

Inmunología

Publicación oficial de la Sociedad Española de Inmunología

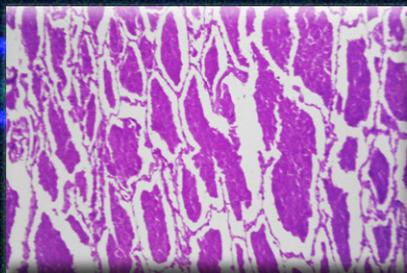


¿Cómo pueden las células del sistema inmunitario contribuir a los infartos e ictus?

Noticias de la SEI



Proteinosis alveolar pulmonar causada por anticuerpos anti-GM-CSF



Dibujando microbios: el arte de divulgar a golpe de viñeta



Tribuna

Panorama

Investigación

Docencia

Clínica

Divulgación



SEI
Sociedad Española de Inmunología

¿Por qué hacerse SOCIO de la SEI?



Docente

La SEI facilita la **INTERACCIÓN** entre **docentes** de Inmunología y es una fuente de información actualizada continua. Además está realizando una gran labor **DIVULGATIVA**.

Estar en la SEI mantiene la **CONEXIÓN** con la Inmunología que se hace en España y por lo tanto con las **OPORTUNIDADES** para volver.



Postdoctoral en el Extranjero

Entra en www.inmunologia.org en la sección **HACERSE SOCIO**.

Si eres profesional de la Inmunología, introduce tus datos y el nombre e e-mail de un socio en activo de la SEI que te avale. Nosotros contactaremos con el socio de referencia. Si no conoces socios en activo, introduce como socio "SEI" y el e-mail "gestionSEI@inmunologia.org" y nosotros te buscaremos referencia.

Inmunología

Publicación trimestral en línea de la Sociedad Española de Inmunología.
 ISSN (digital): 0213-9626 www.inmunologia.org



Coordinación: Rafael Sirera (General),
 M. Luisa Vargas (Clínica) y
 Jesús Gil (Divulgación)

Asistente editorial: Laura Grau

Comité editorial: Carmen Cámara
 Javier Carbone
 Alfredo Corell
 Fernando Fariñas
 Carmen Martín

Manuel Muro
 Pedro Roda
 Jesús Sánchez
 Silvia Sánchez-Ramón
 David Sancho

- Para futuras colaboraciones:
 1. Descarga las [instrucciones a los autores aquí](#).
 2. Puedes contactar directamente con los coordinadores pulsando en el enlace en su nombre al inicio de cada sección o subsección. ←
 3. Para comentarios, sugerencias o información sobre cómo anunciarse, contacta con la [Secretaría Técnica aquí](#).

● La responsabilidad del contenido de las colaboraciones publicadas en la revista Inmunología corresponderá a sus autores, quienes autorizan la reproducción de sus artículos e imágenes a la SEI exclusivamente para esta revista. La SEI no hace necesariamente suyas las opiniones o los criterios expresados por sus colaboradores.

● © **Sociedad Española de Inmunología, 2018**
 Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Secretaría Técnica: C/ Melchor Fernández Almagro 3. 28029 Madrid
 (laura.grau@cnic.es) Tel: (+34) 91 4531200 ext. 1166

Con el patrocinio de:

Edición: Alicia Irurzun (Editorial Hélice)
Diseño y maquetación: Antonio Robles



INDICE DEL CONTENIDO



SEI
Sociedad Española
de Inmunología



PORTADA

2 Créditos

Índice

4 TRIBUNA

4

5 PANORAMA

5

7

9

14 INVESTIGACIÓN

14 Visión del autor

15

16

18 CLÍNICA

18 Minirrevisión

21 Protocolos de actuación clínica

23

25 Calidad

29 DOCENCIA

29

31

33 DIVULGACIÓN

33 A pacientes

35

36 A todos los públicos

39 ¿Qué investigas?

42 Tira cómica

CÁMARA: **Noticias de la SEI**

MARTÍN: **Jornada de Talleres de la SEI 2018**

BAUCELLS y FRANCO-JARAVA: **VII Curso Histocompatibilidad**

CORELL y GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ: **Tiempos de pseudoinmunología**

TEJEIRA y LABIANO: **Mitochondrial morphological and functional reprogramming ...**

PÉREZ OLIVARES: **Functional interplay between c-Myc and ...**

IZQUIERDO: **Von Hippel-Lindau protein is required for ...**

ROJO: **Proteinosis alveolar pulmonar causada por ...**

HURTADO *et al.*: **Actualización en el diagnóstico por citometría...**

RUIZ-GARCÍA y ALLENDE: **Diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica**

MARTÍN: **Diez cosas que no sabías sobre la ISO 15189**

SEMPERE Y ORTIZ DE LANDAZURI: **Inmunogenética, Editorial Síntesis...**

MINGUELA, MUÑOZ y GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ: **Diagnóstico y monitorización...**

CARBONE: **La esclerodermia**

Pregunta al experto: Asociación Española de Esclerodermia

ROMÁ-MATEO: **Dibujando microbios: el arte de divulgar a...**

GIL: **¿Cómo pueden las células del sistema inmunitario contribuir...**

SÁNCHEZ: **Nº 15: Dust my Broom**



Noticias de la SEI

CARMEN CÁMARA

Secretaria- Junta Directiva de la SEI
Hospital Universitario La Paz, Madrid

En esta Tribuna otoñal lo que toca es recordar lo que ha sido este verano para la SEI. Ha sido algo diferente a otros años, porque hemos robado un poco de tiempo a nuestras vacaciones para dedicarlas al curso de verano que se ha impartido en la UIMP: "Inmunología e Inmunoterapia: herramientas del siglo XXI". El nivel de asistencia ha sido muy bueno: 60 asistentes que, además, han sido participativos y muy colaboradores. La experiencia ha resultado muy enriquecedora tanto en el plano científico como en el personal, utilizando la frase de una de las profesoras asistentes. Aprovechamos desde la Junta Directiva (JD) para dar de nuevo las gracias a todos los profesores que aceptaron, desde el primer momento, trabajar en agosto. La combinación de clases, preciosas vistas al mar y cenas entre amigos han ayudado a que todos los participantes hayamos pasado unos días inolvidables. Tanto, que la JD tiene el firme propósito de que este curso sea el nacimiento de una Escuela de Verano SEI en la que vayan rotándose los temas a tratar en años sucesivos. Santander nos ha acogido este año de forma estupenda, pero aceptamos sugerencias de organizarlo en otras universidades de verano.

Cerramos el verano con el ECI 2018 (5º Congreso Europeo de Inmunología) en Ámsterdam, que este año suplía al Congreso Nacional de la SEI. Ese es el motivo por el que se celebró allí la Asamblea de la SEI el martes 4 de septiembre, aprovechando además para hacer entrega de los cheques de las becas que la SEI concedió

para la asistencia al mismo. De paso, aprovecho para recordar a los socios SEI que, automáticamente, son también miembros de la European Federation of Immunological Societies (EFIS) y que, por lo tanto, tienen acceso a los cursos y becas que ofrece la EFIS. De especial interés nos parecen las ayudas para estancias cortas en otros países miembros. Son ayudas para un tiempo máximo de tres meses de estancia en un centro de interés para aprender técnicas o procedimientos específicos. Están dotadas de 1750 euros mensuales, más una bolsa de viaje de 500 euros, pudiendo pedirse las ayudas durante todo el año en la [web de la EFIS](#). Nos animaron a que fueran solicitadas por miembros de nuestra Sociedad, porque somos de los países que menos las solicita. El próximo congreso ECI 2021 tendrá lugar en Belgrado, coorganizado por la Turkish Society of Immunology y la Immunological Society of Serbia. La primera opción fue Estambul, pero los últimos acontecimientos que ha vivido el país llevaron a que se optara por una celebración fuera de Turquía aunque respetando que su sociedad continuase siendo la que organizara el congreso. La idea es que los científicos turcos puedan tener una caja de resonancia de su trabajo, a pesar de las turbulencias políticas que sufra su país.

Actualmente nos encontramos inmersos en la preparación del Congreso SEI del año próximo, que tendrá lugar en Sevilla. Esperamos vuestra colaboración como en años anteriores.

Un abrazo muy fuerte para toda la comunidad SEI.

Carmen Cámara

UIMP Universidad Internacional
Mondéiz Prillayo

Santander 2018

Seminario

Del 13 al 17 de agosto



Inmunología e inmunoterapia:
herramientas del siglo XXI

África González Fernández

www.uimp.es

Organizado en colaboración con



Imagen suministrada por la autora.



Jornada de Talleres de la SEI 2018

1 de junio de 2018
Madrid

El pasado 1 de junio se llevó a cabo la Jornada de Talleres de la SEI en el Hospital Clínico San Carlos, de Madrid, junto con la asamblea extraordinaria de socios de la SEI, la reunión de la Junta directiva y la asamblea de usuarios anual de GECLID. Esto sucede así cada tres años, el año en que hay congreso de la EFIS y, por lo tanto, no hay congreso nacional de la Sociedad Española de Inmunología. La reunión se lleva organizando por GECLID desde que el programa existe, es decir, en las ediciones de 2012 y 2015. Este año 2018 ha sido especialmente laboriosa la organización, debido a los cambios en la normativa de la Federación Española de Empresas de tecnología sanitaria (FENIN) y a los nuevos requisitos que conllevan tanto para organizadores como para patrocinadores. La planificación inicial se remitió a la Junta Directiva de la SEI en septiembre de 2017, la actividad se registró en la web de FENIN en marzo y, aunque estuvo todo listo a tiempo, apenas hubo una semana de margen para cerrar detalles.

Las actividades comenzaron en realidad el jueves 31 de mayo por la tarde con la reunión del grupo de inmunoterapia [Figura 1].



Figura 1. Asistentes a la reunión del grupo de Inmunoterapia el jueves 31 de mayo en el Hospital Clínico San Carlos.



CARMEN MARTÍN

Facultativo Especialista Inmunólogo
Centro de Hemoterapia y Hemodonación de
Castilla y León
Valladolid



Figura 2. Asistentes a la reunión del grupo de Autoinmunidad en el aula Schüller.

El viernes por la mañana se celebraron las reuniones de los grupos de trabajo y talleres en las aulas del pabellón docente [Figuras 2 y 3] y en el aula Schüller. Gracias a los residentes del Servicio de Inmunología, los asistentes pudieron encontrar el camino por los pasillos del hospital [Figura 4].

Hacia el final de la mañana, la presidenta de la SEI, ÁFRICA GONZÁLEZ, nos dio la bienvenida a la Jornada de Talleres y agradeció a la organización y



Figura 3. Asistentes a la reunión del grupo de Histocompatibilidad en el aula Fernández Cruz.



Figura 4. Algunos residentes del Servicio de Inmunología con los organizadores de la Jornada (Miguel Fernández-Arquero y Carmen Martín).

continuación, CARMEN MARTÍN procedió a dar a conocer el estado actual del programa GECLID y la memoria económica y científico-técnica del mismo para 2017, así como un avance de 2018 y un breve resumen de la organización de la propia Jornada de Talleres [Figura 5].

La comida de trabajo fue la oportunidad de intercambiar ideas y experiencias con colegas y compañeros. Mientras tanto, la Junta Directiva se reunía en la sala reservada a tal efecto. Tras la comida, y para concluir con las actividades programadas, se llevó a cabo la asamblea de socios de la SEI [Figura 6].

al hospital todos los esfuerzos para el buen desarrollo de las actividades. LYDIA BLANCO, directora del



Figura 5. A la izquierda, bienvenida y asamblea de usuarios del programa GECLID (Miguel Fernández-Arquero, Carmen Martín, José Soto, África González-Fernández, Lydia Blanco y Sílvia Sánchez-Ramón). A la derecha, pausa en el hall del Clínico San Carlos.

Centro de Hemoterapia y Hemodonación, sede del programa GECLID, se sumó a los agradecimientos e hizo una breve reseña sobre la consolidación del programa; y el director gerente del hospital, JOSÉ SOTO, hizo memoria de la labor del Hospital Clínico en la sociedad y en la medicina, declarando además la satisfacción del centro por ser elegido como anfitrión para este tipo de actividades. A



Figura 6. Asistentes a la asamblea de la Sociedad Española de Inmunología.

Todas las fotografías han sido suministradas por la autora, con permiso de sus correspondientes dueños.



VII Curso

Histocompatibilidad- Del Laboratorio a la Clínica

Del 6 al 9 de marzo de 2018
Facultad de Medicina
Universidad de Barcelona



ANDRES BAUCELLS

Hospital Sant Pau,
Barcelona

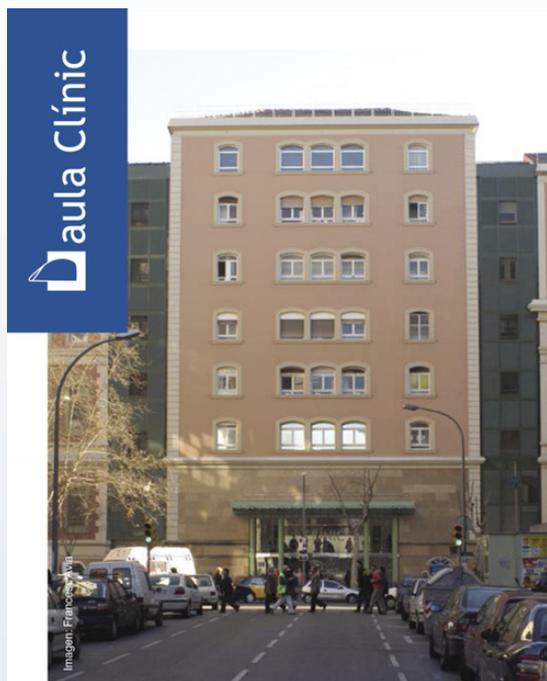


CLARA FRANCO-JARAVA

Hospital Vall d'Hebron,
Barcelona

Last March 2018 took place in Hospital Clínic de Barcelona the VII Edition of the Histocompatibility course (Histocompatibilidad del Laboratorio a la Clínica), directed by Dr. G. ERCILLA, Dr. C. SERRA, Dr. E. PALOU and Dr. J. MARTORELL. During three days, outstanding experts related to the world of transplantation and histocompatibility shared with us their knowledge in several sessions, covering all the aspects that had to be considered when thinking into bone marrow and solid organ transplantation. It would be impossible to summarize all the content of the talks in these lines, so therefore we will mention those aspects that drew our attention the most.

MARÍA VALENTÍN, nephrologist and member from the Organización Nacional de Trasplantes (ONT), pointed out that finding donors for solid organ transplants is more and more difficult every day, and therefore, more efforts are being placed in improving the transplants programme by including donors from sources other than encephalic death. These new donors involve uncontrolled asystolic death, controlled asystolic death, and living donors. The use of kidneys from living donors provides a huge advantage since they allow to plan or repeat compatibility laboratory tests in advanced. To increase the number of receptor-



VII Curso

Histocompatibilidad del Laboratorio a la Clínica 2018

donor couples, sequential transplant chains are being done thanks to the collaboration of several centres and national registries. However, there is still a need for a standardization of the kidney assignment. Nowadays, different regions follow different criteria. For example, in NHS the score is based on the receptor only, in USA donors also receive some punctuation. The aim of the score presented by EDUARD PALOU from Hospital Clínic is to prioritize in an objective way in order to have homogeneous inclusion criteria. This score should include the different age between donor and recipient (màx. 15 years old), HLA

histocompatibility, time in waiting list, DR/B homozygosis and antibodies rate (the higher cPRA; higher punctuation in the Score).

In the early pre transplantation study, it will be performed a solid phase antibody specific detection: multiallelic or/and single antigen. The cPRA (calculated panel-reactive antibody) is based on the single antigen and the population frequency of the HLA alleles. It predicts the probability of a positive crossmatch and the difficulty to find a donor.

Next, Dr. JAUME MARTORELL explained the three main techniques for the donor assignment: First,

the virtual crossmatch (Virtual-XM) that has the advantage that can be performed prior to organ allocation. The suitability of the transplantation will be assessed by comparing the patients' HLA antibody specificity profile to the HLA type of the proposed donor. MFI over 3000 for antibodies that match the donor HLA typing increase the risk of an antibody mediated rejection (AMR) to a 55% (5% otherwise) and decrease the 5 years survival probability from 89% to 68%.

Then, the cytotoxicity crossmatch (CDC-XM) has a 48h 80% positive predictive value of graft loss, and if so, the transplantation is not recommended. Last, but not least, there is the cytometry crossmatch (FC-XM). It is more sensible than the CM-CDC as it also detects the non-complement binding antibodies. The positivity of the FC-XM predicts a 12% decrease survival of the graft after one year, and more importantly a 27% in case of retransplantation.

When considering hematopoietic stem cell transplant (HSCT), the first option is an HLA identical sibling. It only happens in 30% of the cases; otherwise, we have to go to REDMO. Dr. ENRIC CARRERES, REDMO director, showed us the latest statistics. REDMO has at its disposal almost 400 000 donors. Caucasian people have an 81% probability to find a donor here.

HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ loci must be typed at high resolution for hematopoietic transplantation. Compatibilities of 10/10 and 9/10 are accepted. Every incompatibility means a 10% survival decrease.

The 40-50% cases a compatible donor is not found in time because of the quick advance of the disease, haploidentical transplantation is performed more often every day;

due to the good survival rates reported with post-transplant cyclophosphamide. Nevertheless, Dr. LUCA VAGO reminded us the high proportion of genomic loss of the mismatched HLA haplotype in residual leukemia after haplo-HSCT, and showed us some novel deciphering on the mechanisms of leukemia immunoediting.

At the moment, HLA typing through next generation sequencing is providing a fast and economic way to proceed in centralized laboratories where collecting big number of samples does not take a long time. It is important to know that the key point to obtain sequences of a good quality stand on the preparation of the libraries. Third generation of sequencing will include Nanopore technologies, which thanks to micropores that contain the polymerase will sequence only one molecule of DNA without the need of a previous amplification. Post-transplant follow-up is widely done by analyzing the presence of HLA specific auto-antibodies. However, T cells also have a role in graft rejection, and therefore Dr. ORIOL BASTARD showed us different immune assays that can be used to track alloreactive T-cell responses. ELISPOT is an assay that permits to measure alloreactive memory and effector T cell responses in renal transplant recipients. He also proposed to track donor-reactive memory B cells and not only the presence of autoantibodies to define the immune-risk stratification of patients.



Attendants to the "VII Curso de Histocompatibilidad, del Laboratorio a la Clínica" on the roof of Hospital Clínic, 6th March 2018 (Image provided by Dr Eduard Palou).



