitu-

des Médicas (CECAM) y el Centro de Enseñanza por Simulación de Posgrado (CESIP); ambos centros albergan simuladores artificiales que van desde brazos para venopunción y toma de tensión arterial hasta humanos robóticos que responden de manera fisiológica a las intervenciones, procedimientos y medicamentos que se les apliquen.

La práctica con simuladores es un complemento al aprendizaje en el ambiente clínico (centros de salud, unidades de medicina familiar, hospitales de segundo y tercer nivel de atención, e institutos). El objetivo de la enseñanza clínica es que el médico logre ser competente en: habilidades clínicas, conocimientos, actitudes interpersonales, razonamiento clínico y destrezas técnicas[31]. Por esta razón, diversos autores han creado modelos de enseñanza aplicables a los múltiples servicios médicos (consulta externa, quirófano, urgencias y hospitalización) para facilitar el enlace de la teoría con los problemas reales en el contexto hospitalario a pesar de las limitaciones de tiempo e infraestructura, la saturación de alumnos, y la escasez de profesores y pacientes. Algunos modelos utilizados son: microhabilidades, preceptor de un minuto (*one minute preceptor* [OMP]), SNAPPS *(sumarize [resumir], narrow [reducir], analize [analizar], probe [preguntar], plan [planear], select [seleccionar]), bedside*, centrado en el paciente, paso de visita en el trabajo clínico, servicio educativo, entre otros[32-36].

La repetición de actividades con simuladores y pacientes reales es una herramienta pedagógica para la práctica deliberada en medicina, que puede acelerar la velocidad de adquisición de conocimiento, aumentar la precisión y perfeccionar las habilidades clínicas. Pero el número de repeticiones necesarias para lograr la experticia en cualquier habilidad depende de su complejidad, por ejemplo no es lo mismo realizar una cirugía a corazón abierto que la colocación de una sonda vesical.

Cuando se deja de practicar una actividad, ésta puede estancarse en su desarrollo, por lo que "los expertos deliberadamente construyen y buscan situaciones de entrenamiento en los que las metas deseadas excedan su actual nivel de rendimiento"[6]. Ejemplo de ello es la comparación del desempeño de un médico general y un médico especialista **(figura 1)**[8].

Figura 2. Ciclo de la práctica deliberada.

En la práctica deliberada, el dominio de una actividad específica es directamente proporcional al tiempo dedicado a su realización y refinamiento. Por esto, para mantener el dominio en esa u otras actividades, el médico se debe mantener en un continuo proceso de aprendizaje para evitar el decremento de sus habilidades y destrezas, debido a la gran cantidad de avances que se generan en el área de la salud.

CONCLUSIONES

La teoría de la práctica deliberada es un modelo de enseñanza-aprendizaje centrado en el estudiante, que ha demostrado ser de gran utilidad en el área de la salud (medicina, enfermería, odontología, etc.) porque ayuda a formar profesionales competentes y es aplicable durante los diferentes niveles de su trayectoria académica debido a sus características fundamentales: contar con objetivos definidos, motivación, realimentación y repetición.