Tiempos de pseudoinmunología



ALFREDO CORELL

Facultad de Medicina
Universidad de Valladolid



ÁFRICA GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ

Centro de Investigaciones
Biomédicas (CINBIO)
Centro Singular de Investigación
de Galicia . Universidad de Vigo

La medicina comenzó en la prehistoria y ha pasado por diferentes momentos (algunos pseudocientíficos) hasta su gran revolución en el siglo XIX. Antibióticos, vacunas y otros grandes descubrimientos, sentaron los pilares de la medicina moderna. En este último siglo, se ha hecho necesario evidenciar la eficacia de los diferentes métodos diagnósticos y terapéuticos; así, desde los años 60 con la eclosión de los ensayos clínicos, se ha acuñado el concepto de “Medicina basada en la evidencia”, es decir, con **pruebas científicas**.

En los últimos años se percibe un notable incremento no sólo de pseudoterapias o pseudociencias (nos resistimos a denominarlas “medicinas alternativas” porque ello conllevaría reconocerles –de modo inherente– propiedades medicinales), sino del número de personas que las abrazan. En contra de lo que pudiéramos pensar, personas con un nivel sociocultural medio/alto –muchas veces con formación universitaria– las adoptan y las practican. Las redes sociales han contribuido en buena medida a dar mayor visibilidad a estas prácticas “alternativas”.

Pseudociencias centenarias

Sin embargo, no todas son nuevas: algunas nacieron a finales del XVIII como la homeopatía, definida por Samuel Hahnemann en 1796. Como muchos sabréis, esta aproximación “terapéutica” se basa en el principio *similia similibus curantur*^[1] (“lo similar cura lo similar”). Hahnemann propuso que, al hacer “sucusión” (agitación vigorosa) de diluciones seriadas de un producto (desde 1:100 –la denominada 1CH o dilución centesimal de Hahnemann– hasta 1000 CH o mayores), estas le daban más potencia (lo dinamizaban más), por lo que el producto adquiriría mayor fuerza curativa. La dilución 30CH es una

de las más habituales. Hahnemann no tenía los conocimientos que tenemos hoy, y es bien sabido que, por encima de una dilución 12CH, en un preparado homeopático no hay nada más que agua y azúcar. No hay moléculas del producto original (que ellos denominan “tintura madre”).

La llegada de la medicina basada en la evidencia ha permitido que se realicen metaanálisis a los múltiples estudios publicados sobre este tipo de terapia (muchos de ellos en revistas creadas *ad hoc*), demostrando –en general– que **no tienen utilidad**

terapéutica más allá del efecto que puede ejercer un placebo. Hasta la fecha hay siete metaanálisis Cochrane que tumban las hipótesis de los homeópatas^[2]. Recientemente se ha divulgado la preparación de un producto antigripal a base de hígado y corazón de pato salvaje, que no tiene ni hígado, ni corazón de pato, sino agua y azúcar. Y cuyo desarrollo se basó –además– en un artefacto óptico de su creador, pues la bacteria denominada “oscilococo” sabemos que no existe^[3].

Algunos inmunólogos han apoyado la homeopatía

Algunos inmunólogos han apoyado la homeopatía

A pesar de esto, y puesto que el número de Avogadro desmontaba la hipótesis de Hahnemann, dos inmunólogos (inicialmente Jacques Benveniste y más recientemente Luc Montagnier) han explicado el efecto terapéutico de estos productos como la “memoria del agua”: a mayor dilución y agitaciones (sucusiones), hay más moléculas de agua que, por tanto, contienen más “dominios de coherencia”, lo que explica –a su criterio y sin ninguna prueba científica que lo sustente– que las dinamizaciones mayores sean las más efectivas^[4]. También se ha pretendido atribuir sus efectos, a la presencia de

Las redes sociales han contribuido en buena medida a dar mayor visibilidad a las pseudoterapias

nanopartículas en los preparados homeopáticos^[5].

Pseudociencias de nuevo cuño

De todos es sabido que el sistema nervioso central, el neuroendocrino y el inmunitario se interconectan mediante neurotransmisores, hormonas y citocinas. Muchas de las reacciones inmunosupresoras (por ejemplo, respuesta al estrés mediada por corticoides) o inmunopotenciadoras (por ejemplo, respuesta al ejercicio moderado mediada por endorfinas) se han ido conociendo mecánicamente en los últimos años. Pero de estas interconexiones moleculares conocidas, y sin mediar otras pruebas o evidencias, algunos “terapeutas” han propuesto una constelación de pseudociencias como la bioneuroemoción, la medicina germánica o la biodecodificación (todas ellas próximas) basadas –entre otros– en el principio de que las enfermedades se desarrollan por conflictos emocionales sin resolver (acontecimientos vitales traumáticos). Así Ryke Geerd Hamer, fundador de la Medicina Germánica y recientemente fallecido, fue inhabilitado en Alemania, condenado y encarcelado en Alemania, España y Francia como responsable de varias muertes de pacientes con cáncer. En los últimos años, un conocido presentador de televisión español, practicante de la bioneuroemoción y la biodecodificación, realiza charlas por toda España. En un congreso en Barcelona llamado “Un mundo sin cáncer. Lo que tu médico no te está contando”, le preguntaron qué hacer con una hija con cáncer de mama. Y su respuesta fue: “La terapia ahora consiste en no hacer nada”. La solución, dijo, es que la paciente “tome conciencia del cáncer que está sufriendo”^[6].

Los pacientes y los científicos están planteándose estos temas, pero aún no hay unanimidad

El Colegio de Médicos de Barcelona –sin ir más lejos– aún tiene sección de homeopatía. Y en Universidades como Zaragoza, Salamanca o Barcelona se han impartido diferentes titulaciones sobre homeopatía hasta hace muy pocos años. Sin embargo, la Organización Médica Colegial (OMC) ha abierto un observatorio de pseudoterapias^[7] donde los pa-

La APETP está evidenciando el problema, porque algunas de estas pseudoterapias matan a los pacientes

cientes (o sus familiares) pueden comunicar incidencias al respecto. Hacen una introducción muy medida de estas “terapias”, de la que extraemos un fragmento:

- “Una **terapia** que se ha mostrado **eficaz en un área** puede ser considerada **pseudoterapia en otra**. Por ejemplo, la **terapia hiperbárica**, con ámbito de aplicación legítimo en descompresiones, es una **pseudoterapia** en el tratamiento del autismo.

es una **pseudoterapia** en el tratamiento del autismo.

- Una **pseudoterapia** puede ser un campo legítimo de estudio **sin resultados concluyentes todavía**, pero que **se presenta como ya validado** ante la sociedad.
- Gran parte de las **pseudoterapias** se basan en la **inmersión del paciente en un entorno relajante**, donde disfrutan de una **atención dedicada** ^[7].

La OMC está colaborando con la Asociación para Proteger al Enfermo de Terapias Pseudocientíficas (APETP). La APETP está consiguiendo grandes movilizaciones (en este momento, solicitando al gobierno legislación sobre pseudoterapias)^[8]; con un método y una aproximación al estudio (asesores profesionales) todavía muy mejorables, al menos se han posicionado y están evidenciando el problema, porque algunas de estas pseudoterapias matan a los pacientes (y la APETP está aireando estos casos).

Los pacientes con cáncer también lo tienen claro. De forma muy rigurosa y didáctica, han recogido la mayoría de tipos de pseudoterapias en el libro *Mitos y pseudoterapias*^[9], que todos los profesionales sanitarios deberían leer.

Sea como sea, están empezando a organizarse los sectores afectados: los diferentes profesionales sanitarios y los pacientes. El debate está abierto y la Sociedad Española de Inmunología está afiliada a la Confederación de Sociedades Científicas de España (COSCE); la COSCE se ha posicionado clara y rotundamente frente a las pseudociencias, como se ha visto en el último encuentro de Sociedades celebrado este mismo año^[10]. De modo que tenemos que abrir un debate interno, y asumir este compromiso como sociedad científica que somos para posicio-

narnos claramente contra este tipo de prácticas.

El Gobierno, en abril de este mismo año, y en cumplimiento de la legislación europea de 2001 tuvo que admitir la catalogación en farmacia de unos 12 000 productos homeopáticos (aceptando incluso que no tenían ninguna indicación terapéutica). El nuevo Gobierno se ha manifestado proclive a pedir a Europa que retire el nombre de “medicamento” a estos productos; pero los cambios ministeriales y la falta de mayoría en el Parlamento pueden jugar en contra de este gran reto. En este punto, la carta suscrita por cientos de científicos a petición de la APETP puede impulsar el proceso de regulación (en lo relativo a fabricación, eficacia, nomenclatura y lugares de venta) de estos productos pseudoterapéuticos.

Por desgracia, la medicina “oficial” está cuestionada en algunos frentes

Mucho más allá de la clara propensión “conspiranoica” de nuestra sociedad, que piensa que cualquier laboratorio farmacéutico sólo quiere enriquecerse “a costa de” lo que sea y de quien sea, un hecho cierto es que algunas empresas y personalidades del mundo farmacéutico y de la medicina, han quedado en entredicho muy recientemente; y esto es un caldo perfecto de cultivo para que crezcan los que dicen que la lucha contra las pseudociencias no es más que una “caza de brujas”.

Un caso concreto es el del oncólogo José Baselga, que ha tenido que dimitir como director del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, por no haber declarado claros conflictos de intereses millonarios con diversas empresas farmacéuticas en sus artículos de investigación^[11]. Estos comportamientos van contra la ética profesional, y aunque ahora lo esté subsanado, el daño ya está hecho.

Otra situación indeseada se ha producido en el consorcio Cochrane^[12]. Todos conocemos sus metaanálisis (parecían incontestables, y han ido mejorando en los últimos años). La credibilidad de la institución está ahora bajo sospecha porque uno de sus fundadores, Peter C. Gøtzsche, publicó en el *British Medical Journal* sus discrepancias con el últi-

El Gobierno, en cumplimiento de la legislación europea de 2001, tuvo que admitir la catalogación en farmacia de unos 12 000 productos homeopáticos

mo metaanálisis sobre la vacuna del papilomavirus. La junta directiva lo cesó y esto provocó la dimisión de otros cuatro miembros de la misma. Estas próximas semanas serán claves para la reconstrucción de este pilar de la evidencia científica que ha sido para todos Cochrane.

Y, entretanto, ya está aquí la microinmunoterapia...

Esta palabra ha empezado a sonar hace un par de años. Pero esta pseudociencia tiene ya más de 40 (según sus seguidores), desde que el médico belga Maurice Jenaer en 1967 descubrió accidentalmente que diluciones homeopáticas de ADN y ARN se absorbían por vía sublingual y dijo que tenían efecto en pacientes con hepatitis crónica y tumores^[13] (no hay publicaciones científicas de estas afirmaciones). En los años 70 empezó a aplicar también estas diluciones homeopáticas a diferentes citocinas y en 2007 declaró que “Las dosis utilizadas en inmunología clásica conducen a reacciones violentas... ¡Imagínense el interés de poder utilizar estas citoquinas sin efectos secundarios para así poder dialogar en directo con el sistema inmunitario!”. El Dr. M. Jenaer sólo tiene un artículo publicado, en el año 2000 y en el *British Homeopathy Journal*^[14], y allí no menciona el nombre de “microinmunoterapia”. Se trata de un ensayo con el producto comercial 2LHERP, cuya composición es: a) Pneumococcinum: 30 K Ácidos nucleicos específicos no 16: 16 CH; b) Ácido ribonucleico: 8 CH Ácidos nucleicos específicos no 20: 16 CH; c) Ácido desoxirribonucleico: 8 CH; d) Excipiente: 0,38 g de glóbulos de lactosa y sacarosa por cápsula. Las siglas CH hacen referencia a las diluciones centesimales de Hahnemann.

El estudio concluye que, usando el fármaco, hay una mejora del 82 % de los pacientes tratados de herpes genital. Hasta el momento, es el único estudio publicado de esta terapia. Sin grupo control, sin ciego o doble ciego, sin comparación con aciclovir, con claros conflictos de intereses (al estar financiado por el propio fabricante), y que los propios autores concluyen con la siguiente frase: “A double-blind, placebo-controlled randomized clinical

trial should be conducted to confirm these results”. Si esto se ha hecho, jamás se ha publicado.

La microinmunoterapia hoy día comercializa unas mezclas de diluciones homeopáticas de citocinas con diluciones homeopáticas de los denominados ácidos nucleicos específicos (pueden ser oligonucleótidos con secuencia de agentes infecciosos o de secuencias humanas destinadas a regular la expresión génica –no hay ningún artículo en el que se especifique, ni evidencie, su mecanismo de acción–). Según el laboratorio fabricante, estas mezclas de “mensajeros” con citocinas y ácidos nucleicos “reajustan” la respuesta inmunitaria del individuo (no aportan referencia bibliográfica alguna de estas afirmaciones).

Sin embargo, la empresa fabricante de la microinmunoterapia fue patrocinadora del Congreso de la SEI en Zaragoza (y este grave error no puede volver a suceder). Dicha empresa auspició en 2017 el Primer Congreso Internacional de Micro-Inmunoterapia, en Palma de Mallorca^[15]: en él se mezclaron ponencias de inmunólogos del máximo nivel, nacionales e internacionales, con mesas redondas y *workshops* donde se presentaron casos tratados con microinmunoterapia (ninguno ha sido publicado hasta el día de hoy).

De modo que, si esta nueva o vieja pseudociencia quiere encontrar un lugar incuestionable entre las ciencias, tendrá que rodearse de una colección de ensayos clínicos y evidencias científicas que la hagan irrefutable.

No olvidemos que la inmunoterapia –la “nuestra”, la “científica” – nació en el siglo XVIII. En 1796, Edward Jenner fue el primero que evidenció con metodología científica los beneficios de la vacunación (si bien sus efectos se habían documentado en el siglo III antes de Cristo, en la dinastía china Qin). En el caso de la inmunoterapia frente al cáncer, aunque hay alguna evidencia del uso de una mezcla de bacterias inactivadas térmicamente (*Streptococcus pyogenes* y *Serratia marcescens*) con remisiones largas conseguidas por William Coley, otros sitúan su comienzo con el uso de vacuna BCG en el tratamiento del cáncer de vejiga; hoy, 42 años

después, esta inmunoterapia sigue aún utilizándose. En la actualidad, la medicina dispone de un creciente arsenal inmunoterapéutico (inmunoglobulinas, antisueros, vacunas, anticuerpos, citocinas, linfocitos, células dendríticas, inmunoquimeras, terapia génica como los CAR-T, etc.). Ha costado muchos años de esfuerzo, muchos ensayos de laboratorio, muchos ensayos clínicos –y mucho dinero de los contribuyentes– llegar al grado de desarrollo actual de la inmunoterapia. Sin duda, la modulación de la respuesta inmunitaria (frente al cáncer, enfermedades alérgicas, patologías autoinmunes, autoinflamatorias, hipercolesteremia, etc.) se puede considerar como la mayor revolución sanitaria de los últimos 20 años. No podemos aceptar que ahora –sin mediar prueba o evidencia– nos intenten imponer el supuesto efecto terapéutico del agua bajo el nombre de “inmunoterapia”, aunque sea “micro”.

Han muerto muchas personas de cáncer por abandonar la medicina “ortodoxa”. Ya hay un gran estudio en el que se cifra que las terapias alternativas pueden incrementar hasta un 470 % el riesgo de muerte en el cáncer^[16]. Al margen de esta publicación –muy relevante– hay otros muchos diagnósticos menos graves (patologías autoinmunes, alergias, dolores crónicos, autoinflamatorias, infecciosas) donde estas “terapias” han encontrado su nicho principal.

Este crecimiento de las pseudociencias tenemos que pararlo (curarlo); es nuestra responsabilidad como científicos, como inmunólogos y como profesionales sanitarios. Para ello debemos tomar medidas preventivas y medidas curativas. Las curativas (rebatando a los supuestos terapeutas y explicándoles la situación a las víctimas de estas terapias) están teniendo poco éxito, quizás porque la ciencia no puede luchar contra “creencias”; pero habrá que seguir intentándolo y buscar nuevos métodos más eficaces. Entre las medidas preventivas caben al menos dos acciones: acciones legales para poder responsabilizar a los practicantes de estas terapias (si los pacientes abandonan la medicina alopática pueden empeorar o morir) y, sobre todo y por encima de todo... educar a la so-

La microinmunoterapia hoy día comercializa unas mezclas de diluciones homeopáticas de citocinas con diluciones homeopáticas de los denominados ácidos nucleicos específicos

ciudad. Pero esta educación debe empezar por los propios profesionales sanitarios (hay muchísimos practicando estas barbaridades, y tienen títulos universitarios). Está claro que la medicina actual, saturada... frenética y, a veces, poco humanista, no puede prestar a los pacientes todo el tiempo que necesitan, ni tratarles en un entorno relajado o amigable. De estas carencias se aprovechan todo este grupo de "tratamientos" que son pseudoterapias sin base científica, para fidelizar a pacientes muchas veces desesperados.

Con estas reflexiones queremos proponer que los inmunólogos "nos lo tenemos que mirar", como todo el resto de especialidades médicas y biosanitarias están haciendo. Un axioma incontestable es que: "La medicina no lo cura todo. Pero hasta donde conocemos, las pseudociencias no curan nada".

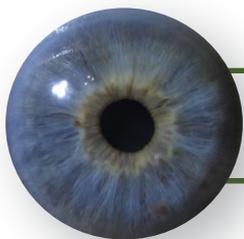
NOTA DE LOS AUTORES: Las citas que se relacionan son fundamentalmente páginas web y noticias de periódicos de toda índole que intentar aportar un resumen del estado de la cuestión (en muchas de ellas se encontrarán los enlaces a artículos científicos que no se han incluido en la reflexión). Las opiniones o aseveraciones contenidas en este artículo no deben considerarse, en ningún caso, que representen la opinión de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Inmunología. Están escritas desde el convencimiento, y sentido de la responsabilidad profesional y para con la sociedad, de los autores.

[Consultadas: con acceso el 30 de septiembre de 2018]

REFERENCIAS

- ¹ Hahnemann, Samuel (1833). *The Homœopathic Medical Doctrine, or "Organon of the Healing Art"*. Dublin: W. F. Wakeman. pp. iii, 48–49. «Observation, reflection, and experience have unfolded to me that the best and true method of cure is founded on the principle, *similia similibus curantur*. To cure in a mild, prompt, safe, and durable manner, it is necessary to choose in each case a medicine that will excite an affection similar to that against which it is employed.» Translator: Charles H. Devrient, Esq.
- ² Campillo, Santiago. «El golpe de gracia a la homeopatía: y ya van 7 'estudios Cochrane' que demuestran que esta pseudociencia no sirve para nada». *Xataka*. 23 de abril de 2018, 17:38.
- ³ Corell, Alfredo (@alfredocorell). "Hoy mi receta formativa para la sociedad en el @nortecastilla En #gazpacho de #gamusinos explico como se fabrica uno de los preparados homeopáticos más vendidos donde el agua y azúcar se pagan como oro. La ciudadanía informada puede elegir de modo responsable #nosinevidencia". 26 de junio de 2018, 11:19.
- ⁴ Calleja, Concepción. «Hablando de diluciones homeopáticas». *Homeopatía.Net*. 22 de noviembre de 2016.
- ⁵ Muro, Antonio F. «Descubren nanopartículas en las diluciones homeopáticas cuya presencia explicaría la eficacia de la Homeopatía». *Discovery DSALUD*. Enero de 2016.
- ⁶ Pons, Elisenda. «Txumari Alfaro y su solución para el cáncer de mama: 'No hacer nada'». *El Periódico*. 16 de enero de 2018.
- ⁷ Observatorio OMC contra las Pseudociencias, Pseudoterapias, Intrusismo y Sectas Sanitarias. *OMC*.
- ⁸ Lista de terapias pseudocientíficas. *APETP*.
- ⁹ Grupo Español de Pacientes con Cáncer. *Mitos y pseudoterapias creados en torno al cáncer*. Libro del 11º Congreso de Pacientes con Cáncer. *GEPAC*. Noviembre de 2016.
- ¹⁰ «Jornada de Sociedades COSCE 2018». *COSCE*.
- ¹¹ Barbancho, Javier. EFE. «Baselga dimite como director médico de Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York». *EL MUNDO*. 14 de septiembre de 2018.
- ¹² Vesper, Inga. «Mass resignation guts board of prestigious Cochrane Collaboration». *Nature New&Comments*. 17 de septiembre de 2018.
- ¹³ Muro, Antonio F. «Microinmunoterapia: cómo afrontar la enfermedad ayudando al sistema inmune». *Discovery DSALUD*. Marzo de 2006.
- ¹⁴ Jenaer, M. et al. (2000). "Evaluation of 2LHERP in preventing recurrences of genital herpes. Institut International 3IDI." *Br. Homeopath. J.* **89**: 174-177.
- ¹⁵ 1st International Congress of Micro-Immunotherapy. ICoMI. Mayo de 2017.
- ¹⁶ Ansele, Manuel. «Las 'medicinas alternativas' aumentan hasta un 470% el riesgo de muerte en pacientes de cáncer». *El País*. 31 de agosto de 2017.





Visión del autor

Coordinadores de sección: PEDRO RODA y DAVID SANCHO

Cancer Immunol. Res. 6 : : 798-811
Julio 2018

Mitochondrial morphological and functional reprogramming following CD137 (4-1BB) costimulation

Álvaro Teijeira, Sara Labiano, Saray Garasa, Iñaki Etxeberria, Eva Santamaría, Ana Rouzaut, Michel Enamorado, Arantza Azpilikueta, Susana Inoges, Elixabet Bolaños, María Ángela Aznar, Alfonso R. Sánchez-Paulete, David Sancho & Ignacio Melero.

El microambiente de los tumores sólidos es altamente hostil para el sistema inmunitario. Como consecuencia del metabolismo tumoral se producen en el microambiente una alta acidosis, bajos niveles de glucosa y la presencia de metabolitos tóxicos como el lactato, que impiden la correcta función de las células T. Los mismos mecanismos que inducen el agotamiento de las células T en los tumores inducen también una importante disfunción mitocondrial en los linfocitos citotóxicos. Estudios recientes han demostrado que el aumento de la función mitocondrial en las células T CD8⁺ aumenta su actividad terapéutica frente a tumores en modelos preclínicos.

CD137(4-1BB) es una molécula de coestímulo que se expresa principalmente en linfocitos activados. Existen múltiples moléculas agonistas frente a CD137 que se encuentran en la actualidad en ensayos clínicos o desarrollo farmacéutico. En este trabajo hemos estudiado cómo la activación de esta molécula en linfocitos T CD8⁺ regula la función mitocondrial en un contexto de inmunoterapia del cáncer. La ligación de CD137 indujo en células CD8⁺ primarias, y también en linfocitos CD8⁺ infiltrantes de tumor, un aumento en la masa mitocondrial y una mayor capacidad respiratoria en estos linfocitos. Hemos demostrado que la activación de CD137 regula genes relacionados con la biogénesis y la dinámica mitocondrial. En particular, pudimos demostrar que la activación de CD137 aumenta los niveles de la proteína de fusión mitocondrial OPA-1. La eliminación temporal de OPA-1 bloqueó el aumento de la función mitocondrial promovido por la activación de CD137.

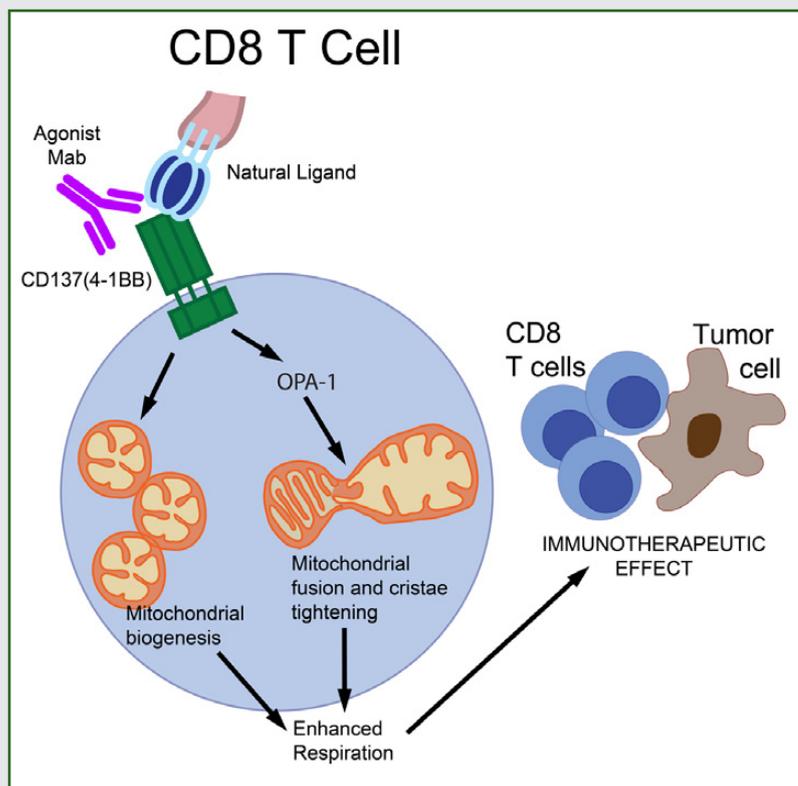


Figura elaborada por los autores.

Linfocitos defectuosos en la expresión de OPA-1 perdieron su actividad antitumoral promovida por anticuerpos frente a CD137. Esto significa que el mecanismo de acción de CD137 es dependiente de los cambios metabólicos inducidos por su activación. En resumen, hemos demostrado que la activación de CD137 es capaz de aumentar la función mitocondrial de linfocitos CD8⁺. Este aumento de la función mitocondrial es particularmente relevante para la recuperación metabólica de los linfocitos presentes en los tumores y la promoción de su actividad antitumoral.



Por **ÁLVARO TEJEIRA**. Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA). Universidad de Navarra. Pamplona (Navarra). CIBERONC, Centro Virtual de la Investigación Biomédica en red de Oncología, Madrid. **SARA LABIANO**. Department of Oncology, Universidad de Lausana, Suiza.



Functional interplay between c-Myc and Max in B lymphocyte differentiation

Mercedes Pérez-Olivares, Alfonsina Trento, Sara Rodríguez-Acebes, Daniel González-Acosta, David Fernández-Antorán, Sara Román-García, Dolores Martínez, Tania López-Briones, Carlos Torroja, Yolanda R. Carrasco, Juan Méndez & Ignacio Moreno de Alborán.

Las proteínas Myc son miembros de una familia de factores de transcripción implicados en múltiples funciones biológicas, como son el ciclo celular, el metabolismo, el crecimiento celular o la apoptosis. Además, se estima que en más del 50 % de los cánceres humanos, la expresión constitutiva de estas proteínas supone una importante característica.

Estos factores de transcripción se caracterizan por tener un dominio región básica/hélice-giro-hélice/cremallera de leucina en su extremo C-terminal, que media su unión a DNA o la heterodimerización con la proteína Max. Pese a que la mayoría de

la literatura asume que las funciones efectoras de Myc dependen exclusivamente de su capacidad de unión a Max, existen trabajos que sugieren que Myc podría realizar determinadas funciones en su ausencia. Sin embargo, no hay suficientes datos *in vivo* que respalden estas evidencias, debido en parte a la letalidad embrionaria asociada a la delección de Max en la línea germinal.

De entre los miembros de la familia Myc, c-Myc es el más estudiado. Se expresa ubicuamente en el organismo, y es el más relevante en la biología de los linfocitos B primarios. Pese a ello, la interacción *in vivo* entre c-Myc y Max durante la diferenciación de linfocitos B no se conoce en profundidad. En este estudio mostramos que, mientras que c-Myc requiere de Max en linfocitos B primarios, algunos procesos biológicos como la diferenciación celular y la replicación del DNA son independientes inicialmente de la heterodimerización entre dichos factores de transcripción. Además, también mostramos cómo los linfocitos B deficientes en c-Myc, Max, o ambos, presentan un aumento de la expresión de vías de señalización

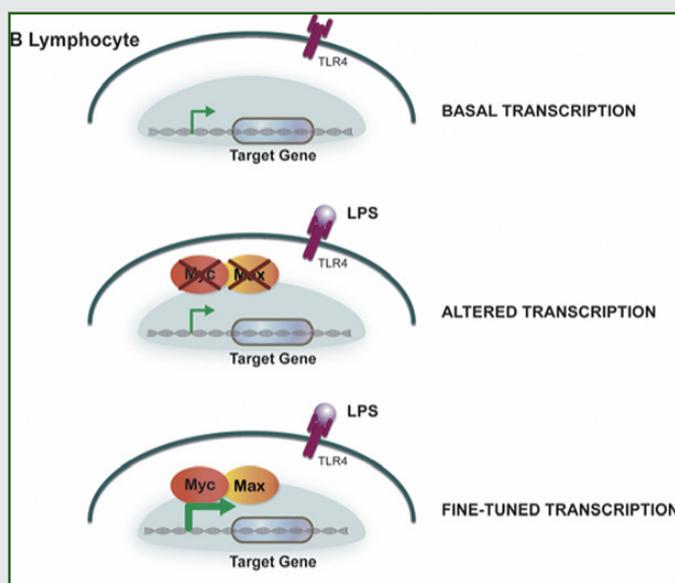


Figura adaptada de *EMBO Reports* e45770.

relacionadas con el receptor de linfocitos B. En conjunto, estos datos sugieren que los heterodímeros c-Myc/Max no son esenciales para el inicio de ciertos procesos biológicos importantes en los linfocitos B, pero son necesarios para regular de forma precisa la respuesta tras la activación celular.



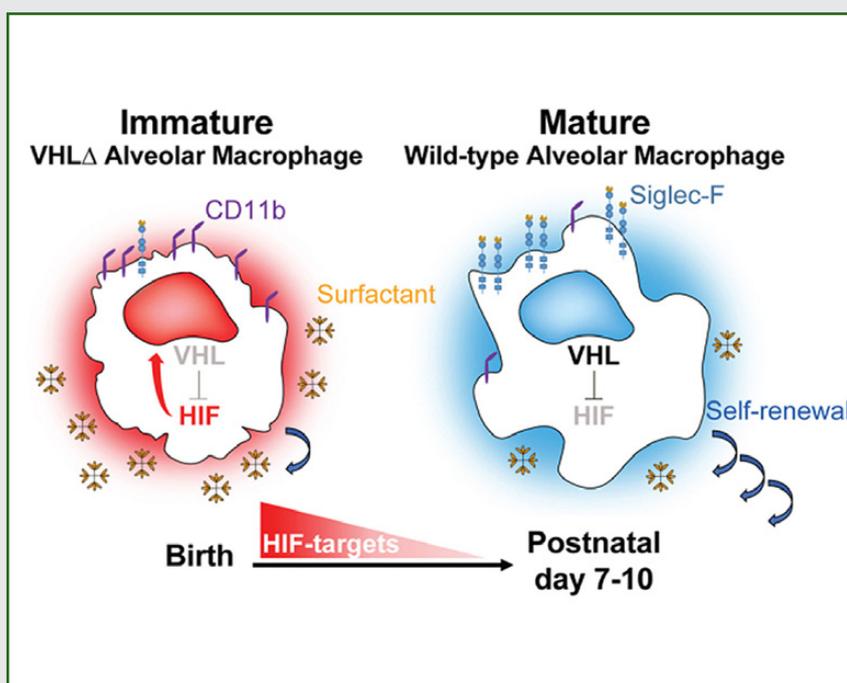
Por MERCEDES PÉREZ-OLIVARES. Departamento de Inmunología y Oncología. Centro Nacional de Biotecnología (CNB)-CSIC, Madrid.



Von Hippel-Lindau protein is required for optimal alveolar macrophage terminal differentiation, self-renewal, and function

Helena M. Izquierdo, Paola Brandi, Manuel-José Gómez, Ruth Conde-Garrosa, Elena Priego, Michel Enamorado, Sarai Martínez-Cano, Iria Sánchez, Laura Conejero, Daniel Jiménez-Carretero, Silvia Martín-Puig, Martin Williams & David Sancho.

El nacimiento supone el tránsito desde un ambiente relativamente hipóxico a otro con niveles más elevados de oxígeno en el pulmón, y en ratones, coincide con la última etapa de diferenciación de los macrófagos alveolares (MA). El análisis de datos computacionales demostró que la expresión de genes implicados en glicólisis y en adaptación a hipoxia, incluyendo genes diana de los factores de transcripción inducidos por hipoxia (HIF), disminuye de forma gradual en los MA tras el nacimiento, sugiriendo la adaptación de los MA a concentraciones crecientes de oxígeno durante su proceso final de maduración. A partir de estos resultados, investigamos la hipótesis de que la detección de fluctuaciones en los niveles de oxígeno podría contribuir a la maduración y función de MA tras el nacimiento. Para ello, generamos un modelo genético de ratón con una delección condicional del gen von Hippel-Lindau (*Vhl*), controlada por el promotor del gen *Cd11c* (ratones *CD11cΔVhl*). La proteína VHL regula negativamente la estabilidad de HIF, de modo que este modelo nos permitió estudiar la fisiología de MA con una menor capacidad de detectar el oxígeno tras el nacimiento. Nuestros resultados demostraron que, respecto a los MA control de cepa salvaje (WT), los MA deficientes en VHL eran más glicolíticos y consumían menos oxígeno en condiciones basales. En ausencia de VHL, los MA mostraban un fenotipo inmaduro y su capacidad proliferativa estaba disminuida. A nivel funcional, observamos que los



(CC BY-NC-ND 4.0)

MA deficientes en VHL no eran capaces de eliminar el exceso de surfactante presente en los pulmones de ratones *Csf2rb^{-/-}*, que desarrollan proteinosis pulmonar de forma espontánea, correlacionando con su menor capacidad de oxidar lípidos. En conclusión, nuestros resultados sugieren que la correcta adaptación a concentraciones más altas de oxígeno tras el nacimiento, probablemente mediada por la regulación de HIF, es importante para la correcta maduración y función de los MA de pulmón.



Por HELENA M. IZQUIERDO. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid.



SEI
Sociedad
Española de
Inmunología

¿Por qué Colaborar con la SEI?



Ayudas a luchar contra enfermedades con base inmunológica:

La investigación en diabetes, alergias, lupus y cáncer mejorarán el bienestar del mañana.



Participas en Actividades de Divulgación en Inmunología:

Mejorando el conocimiento en esta disciplina evitamos la propagación de rumores incorrectos sobre asuntos de interés para la salud pública



Colaboras en Reunir fondos para impulsar a jóvenes investigadores que inician su carrera:

Sólo invirtiendo en los jóvenes valores catapultaremos el sistema de I+D+I en España.



Entra en la pestaña **“Colabora con nosotros”** en www.inmunologia.org



Proteinosis alveolar pulmonar causada por anticuerpos anti-GM-CSF

RICARDO ROJO

Inmunología
Hospital A Coruña

Cuando nos aproximamos al estudio de una enfermedad autoinmune, la revisión de la literatura científica la encuadra en uno de los cuatro mecanismos de hipersensibilidad descritos y, a menudo, atribuye la inmunopatogenia a una combinación de varios de ellos. Sin embargo, si hacemos una lectura detenida de las primeras referencias bibliográficas, veremos que al principio no todo estaba tan claro y que, solo tras un proceso más o menos sinuoso de investigación, hemos llegado a saber que el asesino es el mayordomo.. Un interesante ejemplo de la dificultad de la exploración etiológica es la proteinosis alveolar pulmonar (PAP), una enfermedad caracterizada por un excesivo acúmulo de material surfactante en los espacios alveolares que puede inducir una disnea aguda, y que combina dos características que contribuyeron a la incertidumbre: rareza y etiología diversa.

La PAP es una patología infrecuente, con una incidencia aproximada de 0,3 casos por millón de personas/año, que debuta, mayoritariamente, a partir de la cuarta década de vida. Su presentación clínica es muy variable: desde una grave insuficiencia respiratoria al hallazgo casual en una exploración radiológica sin sintomatología pulmonar. La primera referencia que describe esta enfermedad como una anomalía respiratoria por acumulación de material lipoproteico PAS positivo en el fluido broncoalveolar data de 1958^[1].

El análisis epidemiológico de las formas de presentación permitió establecer desde muy pronto dos grupos según la edad de debut: uno de inicio temprano, incluso en las primeras semanas de vida; y otro, mayoritario, de aparición tardía.

Después de muchos años de investigación en PAP centrados básicamente en las propiedades bioquímicas del surfactante^[2] —que encuadraron el problema entre la sobreproducción, la composi-

ción química anormal y el aclaramiento defectuoso del material lipoproteico—, varios grupos observaron que, al menos en algunos de los pacientes, los macrófagos alveolares obtenidos del líquido de lavado broncoalveolar (BAL) eran células funcionalmente defectuosas^[3], e incluso se insinuaba que dicho defecto pudiera ser, de alguna manera, adquirido. Con el tiempo, los estudios de pacientes con presentación precoz condujeron a la descripción de formas congénitas y a la identificación de mutaciones en *loci* codificantes de proteínas del surfactante y otras debidas a alteraciones en codificantes del receptor del factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).