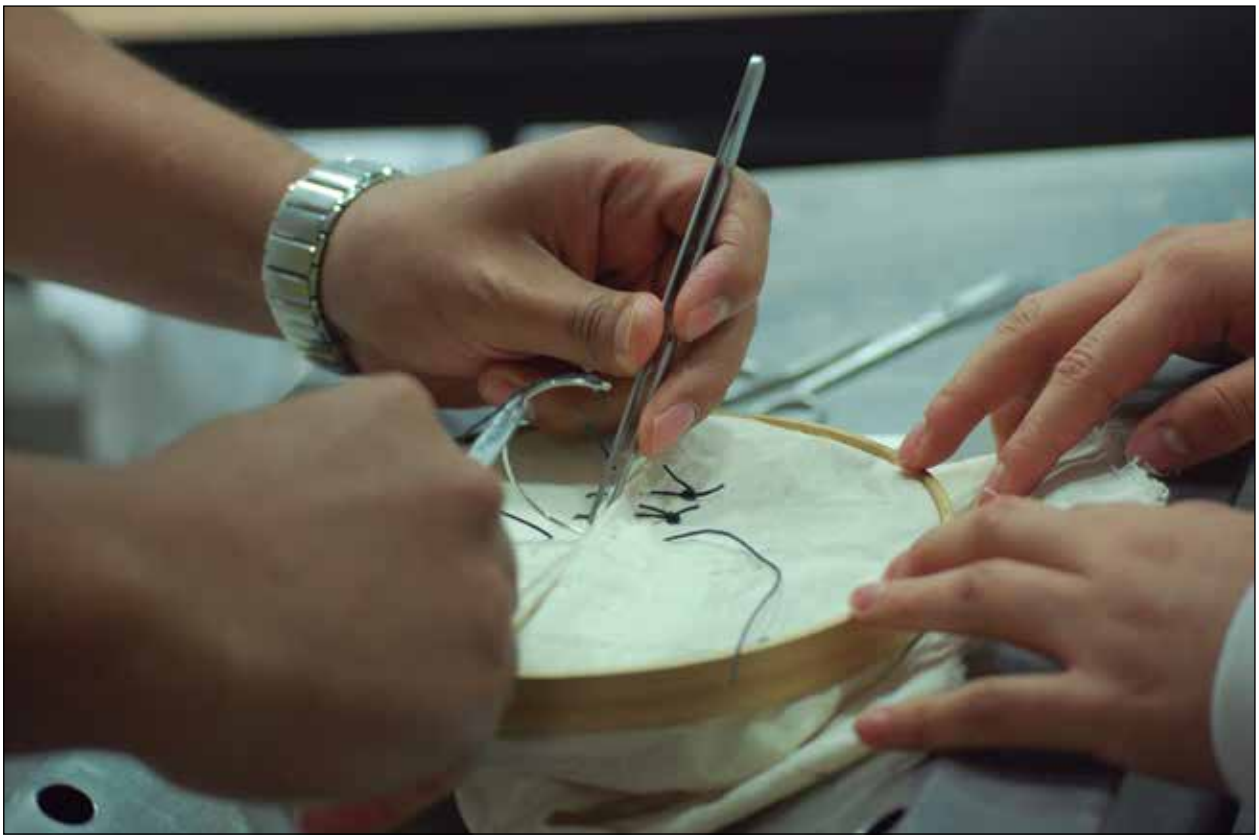


Foto: Nayeli Zaragoza

Los elementos que integran esta teoría, se complementan entre sí, por lo que se deben desarrollar simultáneamente. De acuerdo con el progreso en el aprendizaje, se deben trabajar de forma cíclica los objetivos, la repetición y la retroalimentación; mientras que la motivación debe tocar todos los puntos del ciclo, pues sin esta condición no se logra a plenitud el nivel deseado **(figura 2)**.

Cabe destacar que, en la práctica deliberada, el dominio de una actividad específica es directamente proporcional al tiempo dedicado a su realización y refinamiento. Por esto, para mantener el dominio en esa u otras actividades, el médico se debe mantener en un continuo proceso de aprendizaje para evitar el decremento de sus habilidades y destrezas, debido a la gran cantidad de avances que se generan en el área de la salud.

La práctica deliberada es un modelo necesario e indispensable para alcanzar la experticia a lo largo de la formación médica o áreas afines. Por lo anterior, es necesario su conocimiento, difusión e implementación en los programas educativos con el fin de elevar la calidad de los egresados en cursos de pregrado, posgrado y educación continua.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos los comentarios y opiniones para la construcción del artículo a los siguientes académicos y médicos pasantes del servicio social: Alicia Hamui Sutton, Margarita Varela Ruiz, Uri Torruco García, Armando Ortiz Montalvo, José Antonio Carrasco Rojas, José Daniel Morales-Castillo, Carlos A. Soto-Aguilera, Karina Robles Rivera y Alan Irving Vicenteño León, así como a los estudiantes de la Maestría en Educación en Ciencias de la Salud del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud de la UNAM: Adrián Garduño y Oliver R. Gijón. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ericsson KA. Expert Performance and Deliberate Practice: An updated expert. [Citado 10 Dic 2014]. Disponible en: http://psy.fsu.edu/faculty/ericsson/ericsson.exp.perf.html

2. Ericsson KA, Krampe R, Tesch-Römer C. The role of deliberate practice in the acquisition of expert performance. Psychological Review. 1993;100(3):363-406.
3. Ericsson KA, Prietula MJ, Cokely ET. The Making of an Expert. Harvard Business Review. 2007;1-8.
4. Bloom B. Developing Talent in Young People. New York: Ballantine Books; 1985.
5. Ericsson KA. The Cambridge Handbook of Expertise and Expert Performance. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
6. Sánchez-Mendiola M, Martínez-Franco A. Informática Biomédica. México: Elsevier; 2014. Capítulo 28, Desarrollo de la pericia: de novato a experto; p. 341-52.
7. Ericsson KA. Deliberate practice and the acquisition and maintenance of expert performance in medicine and related domains. Acad Med. 2004;79(10):S70-81.
8. Adelson B. When novices surpass experts: the difficulty of a task may increase with expertise. J Exp Psycho. 1984;10(3):483-95.
9. Dávila-Serapio F, et al. Aprendizaje de habilidades básicas de cirugía laparoscópica en estudiantes de pregrado de la Escuela Médico Militar. Rev Mex Cir Endoscop. 2008;9(1):27-34.
10. Ericsson KA. Deliberate practice and acquisition of expert performance: a general overview. Acad Emerg Med. 2008;15(11):988-94.
11. Valera-Ruiz M., Vives-Valera T, Hamui-Sutton A, Fortoul Van Der Goes T. Educación basada en competencias: un profesor tradicional frente a una nueva orientación educativa. México: Editorial Panamericana; 2011.
12. Gifford KA, Fall LH. Doctor coach: a deliberate practice approach to teaching and learning clinical skills. Acad Med. 2014;89(2):272-6.
13. Carraccio CL, Englander R. From Flexner to competencies: reflections on a decade and the journey ahead. Acad Med. 2013;88(8):1067-73.
14. Peña A. The Dreyfus model of clinical problem-solving skills acquisition: a critical perspective. Citation: Medical Education Online [Internet]. 2010 Jun 14 [Citado 10 Dic 2014];15:4846. Disponible en: http://med-ed-online.net/index.php/meo/article/view/4846/pdf_3 DOI: 10.3402/meo.v15i0.4846
15. Carraccio CL, Benson BJ, Nixon J, Derstine PL. From the educational bench to the clinical bedside: translating the Dreyfus developmental model to the learning of clinical skills. Acad Med. 2008;83(8):761-7.
16. Ten Cate O. Competency-Based Education, Entrustable Professional Activities, and the Power of Language. J Grad-MedEduc. 2013;5(1):6-7.
17. Woolfolk A. Psicología Educativa. 11ª ed. México: Pearson Educación; 2010. Capítulo 11. Motivación para el aprendizaje y la enseñanza; p. 375-416.
18. Dreyfus SE. The Five-Stage Model of Adult Skill Acquisition. Bulletin of Science, Technology & Society. 2004;24(3):177-81.
19. Mc Robbie C, Tobin K. A social constructivist perspective on learning environments. Int J Sci Educ. 1997;19:193-208.
20. Durán L. La motivación, factor determinante del éxito. Breves Universidad/Comunidad Escolar. 2002;626:28-33.
21. Ende J. Feedback in clinical medical education. JAMA. 1983;250:777-81.
22. Branch WT, Paranjape A. Feedback and reflection: Teaching methods for clinical settings. Acad Med. 2002;77:1185-8.
23. Bhattarai M. ABCDEFG IS - the principle of constructive feedback. Journal of the Nepal Medical Association. 2007;46(167):151-6.
24. Hewson MG, Little ML. Giving feedback in medical education: verification of recommended techniques. J Gen Intern Med. 1998;13(2):111-6.
25. Ramani S, Krackov SK. Twelve tips for giving feedback effectively in the clinical environment. Med Teach. 2012;34(10):787-91.
26. Van de Ridder JM, Stokking KM, McGaghie WC, Ten Cate OTJ. What is feedback in clinical education? Medical education. 2008;42(2):189-7.
27. McGaghie WC. Research Opportunities in Simulation-based Medical Education Using Deliberate Practice. Acad Emerg Med. 2008;15:995-1001.
28. Epstein RM, Hundert EM. Defining and Assessing Professional Competence. JAMA. 2002;287(2):226-35.
29. Ruiz-Moral R. Educación Médica: manual práctico para clínicos. México: Editorial Panamericana; 2009. Módulo 2.1 Ejercer de "modelo": supervisor, tutor, mentor o coach; p. 23-26.
30. Reyes-Cabrera P. Integrando la Práctica Deliberada en Sistemas de Simulación para Educación Médica. IV Latin American Congress on Biomedical Engineering (CLAIB) 2007, Bioengineering Solutions for Latin America Health (IFMBE Proceedings). 2008;18:913-6.
31. Neufeld VR, Norman GR. Assessing Clinical Competence. Nueva York: Springer Publishing Company; 1985. Defining Competence: A Methodological Review; p. 15-37.
32. Cantillon P, Wood D. ABC of Learning and Teaching in Medicine. Cambridge: John Wiley & Sons; 2011.
33. Chacko KM, Aagard E, Irby D. Teaching models for outpatient medicine. The Clinical Teacher. 2007;4:82-6.
34. Ruiz-Moral R. Educación Médica: manual práctico para clínicos. México: Editorial Panamericana; 2009.
35. Dent JA. Bedside Teaching. En: Dent JA, Harden RM, Eds. A Practical Guide for Medical Teachers. 2nd Ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005, p. 77-85.
36. Hamui-Sutton A, Lavalle-Montalvo C, Díaz Villanueva A, et al. Las actividades docentes de los profesores clínicos del PUEM desde la perspectiva de sus residentes. Rev Fac Med UNAM. 2013;56(5):26-42.