Aparte de las variantes tempranas, la baja frecuencia de detección de alteraciones genéticas y, sobre todo, la forma mayoritaria de presentación tardía de la PAP, hacían pensar en algún mecanismo adquirido de desarrollo de la enfermedad. Un interesante artículo de investigación en ratones GM-CSF deficientes ofrecía una valiosa pista: la carencia de esta citocina no comportaba grandes problemas en la hematopoyesis, sin embargo, los rato-



Figura 1. Patrón TCAR en empedrado (conocido en inglés como *crazy paving*): áreas de atenuación alveolar en "vidrio deslustrado", con superposición de un engrosamiento liso lineal septal, inter e intralobular. Patrón característico, aunque no totalmente específico, de la PAP (Imagen cortesía del Dr. Francisco Pombo. Servicio de Radiología, Hospital A Coruña).

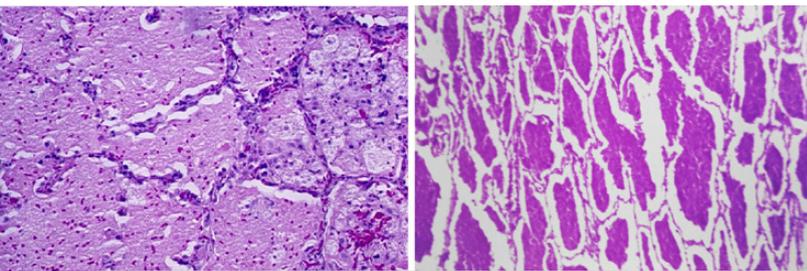


Figura 2. La anatomía patológica de los alveolos (izquierda) muestra una tinción eosinofílica granular y macrófagos cargados de material lipídico. A la derecha, tinción de PAS positiva del surfactante, típica de la PAP (Imágenes cortesía del Dr. Yale Rosen. Anatomic Pathology, NYU Winthrop Hospital).

nes padecían característicamente patología pulmonar y susceptibilidad a infección respiratoria. Era cuestión de tiempo que los grupos de investigación, ante la evidencia de las anomalías funcionales observadas en los macrófagos alveolares, probaran la posibilidad de que los sueros y muestras de lavado de pacientes pudiesen causar una forma inducida y confirmar la presencia en ellos de un factor humoral responsable de la inmadurez macrófaga: los autoanticuerpos anti-GM-CSF^[4].

Los anti-GM-CSF se encuentran en la mayoría de los pacientes con la variante adquirida de PAP, en concentración elevada en suero y muestras de lavado broncoalveolar. En ensayos de neutralización *in vitro* en líneas celulares^[4] e *in vivo* en ratones^[5] se ha demostrado su capacidad de bloqueo del antígeno diana. La potencialidad neutralizante en afectos de PAP adquirida parece estar asociada tanto a un título elevado como a la unión a diferentes epítomos de la citocina, lo cual conducirá a la formación de complejos inmunes que la secuestran y degradan^[5].

Estudios posteriores aclararon incógnitas como el porqué de la afectación exclusivamente pulmonar, que

parece responder a la dependencia del macrófago alveolar de la expresión del factor de transcripción PU.1 para la diferenciación terminal^[6]. El factor PU.1 requiere la bioactividad del GM-CSF y su expresión, bloqueada en ratones *Cfs2^{-/-}* (deficientes en la producción de GM-CSF), puede explicar la inmadurez macrófaga que conduce a un procesamiento deficiente del surfactante. El secuestro de la citocina por autoanticuerpos llevaría a igual deficiencia por vía adquirida.

En la actualidad no hay duda de la utilidad diagnóstica de la determinación de los anti-GM-CSF en suero para confirmar la etiología autoinmune de la PAP. Su sensibilidad, descrita como capacidad para detectar la enfermedad en pacientes con alta sospecha clínica, radiología característica consistente en un patrón de TCAR descrito como “en empedrado con áreas de vidrio deslustrado” [Figura 1], y tinción PAS positiva en la anatomía patológica del material surfactante [Figura 2], se aproxima al 100 %, y la especificidad es del 98 %^[7]. El tratamiento habitual de la PAP grave consiste en una técnica denominada lavado broncoalveolar total [Figura 3], y la positividad para anti-GM-CSF permite valorar como complemento terapéutico el tratamiento con la citocina inyectada o inhalada.

Sin embargo, todavía se discute la utilidad de la cuantificación de los anti-GM-CSF séricos en la monitorización de la respuesta a tratamiento y en el establecimiento de una correlación entre el título de anticuerpos y el grado de extensión del daño pulmonar. En nuestra experiencia, al igual que observamos con otros autoanticuerpos, resulta fundamental la obtención de valores individualizados para cada paciente, definiendo los niveles basales y los puntos de corte que acompañan a la sintomatología respiratoria.



Figura 3. Proceso de lavado broncoalveolar total, tratamiento de elección en casos graves de PAP, consistente en drenaje del material surfactante con perfusión de litros de suero salino. En los primeros frascos puede apreciarse el precipitado del material lechoso, característico de esta enfermedad (Imágenes cortesía de la Dra. Carmen Montero. Servicio de Neumología, Hospital A Coruña).

Otras preguntas están todavía lejos de ser aclaradas. La más importante de ellas procede de la evidencia de la presencia de anti-GM-CSF en individuos aparentemente sanos. Se han observado autoanticuerpos, generalmente a bajo título, en numerosos controles y también en preparaciones comerciales de gammaglobulina para infusión terapéutica. La evidencia de la capacidad neutralizante y los títulos muy elevados de anti-GM-CSF en pacientes PAP explica su papel en la patogenia, pero la práctica ubicuidad en sanos nos sitúa en un escenario nuevo que lleva a muchos autores a postular un papel regulador para estos autoanticuerpos.

Durante el proceso de activación inmunológica frente a un patógeno se fabrican mecanismos de control muy críticos para evitar que una hiperrespuesta o una cronificación acabe convirtiéndose en un problema, en forma de autoagresión, mayor que la potencial infección que se pretende controlar. El hecho de que dichos

mecanismos reguladores –principalmente células T-reguladoras– se produzcan en fases muy tempranas de la respuesta inmune, nos indica su importante papel en la fase de resolución.

Los anticuerpos anti-citocinas fueron observados por primera vez a principios de los años ochenta en pacientes de ensayos clínicos sometidos a infusión de moléculas recombinantes de interferón- α y β . Posteriormente se ha descrito la presencia de múltiples autoanticuerpos dirigidos contra un gran número de citocinas tanto en diferentes estados patológicos como en individuos sanos. Se han propuesto varias explicaciones a esta aparente profusión de anticuerpos y su posible papel regulatorio^[8] pero, hasta la fecha, al margen de su potencial patogénico descrito en unas pocas enfermedades infecciosas o autoinmunes, su verdadera función en la homeostasis inmunológica es todavía objeto de controversia.

REFERENCIAS

- ¹ Rosen, S. H. *et al.* (1958). "Pulmonary Alveolar Proteinosis". *N. Engl. J. Med.* **258**: 1123-1142.
- ² Onodera, T. *et al.* (1983). "Biochemical characterization of pulmonary washings of patients with alveolar proteinosis, interstitial pneumonitis and alveolar cell carcinoma". *Tohoku J. Exp. Med.* **139**: 245-263.
- ³ Golde, D. W. *et al.* (1976). "Defective lung macrophages in pulmonary alveolar proteinosis". *Ann. Intern. Med.* **85**: 304-309.
- ⁴ Kitamura, T. *et al.* (1999). "Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor". *J. Exp. Med.* **190**: 875-880.
- ⁵ Piccoli, L. *et al.* (2015). "Neutralization and clearance of GM-CSF by autoantibodies in pulmonary alveolar proteinosis". *Nat. Commun.* **6**: 7375.
- ⁶ Nakata, K. Kanazawa, H. y Watanabe, M. (2006). "Why does the autoantibody against granulocyte-macrophage colony-stimulating factor cause lesions only in the lung?". *Respirology* **11**: S65-S69.
- ⁷ Kitamura, T. *et al.* (2000). "Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis". *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **162**: 658-662.
- ⁸ Watanabe, M. *et al.* (2010). "High avidity cytokine autoantibodies in health and disease: Pathogenesis and mechanisms". *Cytokine Growth Factor Rev.* **21**: 263-273.



Actualización en el diagnóstico por citometría de flujo del mieloma múltiple

CARLOS HURTADO, MARÍA DOLORES SÁNCHEZ, ELENA GARCÍA, RAQUEL DE LA VARGA, MARÍA PAZ GARRASTAZUL, FÁTIMA NIETO, DANIEL GARCÍA Y ALMUDENA SAMPALO

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas (CP). Supone un 1 % del total de neoplasias y un 10 % de los cánceres hematológicos. El MM es más común en hombres que en mujeres, con una edad media al diagnóstico de 65 años.

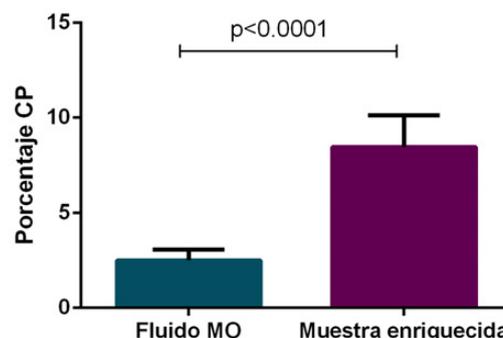
Para el diagnóstico de MM se requiere la presencia de un 10 % de CP monoclonales en médula ósea o en biopsia ósea o de plasmocitoma extramedular, y uno o más de los siguientes criterios: evidencia de daño orgánico atribuible a la proliferación de CP (hipercalcemia, fallo renal, anemia y lesión ósea), infiltración medular de al menos un 60 % de CP clonales, ratio de cadenas ligeras libres en suero mayor a 100 mg/L y más de una lesión focal, de al menos 5 mm, por resonancia magnética^[1]. La clasificación, estadificación, tratamiento y pronóstico del curso clínico se realiza basándose en alteraciones citogenéticas, siendo las más comunes la presencia de trisomías y translocaciones que involucran a la IgH^[2].

La citometría de flujo (CMF) es una técnica muy informativa en prácticamente todos los casos de MM. Tiene una alta especificidad y una sensibilidad mayor de 10^{-4} , es decir, puede detectar una célula tumoral entre más de 10 000 células de médula ósea. Por ello, y debido a que es una técnica accesible y con resultados relativamente rápidos, se ha convertido en el procedimiento de elección para el apoyo diagnóstico, la monitorización del tratamiento, el establecimiento de respuesta completa y la detección de enfermedad mínima residual (EMR) en los pacientes con MM.

En cuanto a la cuantificación de células plasmáticas, necesaria para el diagnóstico diferencial de la MM con respecto a otras patologías relacionadas de CP, encontramos gran disparidad en el número de células detectadas por citometría de flujo y técnicas morfológicas sobre el aspirado medular, donde observamos, en la mayoría de los casos, un mayor recuento de CP. Esta disparidad es debida, en primer lugar, a que la fracción del aspirado medular destinado al estudio morfológico suele ser el

primero, por lo que se halla menos contaminado por sangre periférica y, por tanto, encontramos una mayor concentración de CP. Por otra parte, las CP tienden a unirse a espículas localizadas en la fracción lipídica medular, por lo que no estarían disponibles en el fluido analizado por el citómetro. En los casos donde nos encontramos con un porcentaje de CP en el límite del 10 % –establecido como criterio diagnóstico–, puede ser de utilidad procesar la fracción lipídica de la muestra. Para ello, es necesario un primer paso de disgregación mecánica con aire; a continuación, mediante centrifugación y decantado, se obtiene la fracción enriquecida en espículas de donde extraer las CP, que pudieran estar ancladas, para sumarlas al análisis y de esta forma enriquecer la muestra [véase figura].

Las principales novedades terapéuticas para el tratamiento del MM aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) han aumentado significativamente las tasas de remisión completa y de supervivencia global. Estas son, en la fase de inducción para pacientes no trasplantables, bortezomib subcutáneo/melfalán/prednisona (VPM), lenalidomida/ dexametasona a altas dosis (Rd) y Rd-bortezomib. En pacientes trasplantables, el esquema aprobado por la EMA es bortezomib/desametaxona (VD). La adición de un tercer agente, como talidomida (VTD), doxorubicina (PAD), lenalidomida (RVD) o ciclofosfamida (VCD), ha aumenta-



Porcentaje medio de CP obtenidos por el método habitual *versus* método de enriquecimiento (Figura elaborada con datos del laboratorio de Biología celular/Citometría del Hospital Puerta del Mar, Cádiz).

do la tasa de respuestas (ensayos en fase II). Las terapias de consolidación (melfalán) mejoran la profundidad de la respuesta, aunque no está claro si deberían ser sistemáticamente aplicadas tras los nuevos y más potentes esquemas de inducción. La terapia de mantenimiento con drogas inmunomoduladoras, talidomida o lenalidomida, está recomendada tras el trasplante. Sin embargo, estos nuevos esquemas no han sido aprobados por la EMA en pacientes mayores no trasplantados porque no generan una mayor supervivencia. En el caso de recaídas o enfermedad refractaria, la EMA ha aprobado el uso de polamidomida y daratumumab (anti-CD38)^[3].

Pese a la introducción de estas nuevas y más eficaces pautas terapéuticas, alrededor de un 40 % de los pacientes recaen^[4]. Por ello, cobra especial interés el seguimiento y monitorización de EMR como biomarcador para evaluar la eficacia del tratamiento.

Se han establecido guías consenso para la evaluación e informe de la EMR en MM. En lo referente al panel de anticuerpos monoclonales de membrana disponibles, se recomienda el uso de CD45, CD38 y CD138 para seleccionar el compartimento de células plasmáticas. Para la separación de CP normales/reactivas de las CP tumorales/aberrantes, los marcadores más informativos son CD19, CD56, CD117, CD27 y CD81. El fenotipo más habitual de las células plasmáticas normales en médula ósea es CD45⁺ dim CD38⁺⁺ CD138⁺ CD19⁺ CD56⁻ CD117⁻ CD27⁺ CD81⁺; teniendo en cuenta que

la pérdida de CD19 o la ganancia de CD56 no siempre es una aberración. La determinación de la clonalidad se realiza mediante la detección intracelular de cadenas ligeras *kappa* y *lambda*, aunque su evaluación no proporciona información adicional en el 97 % de los casos. En cuanto a la elección de fluorocromos, se recomienda usar paneles que previamente hayan sido validados en ensayos clínicos.

Un punto crítico para el informe de EMR negativa es el número de eventos/células estudiados. Se establece como mínimo aceptable para informar una EMR negativa la adquisición de 2×10^6 células. Si no se detecta EMR por debajo de esta adquisición, debe informarse el límite de detección. A mayor adquisición aumenta la sensibilidad de la técnica, y se considera alta sensibilidad y profundidad del inmunofenotipo a resultados obtenidos con la adquisición de 5×10^6 eventos^[5].

Estas recomendaciones no resuelven por completo la falta de estandarización técnica. En la actualidad se han desarrollado bases de datos de referencia que permiten un análisis automático en el que se minimiza el margen de variabilidad interanálisis dependiente del profesional^[6,7]. La CMF sigue evolucionando a conceptos más precisos como el de EMR medible y EMR persistente, y tiene aún mucho que aportar al diagnóstico, seguimiento y tratamiento del MM.

REFERENCIAS

- Rajkumar, S.V. *et al.* (2014). "International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma". *Lancet. Oncol.* **15**: e538-e548.
- Palumbo, A. *et al.* (2015). "Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group". *J. Clin. Oncol.* **33**: 2863-2869.
- Moreau, P. *et al.* (2017). "Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Ann. Oncol.* **28**: iv52-iv61.
- Paiva, B. Van Dongen, J. M. y Orfao, A. (2015). "New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma". *Blood* **125**: 3059-3068.
- Stetler-Stevenson, M. *et al.* (2016). "Consensus Guidelines for Myeloma Minimal Residual Disease Sample Staining and Data Acquisition". *Cytometry. B. Clin. Cytom.* **90**: 26-30.
- Flores-Montero, J. *et al.* (2017). "Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma". *Leukemia* **10**: 2094-2103.
- Salem, D. *et al.* (2016). "Myeloma minimal residual disease testing in the United States: evidence of improved standardization". *Am. J. Hematol.* **91**: E502-E503.



Diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica (LHH)



RAQUEL RUIZ-GARCÍA
Servicio de Inmunología.
H. Clínic. Barcelona



LUIS M. ALLENDE
Hospital 12 de Octubre
Madrid

Introducción

El síndrome hemofagocítico (SHF), también conocido como linfocitosis hemofagocítica (LHH), es una enfermedad rara, que principalmente afecta a pacientes pediátricos y que se caracteriza clínicamente por la presencia de fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia, hemorragia, *rash* cutáneo, ictericia y afectación del sistema nervioso central^[1,2]. Sin un correcto tratamiento, el SHF puede ser fatal, por lo que un diagnóstico temprano es esencial para poder proporcionar un tratamiento adecuado y evitar secuelas a largo plazo. Los hallazgos de laboratorio más característicos son bicitopenia o pancitopenia, coagulopatía, hiperlipidemia, hipofibrinogenemia, hiperferritinemia, elevación de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia e hiponatremia.

Fisiopatogenia

Aunque no se conoce la patogenia exacta de la LHH, las manifestaciones clínicas de la enfermedad se deben a la hiperactivación de los linfocitos T CD8⁺ y macrófagos, a la proliferación, migración e infiltración de estas células en varios órganos y a la hipercitocinemia persistentemente elevada con predominio de citocinas proinflamatorias que conducen a la disfunción progresiva de los órganos que incluso puede conllevar la muerte^[3]. En determina-

das ocasiones, en pacientes genéticamente predispuestos, este cuadro es desencadenado tras la infección por el virus Epstein Barr^[4] (VEB). También puede ocurrir en el contexto de enfermedades autoinmunes como artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico, o enfermedad de Kawasaki. De hecho, cualquier estimulación intensa de la inmunidad celular (infección, reumatismo, tumor) podría desencadenar una forma secundaria de LHH.

Gen	Enfermedad	Defecto	Herencia
Linfocitosis hemofagocítica familiar (FLH)			
<i>Desconocido</i>	FLH1		
<i>PRF1</i>	FLH2	Contenido de vesículas	AR
<i>UNC13D</i>	FLH3	Cebado de vesículas	AR
<i>STX11</i>	FLH4	Unión y fusión de vesículas	AR
<i>STXBP2</i>	FLH5	Unión y fusión de vesículas	AR
Inmunodeficiencias asociadas con hipopigmentación			
<i>LYST</i>	Chediak-Higashi	Mantenimiento de vesículas	AR
<i>RAB27A</i>	Griscelli 2	Acoplamiento de vesículas	AR
<i>AP3B1</i>	Hermansky-Pudlak 2	Tráfico de vesículas	AR
Síndromes linfoproliferativos asociados a VEB			
<i>SH2D1A</i>	XLP1	Señalización intracelular	Ligada al cr. X
<i>BIRC4</i>	XLP2	Señalización intracelular	Ligada al cr. X
<i>ITK</i>	Deficiencia de <i>ITK</i>	Señalización intracelular	AR
<i>CD27</i>	Deficiencia de <i>CD27</i>	Señalización intracelular	AR
<i>MAGT1</i>	Deficiencia de <i>MAGT1</i> (XMEN)	Señalización intracelular	Ligada al cr. X
Otros			
<i>NLRC4</i>	Síndrome de activación macrófaga <i>NLRC4</i>	Activación de inflamósoma <i>NLRC4</i>	AD

Figura 1. Genes asociados a la LHH. FLH: linfocitosis hemofagocítica familiar; XLP: síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X; XMEN: inmunodeficiencia ligada al X con defectos del magnesio, infección por virus de Epstein-Barr y neoplasia; VEB: virus Epstein-Barr AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva (Figura elaborada por los autores).

Las formas genéticas asociadas a la LHH [Figura 1] pueden afectar a la vía de citotoxicidad gránulo-dependiente, alterando tanto el tráfico, acoplamiento y cebado de las vesículas, como su fusión en la membrana plasmática^[5-7]. Los macrófagos se activan y secretan cantidades excesivas de citocinas. Además, los linfocitos T citotóxicos (CTL) y *Natural Killer* (NK) no logran eliminar los macrófagos activados, por lo que esta falta de regulación de la homeostasis produce una actividad macrofágica excesiva y niveles muy elevados de IFN γ y otras citocinas proinflamatorias que pueden causar, en última instancia, daño tisular que puede conducir a fallo orgánico.

Diagnóstico

El diagnóstico de la LHH más aceptado en la actualidad se basa en el cumplimiento de los criterios diagnósticos publicados en el ensayo LHH-2004, que son los siguientes^[8]:

- Identificación molecular de mutaciones en genes asociados a LHH [véase figura 1]
- O cumplir al menos 5 de los 8 siguientes criterios:

- Fiebre $\geq 38,5$ °C
- Esplenomegalia
- Citopenia de, al menos, dos líneas en sangre periférica: hemoglobina < 9 g/dL (para niños menores de 4 semanas, < 10 g/dL); plaquetas $< 100\,000/\mu\text{L}$; neutrófilos $< 1000/\mu\text{L}$.
- Hipertrigliceridemia (triglicéridos > 265 mg/dL) o hipofibrinogenemia (fibrinógeno < 150 mg/dL)
- Hemofagocitosis en médula ósea
- Actividad de células NK disminuida o ausente
- Ferritina > 500 ng/mL
- sCD25 sérico > 2400 U/mL

Varias de las pruebas incluidas en los criterios diagnósticos requieren laboratorios clínicos especializados, ya que incluyen pruebas inmunológicas avanzadas como las basadas en citometría de flujo, la detección de citocinas solubles como el sCD25 y test genéticos. Por ello proponemos un algoritmo/flujo de trabajo para el diagnóstico de laboratorio de LHH en los laboratorios de inmunología [Figura 2].

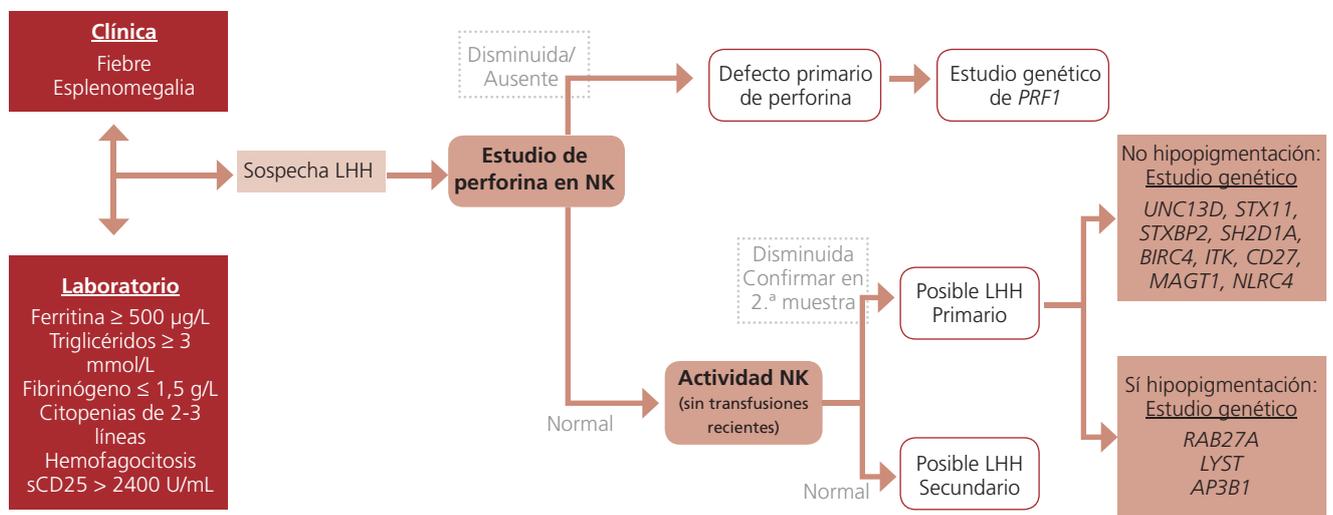


Figura 2. Algoritmo para diagnóstico de laboratorio (elaborado por los autores)

REFERENCIAS

- Janka, G. E. (2007). "Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis". *European Journal of Pediatrics* **166**: 95-109.
- Astigarraga, I. et al. (2018). "Haemophagocytic syndromes: The importance of early diagnosis and treatment". *An. Pediatr. (Barc.)* **9**: 124.e1-124.e8.
- Weitzman, S. (2011). "Approach to Hemophagocytic Syndromes". *Hematology* **2011**: 178-183.
- Imashuku, S. (2011). "Treatment of Epstein-Barr Virus-related Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (EBV-HLH); Update 2010". *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **33**: 35-39.
- Stepp, S. E. et al. (1999). "Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis". *Science* **286**: 1957-1959.
- Feldmann, J. et al. (2003). "Munc13-4 Is Essential for Cytolytic Granules Fusion and Is Mutated in a Form of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (FHL3)". *Cell* **115**: 461-473.
- zur Stadt, U. (2005). "Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11". *Hum. Mol. Genet.* **14**: 827-834.
- Henter, J. I. et al. (2007). "HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis". *Pediatric Blood and Cancer* **48**: 124-131.

Diez cosas que no sabías sobre la ISO 15189



CARMEN MARTÍN

Facultativo Especialista Inmunólogo
Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León
Valladolid

La norma más mencionada sin duda en los laboratorios clínicos es la ISO 15189, ¿la conocemos bien? Comencemos por presentarla: el nombre completo es *UNE-EN ISO 15189:2013 Laboratorios clínicos. Requisitos particulares para la calidad y la competencia*. Ahora que ya nos conocemos, vamos a contar un poco más para ir rompiendo el hielo...

1. Los laboratorios acreditados son, en realidad, pocos en España

Acreditarse requiere tiempo, y dinero. De hecho, no todas las comunidades tienen laboratorios acreditados. En España solamente hay 60 laboratorios [Figura 1], repartidos en 54 entidades, que cuentan con esta acreditación. Las pruebas para las que están acreditados se encuentran publicadas en la web de la [Entidad Nacional de Acreditación \(ENAC\)](#) para que todo el mundo pueda consultarlas. De los 60, algo menos de la tercera parte, en concreto 18 de estos laboratorios, están acreditados para pruebas relacionadas con enfermedades autoinmunes, estudios de hipersensibilidad, inmunodeficiencias, o histocompatibilidad.

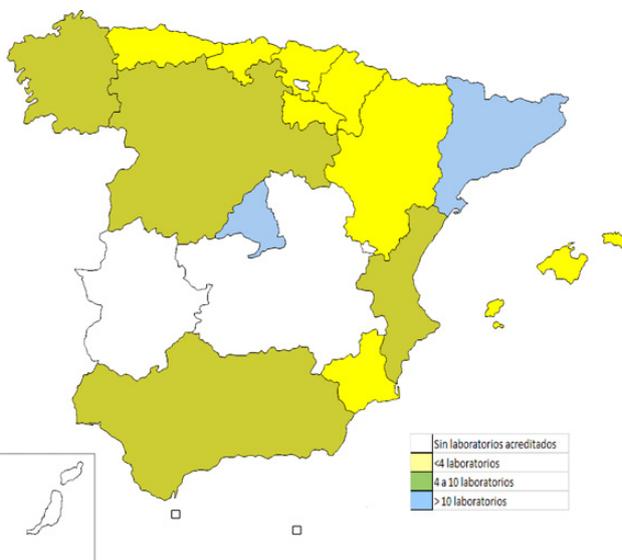


Figura 1. Distribución de las acreditaciones ISO 15189 en 2018 (elaboración de la autora, modificado de: Kokoo, Wikimedia Commons, "Mapa mudo de las CC. AA. de España"; CC BY-SA 3.0)

2. Hay que cumplir, más allá de la acreditación

Aunque la acreditación sea por una norma, como en este caso de análisis clínicos, para conseguirla no se pueden contravenir otras normas ISO ni tampoco la legalidad vigente (fiscal, medioambiental, autorizaciones de funcionamiento, recursos humanos, protección de datos, etc.). Por cierto, las normas ISO, UNE y EN son documentos privados que están sujetos a las leyes de protección de la propiedad intelectual, por lo que deben ser adquiridos a su propietario, siendo en España la Asociación Española de Normalización ([AENOR](#)) quien las publica.

3. Y más allá de las fronteras

Aunque la norma es la misma en todos los países, puede haber diferencias en las políticas de aplicación de cada una de las entidades de acreditación nacionales. ENAC es la de España. En Europa existe la [European Accreditation \(EA\)](#), un acuerdo multilateral que agrupa a las entidades acreditadoras nacionales y determina los criterios a aplicar [Figura 2]. En la actualidad está presidida por ENAC.

4. ENAC no trabaja sola

ENAC tiene en cuenta las recomendaciones de las sociedades médico-científicas con las que colabora, como es el caso de la Sociedad Española de Inmunología. Las sociedades pueden ser consultadas para la redacción o aplicación de la norma. Por ejemplo, en caso de dudas respecto a la evidencia científica de algún análisis, se nos ha consultado si era adecuado permitir que se incluyera en el alcance de acreditación.

5. Muchos tropiezan con la misma piedra

El apartado de la norma en el que se detectan más incumplimientos en las auditorías externas pa-

rece ser el “5.5 Procesos analíticos”^[1,2]. Los procedimientos deben ser MAGICOS para cumplir la norma, es decir, deben recoger cuál es la Muestra de partida, los criterios de Aceptación, una pequeña Guía del análisis y los cálculos, las posibles Interferencias, los Controles y calibraciones, el Objetivo del análisis y las medidas de Seguridad a tener en cuenta. En mi experiencia, es muy frecuente que falten, por ejemplo, los criterios de aceptación y rechazo de muestras, quizá porque este requisito no estaba en las versiones más antiguas de la norma. Además de todo esto, hay que comprobar que los procedimientos analíticos cumplen los requisitos que necesitamos y, en caso de métodos no normalizados (procedimientos *in house* o modificaciones de procedimientos normalizados), tienen que ser validados de manera que podamos revisar tanto el método como los resultados de la validación.

6. La importancia de tener controles

La segunda fuente más frecuente de problemas en las auditorías^[1,2] es el apartado “5.6 Aseguramiento de la calidad de los resultados del análisis”. Tiene que ser un proceso continuo y programado, no un hecho puntual. Necesitamos controles tanto internos como externos, ya que unos no reemplazan a los otros y, además, debemos garantizar la cadena de trazabilidad de las medidas con calibraciones y validaciones. El hecho de que no haya controles comerciales disponibles, no debe ser un hándicap para el cumplimiento de este apartado; en este caso se puede recurrir a un taller o a un intercambio simple de muestras con otro laboratorio que también haga la prueba.

7. Sin intercomparaciones no hay acreditación

Con respecto a los controles externos, intercomparaciones (y a los talleres o intercambios de muestras), hay un documento disponible en la web de ENAC y que se va renovando, la NT-03 (nota técnica 03), donde ENAC da sus indicaciones sobre cómo, cuánto y cuándo participar en controles externos. Por ejemplo, antes de una auditoría, podríamos pedirnos el historial de hasta cinco años de participación en estos

ejercicios, si bien con una participación con resultados satisfactorios, será suficiente para una primera acreditación.

8. Hay que estar siempre a la última

A lo largo de 2018 se han revisado prácticamente todas las guías que da ENAC para la aplicación de la norma, desde el procedimiento de acreditación de laboratorios, a la clasificación y decisiones relacionadas con las no conformidades. Los criterios generales de acreditación, sin embargo, no se han modificado desde 2014. No hay que perder de vista la nueva ISO/IEC 17025:2017, estrechamente relacionada con la ISO 15189 aunque no sea específica de laboratorios clínicos.

Esto vale también para la legislación. Hace poco, por ejemplo, que entró en vigor el Reglamento de Protección de Datos, y que debemos incorporar en nuestros documentos para hacer un correcto tratamiento de la información.

9. Podemos conseguir un “2 x 1”

Desde hace unos años, los laboratorios que realizan las pruebas de histocompatibilidad en España para trasplantes, pueden obtener una doble acreditación, de ENAC y de la Federación Europea de Inmunogenética (EFI) mediante una auditoría única conjunta.

Además, al obtener una acreditación, como ocurre con la ISO 15189, va implícito que se



Figura 2. Miembros del acuerdo multilateral de la EA (elaboración de la autora, modificado de: Ssolbergj, Wikimedia Commons, "Europe political chart complete blank.svg"; CC BY-SA 3.0)

tiene un sistema de gestión de la calidad para las actividades incluidas en el alcance; así que no es imprescindible tener primero la ISO 9001 (aunque es un buen comienzo).

10. “El premio final”

Si nos preguntamos para qué sirve todo esto, podemos convencernos de que vamos a ahorrar

tiempo y dinero a medio plazo y de que mejoraremos nuestro trabajo y la atención a los pacientes. Efectivamente, conseguimos todo esto implantando un sistema de calidad, con el valor añadido de que estaremos dando una razón objetiva para que entidades, pacientes, compañeros (y nosotros mismos, ¿por qué no?) tengamos confianza en nuestros resultados.

REFERENCIAS

¹ Schneider, F., Maurer, C. y Friedberg, R.C. (2017). “International Organization for Standardization (ISO) 15189”. *Ann. Lab. Med.* **37**: 365-370.

² Raymaekers, M. et al. on behalf of MolecularDiagnostics.be (2016). “Five years of experience with ISO15189 accreditation in Belgian molecular diagnostics laboratories”. Presentación en European Meeting on Molecular Diagnostic (EMMD) 2015. Publicado en MolecularDiagnostics.be, Bélgica.

FORMACIÓN GECLID-SEI 2018



Formación GECLID-SEI 2018

Solicitados créditos de formación continuada

Formación continuada 2018	Precio Socios	Precio no socios
FDT-IP1: Informes Diagnósticos en Inmunodeficiencias (6,2 CFCs*)	180,00	225,00
FDT-IP2: Informes Diagnósticos en Patologías Autoinmunes (6,2 CFCs*)	180,00	225,00
FDT-IP3: Informes Diagnósticos en Trasplantes(5,8 CFCs *)	180,00	225,00
FDT-IC1: Introducción a la calidad en el Laboratorio (4,2 CFCs *)	150,00	187,50

Informes diagnósticos en Trasplantes (GECLID-SEI 2018)

- 05/11/2018 al 17/12/2018 (Online)
- Solicitados 5,8 CFCs
- MIR, BJR, FIR o equivalente, FE, LEA
- Objetivos del curso:
 - Reciclaje y actualización de profesionales de la inmunología clínica en el campo de los trasplantes

Informes diagnósticos en Patologías Autoinmunes (GECLID-SEI 2018)

- 05/11/2018 al 17/12/2018 (Online)
- Solicitados 6,2 CFCs
- MIR, BJR, FIR o equivalente, FE, LEA
- Objetivos del curso:
 - Recordar y actualizar las pruebas diagnósticas inmunológicas para el Diagnóstico y Seguimiento de Enfermedades Autoinmunes no-órgano-específicas
 - Conocer las presentaciones clínicas de las patologías de Autoinmunes sistémicas más frecuentes
 - Entender la correlación de las manifestaciones clínicas con las pruebas analíticas en estas enfermedades
 - Ser capaces de emitir un informe diagnóstico que se ajuste a la normativa de calidad, preciso y entendible para los clínicos

Introducción a la calidad en el laboratorio (GECLID-SEI 2018)

- 22/10/2018 al 12/12/2018 (Online)
- Solicitados 4,2 CFCs
- MIR, BJR, FIR o equivalente, FE, LEA, Técnicos, DUE
- Objetivos del curso:
 - Reciclaje y actualización de profesionales de la inmunología clínica en el campo de la calidad
 - Introducción a la calidad en el laboratorio
 - Manejar y comprender los conceptos básicos de calidad y legislación aplicables a un laboratorio clínico
 - Adquirir destreza en la elaboración de procedimientos, mapas, incidencias, análisis y planes de mejora
 - Conocer los conceptos y cálculos estadísticos básicos para el trabajo en calidad (incertidumbres, medias robustas, desviaciones, errores)

Informes diagnósticos en inmunodeficiencias (GECLID-SEI 2018)

- 05/11/2018 al 17/12/2018 (Online)
- Solicitados 6,2 CFCs
- MIR, BJR, FIR o equivalente, FE, LEA
- Objetivos del curso:
 - Recordar y actualizar las pruebas diagnósticas inmunológicas para el Diagnóstico y Seguimiento de Inmunodeficiencias Primarias (Combinadas y de Anticuerpos)
 - Conocer las presentaciones clínicas de las patologías de IDPs más frecuentes
 - Entender la correlación de las manifestaciones clínicas con las pruebas analíticas en IDPs
 - Ser capaces de emitir un informe diagnóstico que se ajuste a la normativa de calidad, preciso y entendible para los clínicos
 - Ser capaces de proponer el abordaje terapéutico de las patologías diagnosticadas



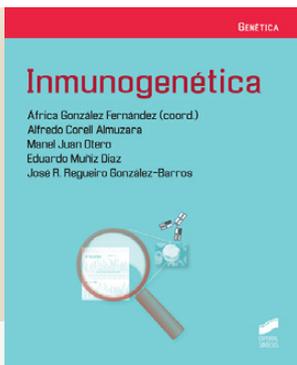
Inmunoglobulina Humana Subcutánea al 20%



Inmunogenética



JOSÉ MIGUEL SEMPERE
Catedrático de Inmunología
Departamento de Biotecnología
Universidad de Alicante



González-Fernández, A., Corell Almuzara, A., Juan Otero, M., Muñiz Díaz, E. y Regueiro González-Barros, J. R. (2018). *Inmunogenética*. Editorial Síntesis. Madrid. Proyecto editorial MANUALES DE GENÉTICA.