De los tejidos a las células

Armando Zepeda R.[a]

En la Europa de los siglos XV, XVI y XVII, la moda de nobles, reyes y clérigos exhibía riqueza y poder que marcaba las diferencias con el pueblo. Los tejidos de las telas de los atuendos como sedas, brocados, damascos, encajes y terciopelos eran bordadas con hilos de plata y oro, además de ostentosas joyas, perlas y piedras preciosas de la época renacentista.

El oficio de revisar la calidad de esas telas recaía en los expertos textiles, que con ayuda de una lupa determinaban el valor de los lienzos. En el puerto de Delft, en lo que hoy es Holanda, se estableció la Compañía de las Indias, que regulaba el comercio marítimo en esa época, por lo que entre otras cosas se comercializaban las finas telas, traídas de diferentes países. Uno de esos expertos en telas, conocidos como pañeros, fue nada más y nada menos que Anton van Leeuwenhöek, quien a sus cuarenta años inició una maravillosa aventura, ya que perfeccionó la lente incrustada en los microscopios diseñados por él mismo; pero lo más importante es que hizo de su actividad una disciplina, lo que lo convirtió en el "padre de la microscopía"; fue miembro de la Royal Society of London (RSL) y durante sus siguientes cincuenta años ininterrumpidos envío cientos de cartas a la RSL, y en cada una de ellas describía nuevas aportaciones. Las cartas detallaban lo mismo protozoarios que bacterias, sangre, parásitos, huesos, ojos de ballenas, colmillos de elefante y mucho más.

Leeuwenhöek fue contemporáneo de grandes personajes de la historia de la ciencia, como Marcello Malpighi, Reinier de Graaf y, por supuesto, Robert Hooke, revisor de los documentos que Leeuwenhöek enviaba a la RSL, quien además descubrió y acuñó el concepto de "célula", descrito en su obra *Micrographia*.

La mayoría de las células tienen dimensiones que están por debajo del poder de resolución del ojo humano, desde entonces y hasta la fecha sólo con instrumentos es posible amplificar su tamaño real. Las espléndidas imágenes que conocemos de las observaciones microscópicas de esa época, son grabados en papel y ocasionalmente en telas, como las obras de pintores famosos de esa época, como lo fue su amigo Johanes Vermeer, quien nació el mismo año y en la misma ciudad que él.

[a]Responsable del laboratorio de Microscopía Electrónica. Departamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina. UNAM. México, DF.

Tejido de seda española.

Situémonos en la época de Anton van Leeuwenhöek, hace más de 300 años, en que la esperanza de vida era de alrededor de 40 años. Él fue un hombre que murió a los 91 años, no se conocía la electricidad, y sus observaciones nocturnas las realizaba con ayuda de velas.

Uno de los temas en que trabajó más fue la histología animal, muestra de ello es el grabado del epidídimo de carnero en el describe que en su interior se observan filamentos con movilidad y que los compara con el movimiento de pequeños animales acuáticos que había observado en otro tipo de muestras; lo más asombroso es que ahora, al revisar un corte histológico de ratón teñido con hematoxilina-eosina, la semejanza resulta asombrosa, si consideramos todo lo escrito anteriormente, y especialmente que se trata de observaciones hechas hace más de 300 años.