ISBN libro impreso: 9788491711551, 360 páginas

ISBN digital: 9788491716860

Publicado el 7 de mayo de 2018

El punto de vista de un docente

La Inmunogenética, tal y como se entiende hoy en día, constituye una ciencia moderna y novedosa que ha ido desarrollándose y perfeccionándose a lo largo de los últimos años, gracias a los enormes avances científicos y tecnológicos que se han producido en Genética e Inmunología a lo largo de este periodo. En estos momentos es, sin duda alguna, una de las disciplinas científicas que mayor número de aplicaciones tiene en el campo de la biomedicina actual. Su carácter novedoso se pone de manifiesto, entre otras cosas, por la variedad de definiciones que de ella podemos encontrar en la Literatura. Ha sido definida como "la disciplina biomédica que se encarga del estudio de los caracteres genéticos, mediante el uso de técnicas inmunológicas"; como "la rama de la investigación médica que explora la relación entre el sistema inmunitario y la genética"; o, más recientemente, como "la rama de la medicina dedicada al estudio de las interrelaciones entre herencia (genes), enfermedad y sistema inmunitario", entre otras. No obstante, si queremos ahondar más en el sentido amplio del término, lo que a mi juicio nos permite ver más de cerca las múltiples connotaciones y aplicaciones que del mismo puedan derivarse, podríamos definirla como "la ciencia que se encarga del estudio de los genes implicados en la codificación de los distintos elementos que integran el sistema inmunitario; del estudio de la interacción de los mismos durante el desarrollo y la regulación de la respuesta inmunitaria; del estudio de su implicación en la aparición de enfermedades o eventos médicos asociados en mayor o menor medida al sistema inmunitario, como son las llamadas enfermedades de base inmunológica, las transfusiones sanguíneas

o el trasplante de órganos, o el cáncer; y de la investigación de las múltiples aplicaciones que de ella puedan derivarse en el terreno del diagnóstico, pronóstico y tratamiento de muchas de estas enfermedades, gracias a la combinación de técnicas inmunológicas y de genética molecular".

Es precisamente esta última visión amplia y global de la Inmunogenética la que nos ofrecen los autores del libro, abordando para ello todos y cada uno de los pilares sobre los que se sustenta la disciplina. En mi opinión, el presente libro contiene la estructura y los elementos necesarios para poder llegar a entender, de una manera sencilla, desde el origen de la Inmunogenética hasta el desarrollo que ésta ha experimentado a lo largo del tiempo para convertirse en la ciencia que conocemos hoy en día. El libro incluye un total de 15 capítulos, escritos de una manera inteligible y amena, pero sin descuidar en absoluto el enorme rigor científico que caracteriza a todos sus autores. No en vano todos ellos son prestigiosos inmunólogos del ámbito universitario, hospitalario y empresarial, líderes en la materia y con un extenso currículum docente e investigador, lo que sin duda alguna enriquece el contenido final.

El lector que finalmente decida acudir al libro podrá apreciar a lo largo del mismo numerosas ilustraciones originales de gran calidad, así como la inclusión de múltiples enlaces a páginas web, imágenes y vídeos conteniendo materiales docentes y científicos *on line* (tutoriales, inmunopildoras, etc.) de enorme interés, la mayor parte de ellos desarrollados por los propios autores, y que, sin duda alguna, servirán para complementar

la comprensión de aquellos conceptos que puedan resultar más complejos. Me gustaría también mencionar la calidad y la originalidad, en términos de autoría, de la bibliografía incluida en cada uno de los capítulos del libro. Sin olvidar otros aspectos originales como la inclusión de un apartado de "Objetivos para el aprendizaje" al comienzo de cada capítulo, y de los apartados de "Conclusiones", "Resumen conceptual" y "Preguntas de evaluación" al final de cada uno de ellos. Aspectos todos ellos que ponen claramente de manifiesto el carácter docente e investigador de los autores, y en la línea marcada por las directrices del Espacio Europeo de Educación Superior.

La variedad, la calidad y la forma de abordar los temas tratados hacen que el libro resulte enormemente atractivo, no solo para estudiantes y residentes de las disciplinas de Inmunología y de Genética, sino también para estudiantes, residentes y profesionales de la mayor parte de disciplinas afines del ámbito sanitario, biotecnológico y biomédico.

Me gustaría concluir remarcando que lo más novedoso del presente libro, aparte de su contenido, es su carácter único, ya que es la primera vez que se publica en España un libro sobre la disciplina, algo que muchos profesionales del ámbito de la Biomedicina llevábamos reclamando desde hace años. Muchas gracias por el esfuerzo realizado.



IÑAKI ORTIZ DE LANDAZURI
Servei d'Immunologia
Hospital Clínic de Barcelona

El punto de vista de un residente

Gracias a los constantes avances en las técnicas de secuenciación del genoma, la medicina personalizada se está convirtiendo, cada vez más, en una realidad. El conocimiento de las alteraciones en genes concretos implicados en diversas patologías está permitiendo llevar a cabo diagnósticos más certeros, al mismo tiempo que está sirviendo de base para el desarrollo de nuevos fármacos o terapias. La inmunología, siempre unida a los descubrimientos en genética, se ve sometida a esta revolución de la secuenciación masiva debido a la valiosa y creciente información sobre los genes que regulan sus componentes e interacciones.

Con el objetivo de acercar a los lectores de forma didáctica los últimos avances sobre las relaciones entre los genes, las enfermedades y el sistema inmunitario, los profesores África González-Fernández, Alfredo Corell Almuzara, Manel Juan Otero, Eduardo Muñoz Díaz y José R. Regueiro González-Barros nos presentan este manual titulado *Inmunogenética*, dentro del proyecto editorial MANUALES DE GENÉTICA de la Editorial Síntesis. Dirigido principalmente a estudiantes, residentes y especialistas de diversas áreas médicas, este libro trata temas muy diversos: desde la Historia de la Inmunogenética, pasando por nociones destacables de los genes de múltiples componentes del sistema inmunitario y de las heterogéneas enfermedades inmunológicas de base genética, hasta llegar a novedosos apuntes sobre las técnicas más actuales en la manipulación de genes con fines terapéuticos.

De hecho, los 15 temas que constituyen este manual se agrupan en cuatro bloques bien diferenciados. Los dos primeros capítulos versan sobre los hitos principales de la inmunogenética e introducen conceptos básicos sobre los componentes

del sistema inmunitario y sus interacciones. Los siguientes capítulos (3-7) profundizan en las moléculas que regulan las interacciones innatas y adaptativas, y en las bases genéticas que permiten la diversidad de anticuerpos, receptores de los linfocitos T y de las citocinas. Los sucesivos capítulos que constituyen el bloque tercero se focalizan en las múltiples patologías relacionadas, abordando las inmunodeficiencias primarias, las enfermedades autoinmunitarias y los diversos factores relacionados con la alergia. Finalmente, en el último bloque se tratan conceptos sobre la inmunoterapia génica, la inmunogenética del cáncer y las metodologías empleadas en estos estudios. Cabe destacar que a lo largo de los capítulos se abordan temas de actualidad como, entre otros, el papel del microquimerismo en enfermedades hereditarias, el fenómeno de cromotripsis o las últimas novedades en el tratamiento con las células T con CAR (*Chimeric Antigen Receptor T cells*, CARTs). Además, se incluye un riguroso y profundo análisis de la genética de los grupos sanguíneos eritrocitarios.

Por otro lado, una característica que destaca del libro es la clara organización con fines didácticos de cada capítulo, ya que se especifican los conceptos por estudiar y los objetivos de aprendizaje. También se incluyen unas conclusiones sobre el tema en cuestión y un resumen conceptual. En relación con el objetivo formativo de este manual, sobresale que se empleen constantemente cuadros explicativos sobre la función de los genes más importantes en cada capítulo y su posible influencia en las diversas patologías. Resulta sorprendente ver que ciertas imágenes del libro no estén a color ya que eso podría facilitar, en algunas ocasiones, el mejor entendimiento del concepto explicado por la figura. Al final de cada capítulo se plantean

10 preguntas de verdadero/falso para evaluar lo aprendido. A pesar de que se especifica si cada pregunta es verdadera o falsa para la autocorrección, también habría sido muy útil que se incluyera una justificación a las preguntas con respuesta falsa para ayudar a fijar conceptos. Por último, pero no por ello menos relevante, el manual presenta una excelente selección de enlaces a vídeos o páginas web, algunas de ellos muy interesantes (como un enlace al curso del EMBL-EBI sobre *Next Generation Sequencing-NGS*).

Por lo tanto, el manual de *Inmunogenética* supone un adecuado soporte para iniciarse o profundizar en el interesante y prometedor campo que fusiona la genética y el funcionamiento del sistema inmunitario. Libros de este tipo, sin duda, suponen una excelente aportación para alumnos y profesores del campo de la inmunología, y para todos aquellos de las muchas áreas colindantes (neumología, endocrinología, alergia, trasplantes, infecciosas, oncología, etc.) donde la función del sistema inmunitario se sitúa como elemento fisiopatogénico fundamental.

Diagnóstico y monitorización inmunofenotípica de las neoplasias leucocitarias

PRÓXIMA APARICIÓN:

Muñoz, C. y Minguela, A. (2019).

Diagnóstico y monitorización inmunofenotípica de las neoplasias leucocitarias.

Elsevier. Barcelona.

ISBN: 978-84-9113-249-3

ALFREDO MINGUELA¹, CECILIA MUÑOZ² y ÁFRICA GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ³

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Murcia

²Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid

³Centro de Investigaciones Biomédicas (CINBIO) Centro de Investigación Singular de Galicia Universidad de Vigo



Continuando con la tarea formativa de la **Sociedad Española de Inmunología**, y en colaboración con la editorial Elsevier, aparece una nueva entrega de las monografías de utilidad para el diagnóstico inmunológico y la práctica de la Inmunología clínica. En la monografía **Diagnóstico y monitorización inmunofenotípica de las neoplasias leucocitarias**, coordinada por Cecilia Muñoz y Alfredo Minguela, han colaborado 17 expertos en dichas patologías procedentes de distintas regiones españolas.

La monografía cubre, de una forma clara y rigurosa, los abordajes actuales para la caracterización inmunofenotípica de los diversos tipos de neoplasias leucocitarias, orientados al diagnóstico y posterior seguimiento de los enfermos. Además, y sin ser su objetivo principal, describe las alteraciones moleculares y citogenéticas más relevantes en el diagnóstico y pronóstico de estas patologías.

Gracias a la técnica de generación de anticuerpos monoclonales desarrollada por George Köhler y César Milstein en 1975, que les valdría el premio Nobel en 1984, el conocimiento ad-

quirido sobre las poblaciones leucocitarias ha experimentado desde entonces un crecimiento exponencial, teniendo especial relevancia la identificación de moléculas de membrana con anticuerpos monoclonales específicos. Son ya

más de 370 los *cluster* de diferenciación (CD) conocidos, lo que junto a la tecnología desarrollada en los nuevos citómetros de flujo y al desarrollo de fluorocromos más brillantes, está permitiendo llegar a un nivel de especificidad y sensibilidad en el diagnóstico y seguimiento de las neoplasias leucocitarias impensable tan sólo hace unos años.

En la actualidad es posible analizar millones de células, con sensibilidades equiparables a los métodos moleculares más sensibles, y obtener resultados de forma casi inmediata y coste relativamente bajo. Recientemente, los avances en citometría de flujo se están concentrando en una nueva filosofía de análisis, con herramientas informáticas que permiten diseccionar las vías madurativas de las diferentes líneas hematopoyéticas. Esto ha impulsado notablemente nuestro conocimiento de la hematopoyesis normal, y con ello el poder identificar alteraciones

inmunofenotípicas asociadas a estadios premalignos o a las diferentes neoplasias leucocitarias. Igualmente, se están realizando importantes esfuerzos de estandarización, tanto de los instrumentos, como del procesamiento y el análisis de muestras, lo que va a permitir el desarrollo de bases de datos centralizadas donde contrastar los resultados de cada laboratorio, dando con ello lugar al nacimiento de una nueva generación de citometría de flujo o *next generation flow*.

Todo ello, junto al desarrollo de técnicas moleculares y citogenéticas cada vez más precisas, que permiten delimitar con mucha más seguridad el tipo y estadio de las neoplasias leucocitarias, se traduce en una medicina más personalizada, más selectiva y, por tanto, más segura y eficaz.

En el mismo sentido, el estudio del inmunofenotipo mediante citometría de flujo se ha convertido en las últimas décadas en una herramienta imprescindible en la evaluación de la eficacia del tratamiento mediante los estudios de enfermedad mínima residual (EMR), lo que permite adaptar la terapia a cada enfermo.

La monografía consta de ocho capítulos. En el capítulo 1, Alberto Orfao, Sergio Matarraz, Martín Pérez-Andrés y Julia Almeida describen la hematopoyesis normal, desde los precursores hematopoyéticos de médula ósea, hasta sus correspondientes células maduras en sangre periférica (neutrófilos, basófilos, eosinófilos, células dendríticas, monocitos, linfocitos T, B y NK) y otros tejidos (células plasmáticas, mastocitos, etc.).

En capítulos sucesivos, y siguiendo la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides, que fue actualizada en 2016, se repasan las alteraciones inmunofenotípicas, moleculares y citogenéticas más relevantes asociadas a las neoplasias leucocitarias. Es importante destacar el esfuerzo realizado en todos los capítulos por revisar el decisivo papel que está teniendo el estudio de la EMR, de elevado valor pronóstico en la mayoría de estas patologías.

En el capítulo 2, Mercedes Rey y Ana Cristina Serrano describen las neoplasias de precursores linfoides T y B, más conocidas como leucemias linfoblásticas agudas, y hacen hincapié en la EMR, ya que es precisamente en estas patologías donde su estudio contribuye de forma determinante al manejo clínico de los enfermos.

En el capítulo 3, Pilar Jiménez y Félix García-Sánchez revisan la leucemia mieloide aguda, una neoplasia leucocitaria caracterizada por presentar elevada heterogeneidad fenotípica y genotípica. El capítulo incluye una mención especial a la relevancia del estudio de las células madre leucémicas, para un adecuado

seguimiento y tratamiento de esta patología.

En el capítulo 4, Dolores Subirá y Josefa Melero exploran el cada vez más relevante papel de los estudios de inmunofenotipo en los síndromes mielodisplásicos, las neoplasias mieloproliferativas crónicas y otros síndromes relacionados, como la hemoglobinuria paroxística nocturna y la mastocitosis.

En el capítulo 5, Ernesto Roldán analiza, una por una, las neoplasias de células linfoides B maduras, en cuyo diagnóstico juega un papel muy relevante la caracterización inmunofenotípica por citometría de flujo, y que representan el grupo de tumores más numeroso en la última relación de neoplasias hematológicas de la OMS. Igualmente revisa el papel de los estudios de inmunofenotipo en el linfoma de Hodgkin.

En el capítulo 6, Julio Iglesias y Vanesa Cunill Monjo actualizan las neoplasias de células T y NK maduras. Estas constituyen un reto diagnóstico ya que son un grupo heterogéneo de tumores linfoides que cursan con una presentación clínica, así como con unas características inmunofenotípicas y morfológicas muy variadas.

En el capítulo 7, Alfredo Minguela y José Antonio Campillo revisan las neoplasias de células plasmáticas, una de las patologías oncológicas más frecuentes, que se han beneficiado de los mayores avances terapéuticos de los últimos años, y en las que se ha demostrado en gran medida el valor pronóstico del estudio de la EMR por citometría de flujo.

Por último, en el capítulo 8, Gema González y Juana Gil describen los esfuerzos realizados en la última década para la estandarización de la citometría de flujo, y dan las claves para acometer la última frontera en esta técnica: su incorporación a los estándares de calidad de los hospitales, mediante procesos de acreditación de los laboratorios que lo realizan.

Nos gustaría agradecer su colaboración a todos los profesionales que han participado en la elaboración de esta monografía. Con su labor diaria, estos grandes expertos contribuyen al adecuado diagnóstico y tratamiento de los pacientes con neoplasias leucocitarias. En la monografía nos han ofrecido una visión práctica para el correcto análisis de estas patologías, complejas y graves, pero apasionantes desde el punto de vista clínico y también científico. Esperamos que, gracias a su participación, el libro titulado **Diagnóstico y monitorización inmunofenotípica de las neoplasias leucocitarias**, se convierta en una guía esencial para los profesionales sanitarios involucrados en el diagnóstico, tratamiento e investigación de las neoplasias leucocitarias, tanto en la formación especializada, como en la asistencia diaria en consulta.



La esclerodermia



JAVIER CARBONE

Servicio de Inmunología
Hospital Gregorio Marañón
Madrid

En este número de la revista continuamos haciendo resúmenes de enfermedades de base inmunológica que afectan a los pacientes que vemos en nuestras consultas. Y toca esta vez la esclerodermia (esclerosis sistémica), una enfermedad autoinmune sistémica.

Las enfermedades autoinmunes aparecen cuando nuestro sistema inmunitario ataca, por motivos que suelen ser desconocidos, a distintos tejidos y órganos de nuestro cuerpo. En el caso de la esclerodermia, el objetivo del ataque es el conocido como tejido conectivo o conjuntivo, que tiene como función principal dar soporte a los órganos o servir de separación entre ellos. Como consecuencia de este ataque, se producen alteraciones en la piel, los vasos sanguíneos, los músculos e incluso órganos internos como el pulmón, el corazón, el tracto gastrointestinal o el riñón. En función del daño que ocurra, la esclerodermia puede ser: localizada, o limitada, afectando sólo a la piel; o bien sistémica, que, además de la piel, involucra también a vasos sanguíneos y órganos internos.

La esclerodermia también puede clasificarse en esclerodermia cutánea difusa, esclerodermia cutánea limitada, el síndrome de CREST (un acrónimo que define las alteraciones llamadas calcinosis, síndrome de Raynaud, la esclerodactilia, la esofagitis y las telangiectasis) o los síndromes de coexistencia de esclerodermia con otras enfermedades autoinmunes sistémicas como el lupus, la artritis reumatoide o la polimiositis. Esta complejidad de formas de presentación ya anticipa que en el manejo deben participar varios especialistas como reumatólogos, internistas,

pediatras, inmunólogos, neumólogos, cirujanos digestivos, nefrólogos, etc.

Tal y como se avanzaba al comienzo, no conocemos por qué se produce la esclerodermia. Actualmente se piensa que es debido a una acumulación de colágeno (que compone el tejido conectivo) en la piel y otros órganos, a la activación de fibroblastos (que producen el colágeno) y a lesión vascular. Todo ello como resultado de una respuesta defectuosa del sistema inmunitario. Por ejemplo, es posible encontrar “fallos” de función en linfocitos T, B, monocitos y macrófagos, así como la presencia de auto-anticuerpos. También problemas de regulación de la endotelina-1. La esclerodermia también puede aparecer como consecuencia de diversos factores ambientales, o incluso ser parte de otras enfermedades de origen autoinmune como la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, el lupus sistémico eritematoso o la dermatomiositis.



Apariencia clínica de necrosis acrosclerótica en un paciente con esclerosis sistémica (Breuckmann *et ál.*, *BMC Dermatology* 2004, 4:11; CC BY 2.0).

Con respecto a los auto-anticuerpos, existen evidencias que muestran que los anticuerpos relacionados con la esclerodermia podrían ser los responsables de los efectos proinflamatorios y profibróticos de los fibroblastos. Se piensa que unos receptores celulares, llamados receptores de tipo Toll, serían los encargados de reconocer a estos complejos inmunes formados por los anticuerpos, iniciando así el daño tisular. Conocer estos mecanismos es de vital importancia para desarrollar nuevas estrategias de tratamientos.

Diversos anticuerpos han sido asociados a distintas formas de esta patología. Por ejemplo, los anticuerpos anti-topoisomerasa I (conocidos como anticuerpos anti-Scl 70) se observan en las formas difusas de esclerodermia, en los casos que hay fibrosis pulmonar o compromiso cardíaco. Por otro lado, los anticuerpos anti-centrómero se ven en pacientes que tienen el síndrome CREST, mencionado al comienzo de este artículo.

El tratamiento de la esclerodermia está destinado a aliviar los síntomas, y pasa por un manejo disciplinario entre profesionales de distintos ámbitos. Por ejemplo, en casos de esclerodermia con crisis renal, la mayoría de expertos coincide en usar como primera línea de terapia un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Para la terapia de úlceras digitales se usa primero un agente bloqueante de canales de calcio. En casos más graves, las úlceras pueden responder al análogo de prostaciclina (iloprost). El bomsentán, un antagonista dual del receptor de la endotelina, se usa en el tratamiento de la hipertensión pulmonar y está aprobado en la Unión Europea para el tratamiento de úlceras digitales.

Aunque existen varios fármacos inmunosupresores para tratar de controlar los casos de esclerodermia difusa, el número de ensayos clínicos en humanos no es lo suficientemente grande como para generar la evidencia suficiente que nos permita evaluar cuál es el mejor, el más eficaz y el más seguro. Además, la complejidad de mecanismos y alteraciones clínicas de la esclerodermia añade aún más dificultad a la hora de elegir estas terapias. Entre los fármacos que han demostrado beneficio se encuentran la ciclofosfamida y el micofenolato mofetil. Otros estudios han evaluado el rol de la ciclosporina, la inmunoglobulina intravenosa, la talidomida o el metotrexato. Por supuesto, cada uno de estos fármacos tiene limitaciones asociadas a sus efectos adversos. Por ello, es necesario hacer

una individualización del tratamiento más adecuado en cada caso.

Más recientemente las llamadas terapias biológicas han demostrado poder tener un rol en algunos casos de esclerodermia. Entre ellas se está evaluando el rol de los anticuerpos monoclonales contra el linfocito B como el rituximab, o anticuerpos contra otras dianas de la respuesta inmunológica. Un ensayo aleatorizado recientemente publicado, ha demostrado que el rituximab es seguro y eficaz como alternativa a la ciclofosfamida para la terapia primaria temprana de manifestaciones cutáneas y pulmonares de pacientes con esclerodermia difusa. El mesilato de imatinib es una molécula capaz de inhibir los fenómenos de fibrosis cutánea *in vivo e in vitro*, mediante la inhibición de distintas enzimas llamadas tirosina quinasas que son claves en la manera de actuar del TGF- β , una citocina implicada en la patogenia de la esclerodermia. El imatinib se usa en la terapia de ciertos tumores y leucemias, y es un ejemplo de cómo ciertos fármacos de inmunoterapia de cáncer pueden ser útiles para tratar también otras enfermedades.

En el último Congreso Mundial de Autoinmunidad realizado en la ciudad de Lisboa este año se mostraron avances en varios aspectos del conocimiento, posibles causas y manejo de esta patología. El viernes 18 de mayo de 2018 por la tarde, hubo una interesante sesión a la que tuve la suerte de asistir, cuyo título fue “Los enigmas de la esclerosis sistémica”. Moderaron la sesión Juan Manuel Anaya (Colombia) y Laurent Arnaud (Francia). Luc Mouthon (Francia) habló sobre la implicación de los linfocitos B en la patogenia de la enfermedad. Ariane Herrick (Reino Unido) revisó el rol de la capilaroscopia, ya que sus cambios podrían ser una herramienta importante para predecir la progresión de la esclerodermia. Isabelle Marie (Francia) enfocó su charla acerca de la posible asociación entre la exposición ocupacional al sílice y solventes orgánicos con algunas características de la enfermedad. Renate van der Molen (Holanda) discutió sobre el perfil de los anticuerpos en una cohorte de pacientes de su país.

Dada la complejidad de la enfermedad, todos los implicados en su control, desde el mismo paciente, enfermeras, médicos de cabecera, médicos especialistas, otros profesionales del cuidado de la salud, asociaciones de pacientes, etc., ofrecen lo mejor de sus capacidades y posibilidades para el mejor manejo de la misma en beneficio de los pacientes.

Asociación Española de Esclerodermia



La Asociación Española de Esclerodermia (AEE) se enfoca en la concienciación social, información, divulgación y asesoramiento sobre la enfermedad de esclerodermia con el objetivo de ayudar al afectado y sus allegados, y contribuir a mejorar su calidad de vida.

Sus fines principales son:

- INFORMAR y orientar a los afectados, allegados y cualquier persona o entidad que se interese.
- PROMOVER la comprensión social y sensibilizar a los poderes públicos hacia esta enfermedad y sus problemas dando visibilidad.

- AYUDAR al afectado de esclerodermia tanto física como psíquicamente para evitar el estrés y sus consecuencias.

Entre sus servicios y actividades se encuentran el SIO (Servicio de Información y Orientación), encuentros de afectados y allegados denominados “Cafés Amigos de Esclerodermia”, “Programas de Respira”, jornadas formativas, talleres, mesas informativas, participación en redes y organizaciones, entre otras.

CONTACTO: MAMEN SÁNCHEZ. Trabajadora Social
VANESA MARTÍN. Presidenta de la AEE.
TEL. 911 697 304
C/ Rosa Chacel, 1 - 28231 Las Rozas
info@esclerodermia.com www.esclerodermia.com



Responde: JAVIER CARBONE

En la esclerodermia, ¿se ven afectados los músculos o pueden ser las fascias? El dolor es generalizado en todo el cuerpo, e intenso, provocando endurecimiento en los músculos y calambres. La esclerodermia tiene una astenia y dolor muy extremo que no se tiene en cuenta por no poderse justificar clínicamente.

Las fascias, estructuras del tejido conectivo de gran resistencia y localizadas por todo el cuerpo, son de aspecto membranoso y conectan y envuelven estructuras corporales. Están caracterizadas por una gran capacidad de deslizamiento y desplazamiento, permitiendo movimientos fisiológicos. Bajo el tejido subcutáneo se encuentra la fascia profunda, que es una capa de tejido conectivo desprovisto de grasa, que cubre el cuerpo paralelamente o profundamente a la piel y al tejido subcutáneo. Las extensiones de esta fascia revisten a estructuras más profundas, como los músculos, por lo que se le denomina fascia de revestimiento. La fascia también se une a los huesos.

En la esclerodermia, la fibrosis del tejido conectivo afecta principalmente a la piel, pero también puede implicar a estructuras subyacentes, como la grasa, las fascias, los músculos o los huesos, todo lo cual, efectivamente, se puede asociar con síntomas como la impotencia funcional y dolor, además de ocasionar alteraciones estéticas. Hay literatura que documenta las alteraciones de tejidos profundos, por ejemplo, mediante estudios de imagen como la resonancia magnética, en los que se describe el espesamiento y la fibrosis de la fascia.

Dibujando microbios: el arte de divulgar a golpe de viñeta



CARLOS ROMÁ-MATEO

Laboratorio de Fisiopatología de las Enfermedades Raras
Plataforma de Investigación en Epigenética (CIBER-
Rer-UV-INCLIVA)
Depto. Fisiología - Facultad de Medicina y Odontología
Universitat de València

Hacer divulgación científica no es fácil. Hace unos años, poca gente en el ámbito de la ciencia pensábamos en ella más que como consumidores. Hoy día, la cosa ha cambiado sustancialmente, y la divulgación se ha convertido en un campo fértil, un concepto omnipresente en multitud de estratos del ámbito científico. Ha pasado incluso de ser menospreciado e infravalorado, a requerirse en algunos casos como un punto imprescindible a tener en cuenta para la evaluación de proyectos, o de aptitudes y experiencia para los profesionales de la investigación.

Parece que algo ha despertado en la comunidad científica, y nos ha hecho percatarnos de que este acercamiento era algo que la sociedad demandaba. Una de las razones que está potenciando un auge de iniciativas divulgativas es el peligroso avance de las pseudociencias y falsas creencias que dan lugar a la aparición de terapias mal llamadas “alternativas”. El campo de la inmunología es, precisamente, uno de

los ejemplos más claros de esta situación. En una época en la que algunas enfermedades de carácter infeccioso se consideran prácticamente erradicadas gracias a la implantación y continua mejora de las técnicas de vacunación, aparece una corriente de personas que aducen una falsa inseguridad y unos problemas inherentes a la vacunación y que claman por hacer preferible el no utilizarla. Pero además de la desinformación interesada y mal intencionada, hay una indirecta generación de un escepticismo mal fundamentado, que da lugar a un clima de desconfianza y lleva a personas totalmente cabales –simplemente por carencia de información o contaminación con el “ruido” omnipresente en la era de la comunicación y la información– a levantar la ceja con suspicacia cuando se habla de utilizar fármacos para tratar una enfermedad que aún no se ha producido.

Una de las razones que está potenciando un auge de iniciativas divulgativas es el peligroso avance de las pseudociencias

Hay muchas formas de luchar contra este problema, siendo la principal y más obvia, la de proporcionar información. Personalmente –y aplico este criterio tanto para el tema de la vacunación como para cualquier otro–, opino que uno de los flancos más importantes es el de fijar el foco en la tierna infancia. Transmitir todo lo que sabemos hoy día, y sobre todo cómo lo sabemos y de qué forma hemos constatado que funciona, a las mentes jóvenes que todavía no están viciadas ni sesgadas, es una de las estrategias más eficientes. Una vez decidido esto, lo que puede resultar más difícil es elegir la metodología adecuada para hacerlo. Como gran fan de

los cómics, el lenguaje de la historieta y la narrativa gráfica, me siento muy cómodo utilizándolos para transmitir conceptos tan difíciles como los que tenemos que manejar. Y en el caso de la inmunología en general, y de la vacunación en particular, los *comiqueros* (y los cinéfilos, entre los que también me cuento) tenemos

una ventaja especial, puesto que el tema a tratar no es sino una suerte de batalla campal, en la que los similares bélicos y policíacos, con tanto calado en cualquier público, están a la orden del día. Pero donde realmente se torna una metodología clave, es cuando uno trata de divulgar este tipo de conocimiento entre los más jóvenes. Y, según aumentamos la juventud, más todavía. Las charlas y conferencias ante adolescentes o preadolescentes requieren de material gráfico bien vistoso y lucido si queremos que nos presten la más mínima atención. Pero si llegamos a nivel de primaria, incluso a infantil... allí la esperanza de conseguir transmitir estos conceptos disminuye considerablemente. En esos casos ya no solo necesitamos apoyo gráfico, sino que tenemos que intentar que el público interactúe y se sienta partícipe. El mayor reto

al que me he enfrentado consistió en armarme de valor para intentar explicar qué son y cómo funcionan las vacunas... a una clase de niños y niñas de cuatro años.

Que yo supiera, lo máximo que podía esperar de mi público (aparte de que no se durmiera) es que a algunos de ellos les hubiesen hablado de las bacterias, o de los “bichitos” que causan las enfermedades. Así que, explotando el símil tan socorrido de los policías y los “bichos malos” a los que estos deben dar caza, realicé una serie de dibujos para repartir entre los niños [Figura 1]. Sin entrar en detalles de la actividad, solo mencionar que resultó exitosa desde varios puntos de vista. Primero, porque al utilizar dibujos en blanco y negro susceptibles de ser coloreados, los pequeños se implicaron mucho: cada uno se encariñó con *su monstruo*, ya fuese “bueno” o “malo”. Pero, además, al introducir el concepto de la vacunación y poner en marcha una especie de juego de rol, donde solo alguno de los policías tenía el dibujo de “Se busca” correspondiente a un único monstruo, pudieron interpretar que no todos los monstruos eran tan peligrosos; solo algunos fueron objeto de persecución, puesto que los policías los habían reconocido gracias a la foto identificativa. Este tipo de actividad, que por supuesto fue corta y muy sencilla, tiene un gran potencial, siendo susceptible de

La actividad para cuatro años, en toda su sencillez, ya transmite varios conceptos en sí mismos importantes

ampliarse si los participantes disponen de más conocimientos. En cursos superiores se puede introducir el concepto de los anticuerpos, utilizando cartulinas o pegatinas de distintos colores; y se puede seguir complicando progresivamente. Pero la clave reside en darse cuenta, precisamente, de que a ciertos niveles **no se debe** complicar.

La actividad para cuatro años, en toda su sencillez, ya transmite varios conceptos en sí mismos importantes. Que existan bichos buenos y bichos malos, y que no todos deban ser eliminados, ya es en sí mismo un concepto innovador para una mente tan joven. Que el cuerpo pueda reconocerlos específicamente, gracias a algo que los médicos inyectan mediante las tan

temidas jeringuillas, también. Y parte del éxito en transmitir estas ideas reside en una gran medida en la metodología utilizada: los dibujos, caricaturas y analogías de lucha o conflicto captan su atención. Cuando ellos mismos juegan con esos dibujos y los interpretan de cierta manera más personal, su atención está garantizada. La prueba de ello es que algunos quieren seguir sabiendo más cosas; o que, como sucedió en esta ocasión, pocos días después acudan al pediatra para una vacunación rutinaria y por vez primera – según testimonio de la propia madre que me lo hizo saber– lo hagan sin miedo y con curiosidad por saber contra qué bichitos le estará protegiendo la vacuna. Esto, para un divulgador, es un éxito absoluto.

Aunque, por supuesto, la única forma de saber si estas iniciativas tienen realmente un efecto en la



Figura 1. Algunos ejemplos de bichitos para ensayar conceptos de inmunología con los más pequeños, que podréis encontrar en mi blog “¡Jindetrés, sal!”.

aceptación social de la vacunación y todos sus procesos, pasa por realizar una correcta cuantificación de las actividades –somos científicos, al fin y al cabo–, algo que cada vez más proyectos de investigación, especialmente en el campo de la innovación docente, pero también en el ámbito de la divulgación científica, están poniendo en práctica de forma cada vez más rigurosa. Es muy ilustrativo (nunca mejor dicho) que se estén creando cursos y talleres en universidades, como el curso “El cómic como herramienta de divulgación y comunicación científica”, donde algunos ponentes tuvimos la posibilidad de exponer experiencias como la aquí presentada, o iniciativas como el cómic de divulgación “*The OOBIK proteo-type*” [Figura 2] que un servidor creó junto al ilustrador Gerardo Sanz. Un cómic que también he utilizado en la docencia, incluso en un entorno universitario.

Efectivamente, vivimos tiempos de cambio: de igual modo que la divulgación, hace apenas una década, no era una prioridad ni se tenía en cuenta curricularmente, nadie hubiera pensado que el cómic, la ilustración y el diseño gráfico pudieran tener tanto que decir en un entorno académico o en la popularización de la ciencia. Y no menos importante: en la lucha contra la pseudociencia y sus peores consecuencias. Un tipo de lucha, casi podríamos decir, *preventiva*, basada en sembrar el conocimiento científico y sus metodologías, para convertirlos en parte de nuestra cultura y blindar la in-

fluencia perniciosa de creencias irracionales y manipulaciones basadas en la desinformación y el miedo. Puede que no todo el mundo encuentre especialmente atractivo el formato del cómic; pero todo aquello que llame la atención, que entre por los ojos y, sobre todo, que suponga un cambio frente a lo que se tiene muy visto... debe tenerse muy en cuenta. Porque si algo hemos aprendido los que nos dedicamos a la ciencia, en especial si tenemos experiencia en comunicación científica, es que la mejor forma de avanzar es no quedarse nunca quieto. Y no lo olvidemos: si no somos nosotros quienes llegamos primero... tal vez lo hagan otros, con no tan buenas intenciones.

Y contra eso, todavía no tenemos una vacuna.