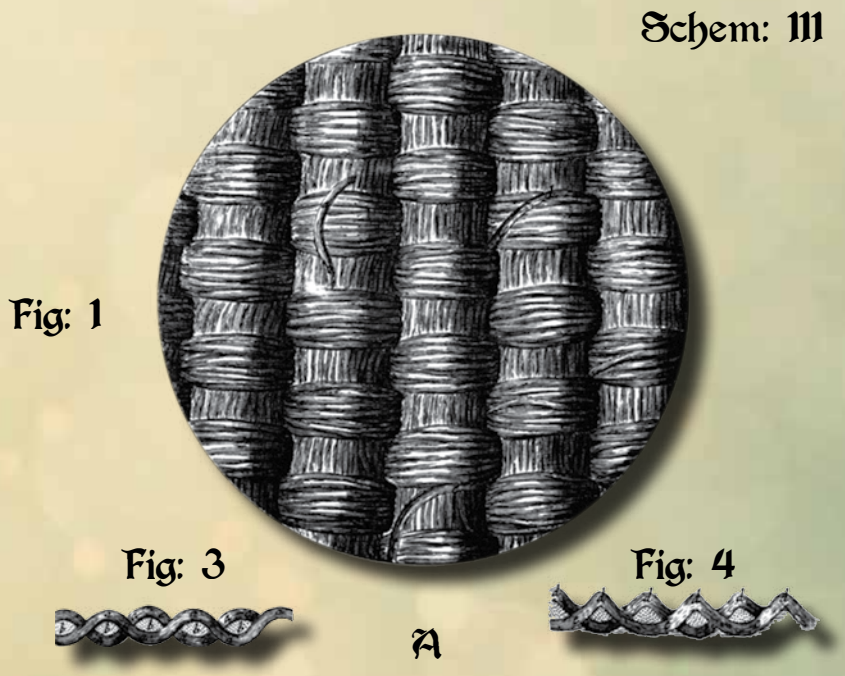
En conclusión, podemos afirmar que Anton van Leeuwenhöek fue un hombre fuera de serie, especialmente su capacidad de observación, su maravilloso sentido de la vista y su genialidad, cualidades que no tienen comparación.

BIBLIOGRAFÍA

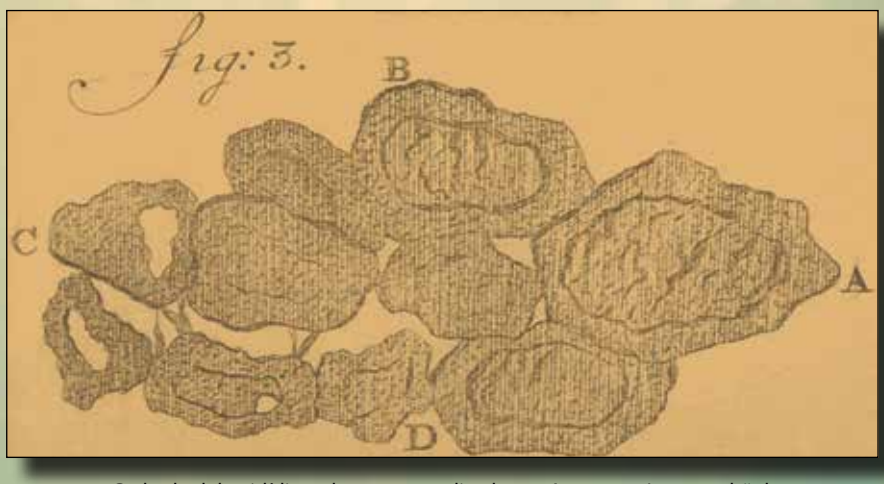
Yount L. Antoni van Leeuwenhoek: First to see microscopic life. USA: Enslow Publishers, Inc.; 1996.

Hooke R. Micrographia: Some Physiological Descriptions of Minute Bodies Made by Magnifying Glasses with Observations and Inquiries Thereupon. 1665. Disponible en: http://www.gutenberg.org

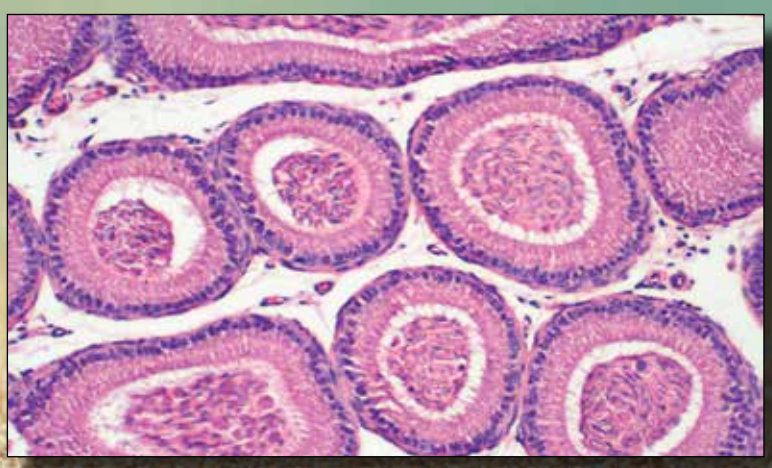
https://amparobas1992.wordpress.com/indumentaria-valenciana



Grabado de un tejido de seda hecho por R. Hooke.



Grabado del epidídimo de carnero realizado por Anton van Leeuwenhöek.



Corte histológico de ratón teñido con hematoxilina-eosina.