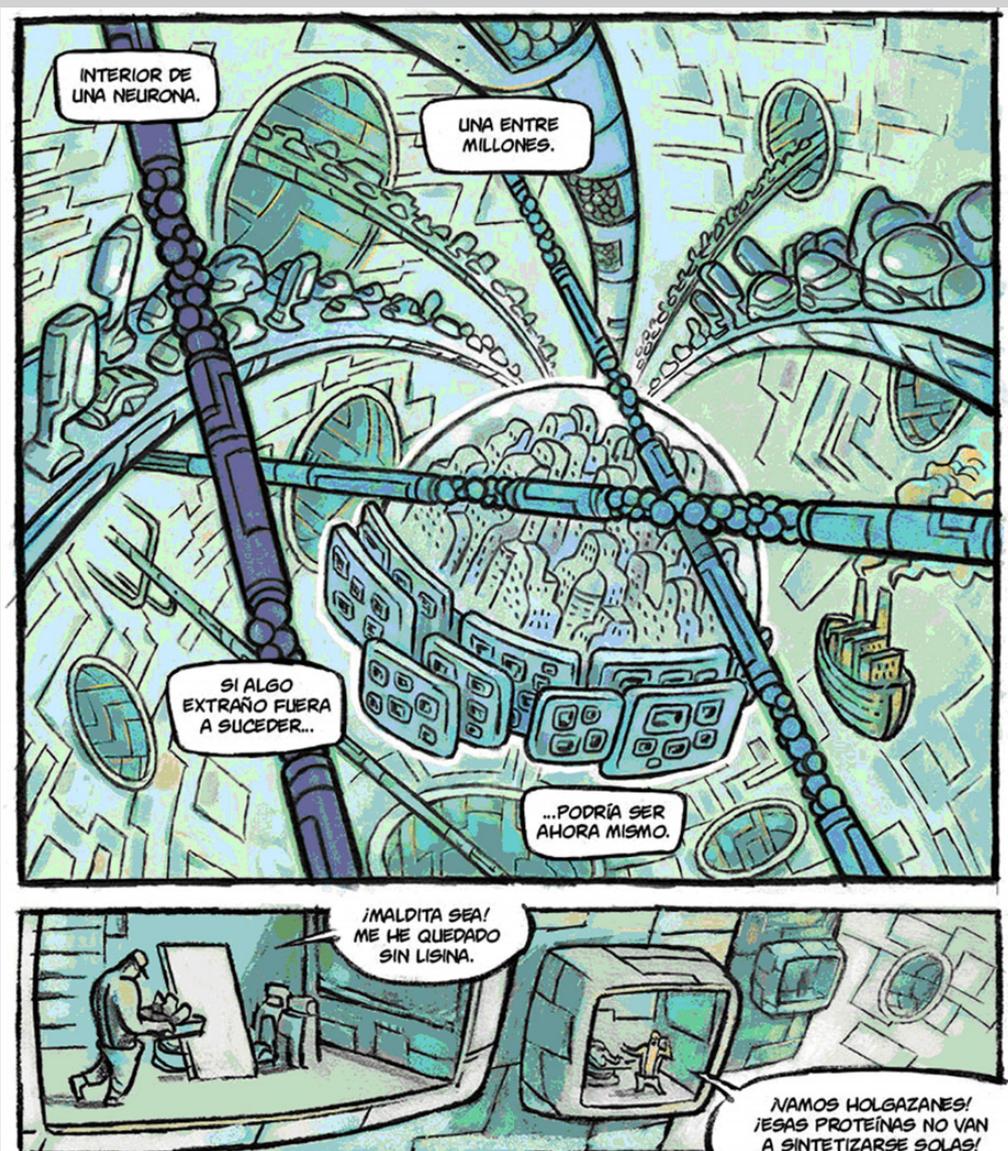


Figura 2. “*The OOBIK proteo-type*”, por Carlos Romá y Gerardo Sanz.



¿Qué
investigas?

¿Cómo pueden las células del sistema inmunitario contribuir a los infartos e ictus?



JESÚS GIL PULIDO

Instituto de Biología Molecular
Maguncia, Alemania

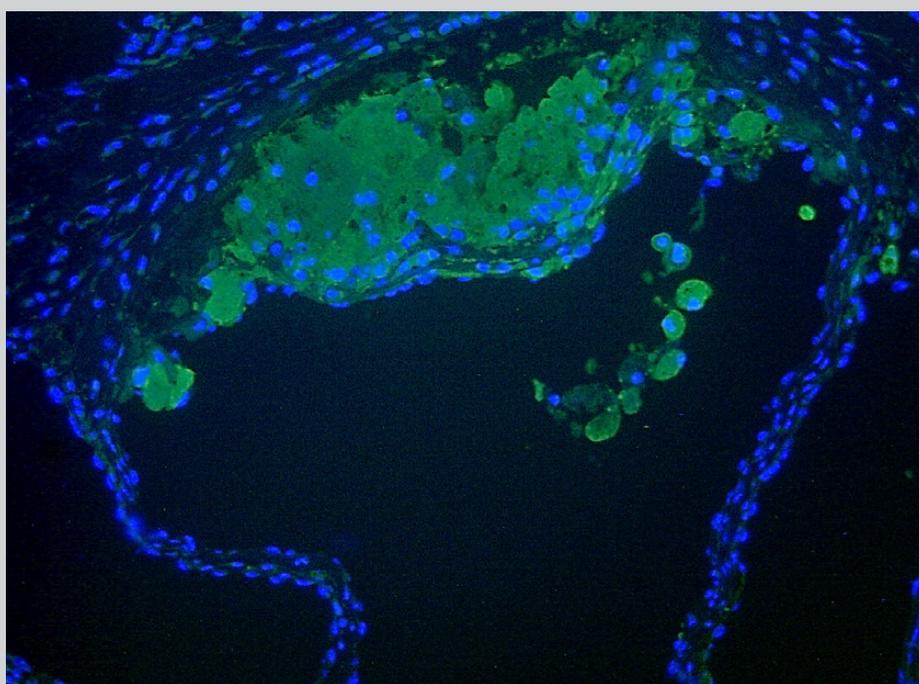
Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en los países desarrollados, y no dejará de serlo en el futuro. Las manifestaciones más comunes, como son los infartos de miocardio y los accidentes cerebrovasculares (también conocidos como derrames cerebrales o ictus), pueden aparecer como consecuencia de un proceso inflamatorio crónico conocido como arteriosclerosis. ¿Y sabías que los guerreros del sistema inmunitario tienen mucho que decir durante todo este proceso?

El proceso de arteriosclerosis comienza cuando las paredes de las arterias se debilitan. No sabemos muy bien por qué ocurre esto. Se sabe que ciertos factores, algunos intrínsecos como la fuerza con la que la sangre “golpea” algunas zonas de las arterias, y otros extrínsecos (y, por lo tanto, con capacidad de ser modificados) tales como el tabaco o la hipertensión, hacen que las células que componen las paredes de las arterias no se unan con tanta fuerza y, como consecuencia, dejen pasar algunos compuestos que circulan por la sangre. Por ejemplo, el colesterol. Seguro que cuando he mencionado enfermedad cardiovascular, lo primero que se te ha venido a la cabeza ha sido el colesterol. Pero, ¿es realmente tan malo como dicen?

Lo primero que hay que tener en cuenta es que el colesterol no puede viajar libremente por la sangre, ya que ambos “no se llevan muy bien”. Por lo tanto, lo primero que tiene que hacer es unirse a ciertas proteínas

para poder viajar “tan a gusto”. Existen distintos tipos de proteínas que transportan colesterol, de las cuales estoy seguro de que, de al menos dos, has leído antes. Las primeras son las distinguidas HDL, lo que coloquialmente llamamos “colesterol bueno”, que se encargan de excretar el colesterol. Por otro lado, nos encontramos con las LDL, también conocidas como las que transportan el “colesterol malo”.

Vale, vale, pero ¿qué tiene que ver todo esto con el sistema inmunitario?, ¿dónde entran en juego nuestros guerreros? Cuando las paredes de nuestras arterias se debilitan, éstas mandan señales a los guerreros advirtiéndoles de que algo va mal. Este es el primer momento en el que nuestro ejército empieza a activarse y a formar parte del proceso de arteriosclerosis. Este debilitamiento de las arterias no solo provoca una llamada general al ejército interior, sino que también provoca que otras partículas puedan pasar al

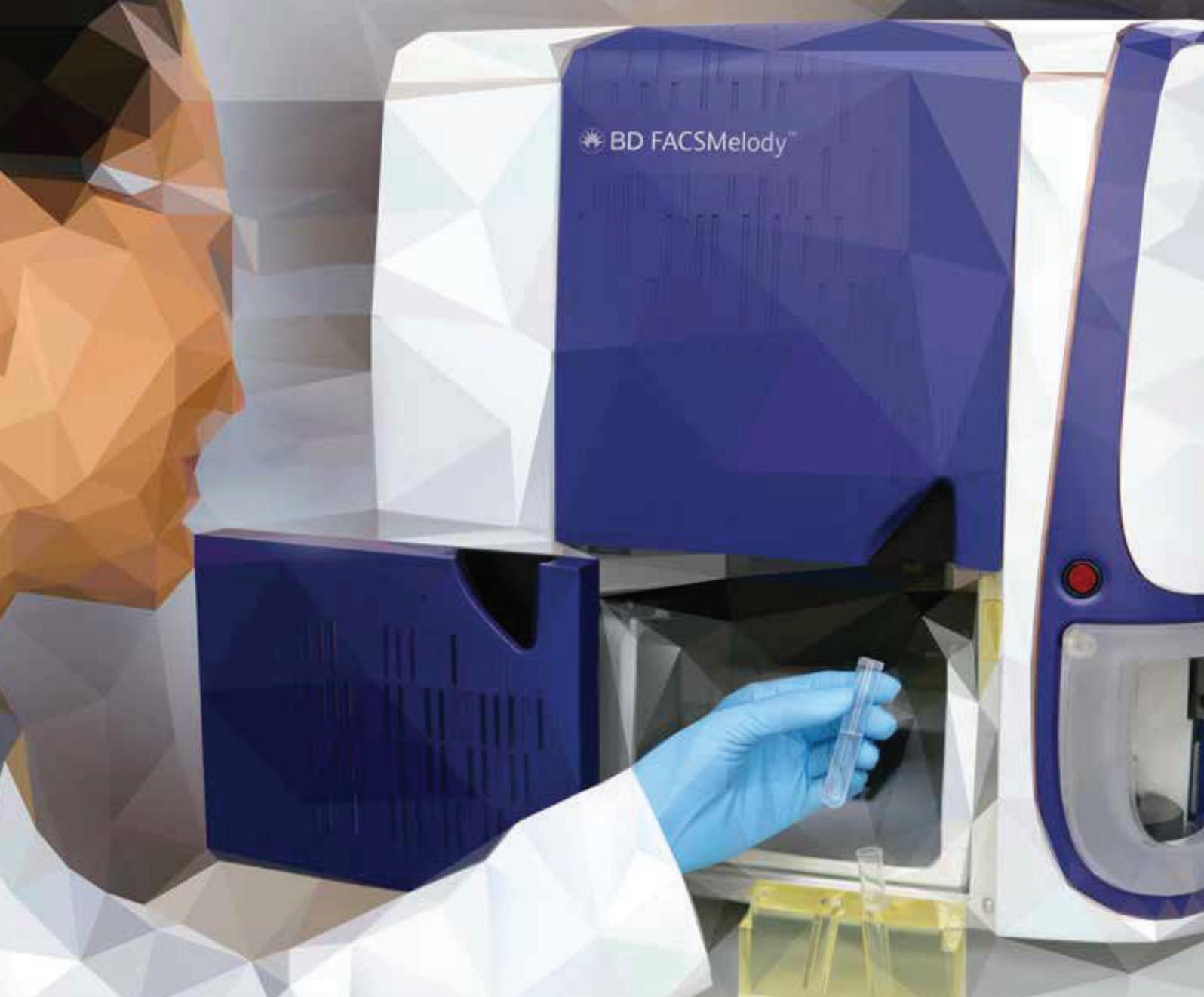


Placa arteriosclerótica en la raíz aórtica de un ratón. En verde, macrófagos infiltrados en la placa. En azul, núcleo celular (Fotografía propiedad de Jesús Gil, Instituto de Biomedicina Experimental, Wurzburg, Alemania).

otro lado más fácilmente. ¿Os podéis imaginar quién? En efecto, las partículas LDL. Una vez que pasan esa barrera, estas moléculas sufren una serie de modificaciones que sirven como una llamada de emergencia extra para más guerreros del sistema inmunitario. La consecuencia de esta acumulación de colesterol y células del sistema inmunitario es la formación de lo que se conoce como placas arterioscleróticas. Con el tiempo, según nuestros hábitos de vida y predisposición genética, estas placas pueden ser tan grandes que el torrente sanguíneo se detenga, impidiendo que los nutrientes que se transportan lleguen a su lugar de destino. Un desenlace similar ocurre si la placa se rompe y se forma un trombo, el cual circulará libremente por el organismo hasta llegar a un lugar que sea más grande que su tamaño y lo tapone.

Mi trabajo en el Hospital Universitario de Würzburg se basó en estudiar precisamente cómo algunos de los guerreros del sistema inmunitario influyen en la formación de las placas. En mi caso particular, estuve estudiando a dos viejos conocidos: las células dendríticas y los soldados T. Mediante el uso de modelos animales, podemos inducir una arteriosclerosis acelerada en ratones de laboratorio, que se asemeja en muchos aspectos a la evolución de la enfermedad en los humanos. De esta forma, viendo cómo se desarrollan las placas en estos animales, podemos hacernos una idea de cuándo y cómo actúan estos soldados durante el progreso de las placas. Solo así podremos desarrollar estrategias terapéuticas que nos permitan retrasar el proceso de arteriosclerosis y, por tanto, contribuir a disminuir la primera causa de muerte en el mundo.





THE DIFFERENCE OF **ONE** SIMPLE SORT

ONE RESEARCHER, ONE SORTER, ONE CELL, MANY DISCOVERIES. BD is dedicated to developing easy-to-use cell sorting technologies that simplify accurate and reliable flow cytometry. The **BD FACSMelody™** cell sorter introduces a powerful combination of high performance, reproducible results and automated ease of use from a brand whose integrated flow cytometry portfolio and rigorous standards you can trust. BD FACSMelody is an affordable cell sorter that requires minimal training making it an ideal solution to advance your research. Its software guides the operator through every step, with a system sort readiness of less than 17 minutes for optimal timeliness. Designed to improve efficiency and throughput, it comes with the full suite of BD service and support to help you maximize your investment. Learn more about the one cell sorter that is easy to learn, to use and to maintain. Discover the difference one company can make. **Discover the new BD.**

Learn more about the Difference of One at bd.com/SimpleSort

Class 1 Laser Product.
For Research Use Only. Not for use in diagnostic or therapeutic procedures.
© 2016 BD. BD, the BD Logo and BD FACSMelody are trademarks of Becton, Dickinson and Company.
23-18464-01

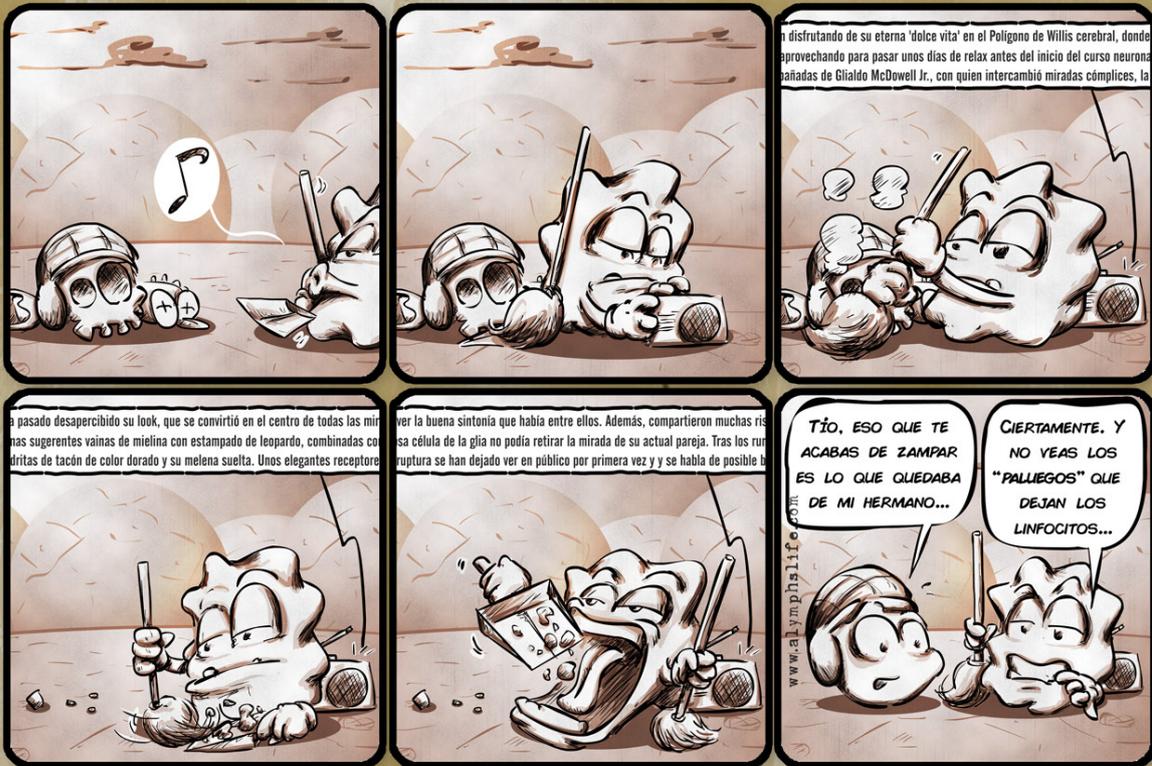




A LYMPH'S LIFE

Un cómic inmunológico sobre las épicas batallas diarias de nuestro organismo

Nº15: Dust my Broom



Los Macrófagos

CUANDO COMBATIMOS UNA INFECCIÓN, EL CAMPO DE BATALLA SUELE QUEDAR HECHO UNOS ZORROS. ANTES DE RECONSTRUIRLO HAY QUE LIMPIARLO, Y LOS ENCARGADOS DE ESTO SON LOS **MACRÓFAGOS**.



1 DURANTE UNA INFECCIÓN LOS MACRÓFAGOS CONTRIBUYEN A LA BATALLA DEVORANDO (FAGOCITANDO) Y PROCESANDO A LOS ENEMIGOS.



2 CUANDO CONCLUYE LA LUCHA, EL CAMPO DE BATALLA QUEDA REPLETO DE BAJAS, TANTO ENEMIGAS COMO DE TROPAS DEL SISTEMA INMUNITARIO.



3 LOS MACRÓFAGOS ELIMINAN TODOS ESOS RESTOS, Y VUELVEN A DEJAR DESPEJADO EL TEJIDO QUE SUFRIÓ LA INFECCIÓN.



4 DE ESTA MANERA SE PUEDEN INICIAR DE MANERA EFICIENTE LAS TAREAS DE RECONSTRUCCIÓN, Y REPARAR RÁPIDAMENTE LOS TEJIDOS DAÑADOS.

TAMBIÉN PUEDES SEGUIRNOS EN WWW.ALYMPHLIFE.COM

